



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0068478
(43) 공개일자 2021년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 16/28</i> (2006.01) <i>A61K 38/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07K 14/47</i> (2006.01) <i>C07K 14/52</i> (2006.01) <i>C07K 14/54</i> (2006.01) <i>C12N 15/62</i> (2006.01) <i>C12N 5/0783</i> (2010.01) (52) CPC특허분류 <i>C07K 16/2809</i> (2013.01) <i>A61K 38/00</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2021-7012024 (22) 출원일자(국제) 2021년07월26일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2021년04월22일 (86) 국제출원번호 PCT/US2019/043805 (87) 국제공개번호 WO 2020/068261 국제공개일자 2020년04월02일 (30) 우선권주장 62/738,981 2018년09월28일 미국(US)	(71) 출원인 메사추세츠 인스티튜트 오브 테크놀로지 미국 02139 메사추세츠 캠프리지 메사추세츠 애브 뉴 77 (72) 발명자 윌트럽, 칼, 대인 미국 02467 메사추세츠주 체스트넛 힐 우드론 드 라이브 48 무민, 누르 미국 02141 메사추세츠주 캠프릿지 윈터 스트리트 89 #2 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 201 항

(54) 발명의 명칭 **콜라겐-국제화된 면역조정성 분자 및 그의 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 면역조정성 도메인에 작동가능하게 연결된 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 본 개시내용은 또한 예를 들어, 암을 치료하기 위한 조성물 및 이를 사용하는 방법을 특색으로 한다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/4725 (2013.01)
C07K 14/521 (2013.01)
C07K 14/54 (2013.01)
C07K 14/5434 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C12N 15/62 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
C07K 2319/00 (2013.01)

(72) 발명자

팔메리, 조셉

미국 02140 메사추세츠주 캄브릿지 엘름 스트리트
176 #3

친, 매그놀리아

미국 02139 메사추세츠주 캄브릿지 메모리얼 드라
이브 305

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

- (i) 면역조정성 도메인;
- (ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인; 및
- (iii) 임의로, 링커,

여기서 면역조정성 도메인은 링커로 또는 링커 없이 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 가 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 약 5-100 kDa, 약 10-80 kDa, 약 20-60 kDa, 약 30-50 kDa, 또는 약 10 kDa, 약 20 kDa, 약 30 kDa, 약 40 kDa, 약 50 kDa, 약 60 kDa, 약 70 kDa, 약 80 kDa, 약 90 kDa 또는 약 100 kDa의 MW를 갖는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 콜라겐에 결합하는 1개 이상의 류신-풍부 반복부를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 5

제4항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 콜라겐에 결합하는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 류신-풍부 반복부를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 소형 류신-풍부 프로테오글리칸 (SLRP) 패밀리의 인간 프로테오글리칸 부류 II 구성원으로부터의 1개 이상의 류신-풍부 반복부를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 7

제6항에 있어서, SLRP가 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 8

제7항에 있어서, SLRP가 루미칸인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 인간 SLRP를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 10

제9항에 있어서, SLRP가 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 11

제10항에 있어서, SLRP가 루미칸인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 12

제11항에 있어서, 루미칸이 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 Ig-유사 도메인을 갖는 인간 유형 I 당단백질, 또는 콜라겐에 결합하는 그의 세포외 부분을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 14

제13항에 있어서, 유형 I 당단백질이 콜라겐 유형 I에의 결합에 대해 루미칸과 경쟁하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 인간 유형 I 당단백질이 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 16

제14항에 있어서, 인간 유형 I 당단백질이 LAIR1인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 17

제13항에 있어서, 인간 유형 I 당단백질이 LAIR1이고, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 도메인이 면역 세포에 의한 반응을 활성화시키거나, 증진시키거나 또는 촉진시키는 폴리펩티드를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 도메인이 면역 세포에 의한 반응을 억제하거나, 감소시키거나 또는 저지하는 폴리펩티드를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 면역 세포가 선천 림프 세포, T 세포, B 세포, NK 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 림프 세포인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포가 단핵구, 호중구, 과립구, 비만 세포, 대식세포, 수지상 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 골수 세포인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포에 의한 반응이 시토카인 생산, 항체 생산, 항원-특이적 면역 세포의 생산, 증가된 이펙터 기능 및/또는 세포독성, 및 이들의 조합을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 도메인이 시토카인, 케모카인, 활성화 리간드/수용체, 억제성 리간드/수용체, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 1종 이상을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 27

제26항에 있어서, 면역조정성 도메인이 1종 이상의 시토카인을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 28

제27항에 있어서, 시토카인이 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-15/IL-15RA, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 감마 공통 쇠 수용체 인터류킨인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 29

제28항에 있어서, 시토카인이 IL-2인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 30

제27항에 있어서, 시토카인이 IL-12 (p35), IL-12 (p40), IL-12(p35)/IL-12(p40), IL-23, IL-27, IL-35, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 IL-12 패밀리 구성원인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 31

제30항에 있어서, 시토카인이 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일 쇠 융합물인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 32

제27항에 있어서, 시토카인이 IL-1, IL-18, IL-33, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 IL-1 패밀리 구성원인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 33

제32항에 있어서, 시토카인이 IL-18인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 34

제27항에 있어서, 시토카인이 TNF α , INF α , IFN- γ , GM-CSF, FLT3L, G-CSF, M-CSF, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 35

제26항에 있어서, 면역조정성 도메인이 1종 이상의 케모카인을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 36

제35항에 있어서, 케모카인이 LIF, MIP-2, MIP-1 α , MIP-1 β , CXCL1, CXCL9, CXCL10, MCP-1, 에오타신, RANTES, LIX 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 37

제35항에 있어서, 케모카인이 CCL3, CCL4, CCL5, 에오타신 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 38

제26항에 있어서, 면역조정성 도메인이 1종 이상의 활성화 리간드/수용체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 39

제38항에 있어서, 활성화 리간드/수용체가 TNF 슈퍼패밀리, CD28 수용체 슈퍼패밀리, B7 리간드 패밀리, 및 T 세포 수용체로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 40

제39항에 있어서, 활성화 리간드/수용체가 TNF-알파, CD40L, 4-1BBL, OX40, 및 이들의 조합으로부터 선택된 TNF 슈퍼패밀리 리간드인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 41

제39항에 있어서, 활성화 리간드/수용체가 TNF 슈퍼패밀리 수용체이고, 면역조정성 도메인이 항-TNFR1 항체, 항-TNFR2 항체, 항-CD40 항체, 항-4-1BB 항체 및 항-OX40 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 42

제39항에 있어서, 활성화 리간드/수용체가 ICOS 리간드, CD80, 및 CD86, 및 이들의 조합으로부터 선택된 CD28 슈퍼패밀리 구성원 또는 B7 패밀리 구성원인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 43

제39항에 있어서, 활성화 리간드/수용체가 CD28 슈퍼패밀리 구성원이고, 면역조정성 도메인이 항-ICOS 항체 및 항-CD28 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 44

제39항에 있어서, 활성화 리간드/수용체가 T 세포 수용체이고, 면역조정성 도메인이 항-CD3 γ 항체, 항-CD3 δ 항체, 항-CD3 ζ 항체, 및 항-CD3 ϵ 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 45

제26항에 있어서, 면역조정성 도메인이 1종 이상의 억제성 리간드/수용체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 46

제45항에 있어서, 억제성 리간드/수용체가 CD28 수용체 슈퍼패밀리, TNF 슈퍼패밀리, 및 체크포인트 억제제로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 47

제46항에 있어서, 억제성 리간드/수용체가 CD28 슈퍼패밀리 구성원이고, 면역조정성 도메인이 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-CTLA4 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 48

제46항에 있어서, 억제성 리간드/수용체가 TNF 슈퍼패밀리 구성원이고, 면역조정성 도메인이 항-TIGIT 항체 및 항-BTLA 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 49

제46항에 있어서, 억제성 리간드/수용체가 체크포인트 억제제이고, 면역조정성 도메인이 항-VISTA 항체, 항-TIM-3 항체, 항-LAG-3 항체, 항-CD47 항체, 및 항-SIRP α 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 도메인이 링커를 통해 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 51

제50항에 있어서, 링커가 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조정성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 길량의 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 52

제50항에 있어서, 링커가 융합 단백질에 조직으로부터의 확산을 감소시키는데 충분한 분자량을 제공하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 53

제50항에 있어서, 링커가 콜라겐 원섬유로부터의 면역조정성 도메인의 입체적 분리를 허용하여 수용체/리간드 결합을 촉진시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드이며, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 55

제50항에 있어서, 링커가 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 56

제50항에 있어서, 링커가 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기

의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 58

제50항에 있어서, 융합 단백질이 ≥ 60 kDa인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 59

제50항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 60

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

i) 적어도 1종의 시토카인;

(ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인; 및

(iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 $N=1-1000$, $10-900$, $30-800$, $40-700$, $50-600$, $100-500$, 또는 $200-400$ 인 링커,

여기서 시토카인은 링커를 통해 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인

면역조정성 융합 단백질.

청구항 61

제60항에 있어서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 가 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된 인간 SLRP를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 63

제62항에 있어서, SLRP가 루미칸인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 64

제63항에 있어서, 루미칸이 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 65

제60항 또는 제61항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 66

제65항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 LAIR1인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 67

제66항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기

22-122를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 68

제66항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 69

제66항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 70

제66항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 71

제60항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 시토카인이 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-15/IL-15RA, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 감마 공통 쇄 수용체 인터류킨인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 72

제71항에 있어서, 시토카인이 IL-2인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 73

제60항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 시토카인이 IL-12 (p35), IL-12 (p40), IL-12(p35)/IL-12(p40), IL-23, IL-27, IL-35, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 IL-12 패밀리를 구성원인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 74

제73항에 있어서, 시토카인이 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일 쇄 융합물인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 75

제74항에 있어서, 제2 시토카인을 포함하며, 여기서 제2 시토카인은 IL-2인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 76

제60항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 시토카인이 IL-1, IL-18, IL-33, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 IL-1 패밀리를 구성원인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 77

제60항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 시토카인이 TNF α , INF α , IFN- γ , GM-CSF, FLT3L, G-CSF, M-CSF, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 78

제60항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조정성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 질량의 것이고/거나, 융합 단백질에 조직으로부터의 확산을 감소시키는데 충분한 분자량을 제공하고/거나, 콜라겐 원섬유로부터의 면역조정성 도메인의 입체적 분리를 허용하여 수용체/리간드 결합을 촉진시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 79

제60항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 80

제60항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 81

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 82

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 83

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

i) 적어도 1종의 케모카인;

(ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인; 및

(iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 $N=1-1000$, $10-900$, $30-800$, $40-700$, $50-600$, $100-500$, 또는 $200-400$ 인 링커,

여기서 케모카인은 링커를 통해 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인

면역조정성 융합 단백질.

청구항 84

제83항에 있어서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 가 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된 인간 SLRP를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 86

제85항에 있어서, SLRP가 루미칸인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 87

제86항에 있어서, 루미칸이 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 88

제83항 또는 제84항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택되는 것인 면역

조정성 융합 단백질.

청구항 89

제88항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 LAIR1인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 90

제89항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 91

제89항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 92

제89항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 93

제89항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 94

제83항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 케모카인이 LIF, MIP-2, MIP-1 α , MIP-1 β , CXCL1, CXCL9, CXCL10, MCP-1, 에오타신, RANTES, LIX, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 95

제83항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 케모카인이 CCL3, CCL4, CCL5, 에오타신 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 96

제83항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조정성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 질량의 것이고/거나, 융합 단백질에 조직으로부터의 확산을 감소시키는데 충분한 분자량을 제공하고/거나, 콜라겐 원섬유로부터의 면역조정성 도메인의 입체적 분리를 허용하여 수용체/리간드 결속을 촉진시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 97

제83항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 98

제83항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 99

제83항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 100

제83항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 101

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

(i) 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 활성화 리간드/수용체에 결합하는 효능제 항체; 및

(ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인,

여기서 콜라겐-결합 도메인은 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 102

제101항에 있어서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 가 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 103

제101항 또는 제102항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된 인간 SLRP를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 104

제103항에 있어서, SLRP가 루미칸인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 105

제104항에 있어서, 루미칸이 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 106

제101항 또는 제102항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 107

제106항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 LAIR1인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 108

제107항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 109

제107항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1 개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 110

제107항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 111

제107항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 112

제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 효능제 항체가 항-TNFR1 항체, 항-TNFR2 항체, 항-CD40 항체, 항-4-1BB 항체 및 항-OX40 항체로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 113

제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 효능제 항체가 항-ICOS 항체 및 항-CD28 항체로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 114

제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 항-CD3 γ 항체, 항-CD3 δ 항체, 항-CD3 ζ 항체, 및 항-CD3 ϵ 항체로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 115

제101항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 116

제101항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 117

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

(i) 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 억제성 리간드/수용체에 결합하는 길항제 항체; 및

(ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인,

여기서 콜라겐-결합 도메인은 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 118

제117항에 있어서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 가 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 119

제117항 또는 제118항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 루미칸, 테코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된 인간 SLRP를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 120

제119항에 있어서, SLRP가 루미칸인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 121

제120항에 있어서, 루미칸이 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 122

제117항 또는 제118항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 123

제122항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 LAIR1인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 124

제111항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 125

제123항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 126

제123항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 127

제123항에 있어서, 콜라겐-결합 도메인이 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체를 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 128

제117항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 길항제 항체가 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-CTLA4 항체, 항-TIGIT 항체, 항-BTLA 항체, 항-VISTA 항체, 항-TIM-3 항체, 항-LAG-3 항체, 항-CD47 항체, 및 항-SIRP α 항체로부터 선택되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 129

제117항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 130

제117항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV

콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 131

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

- (i) 인간 IL-2;
 - (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
 - (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- 여기서 IL-2는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 132

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

- (i) 인간 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물;
 - (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
 - (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- 여기서 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 133

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

- (i) 인간 CCL-3;
 - (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
 - (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- 여기서 CCL-3은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 134

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

- (i) 인간 CCL-4;
 - (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
 - (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- 여기서 CCL-4는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 135

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

(i) 인간 CCL-5;

(ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및

(iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,

여기서 CCL-5는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 136

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

(i) 인간 에오탁신;

(ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및

(iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,

여기서 에오탁신은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인

면역조정성 융합 단백질.

청구항 137

제131항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 루미칸이 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 138

제131항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, LAIR1이 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 139

제131항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조정성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 질량의 것이고/거나, 융합 단백질에 조직으로부터의 확산을 감소시키는데 충분한 분자량을 제공하고/거나, 콜라겐 원섬유로부터의 면역조정성 도메인의 입체적 분리를 허용하여 수용체/리간드 결합을 촉진시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 140

제131항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 141

제131항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 142

제131항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 143

제131항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 144

하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

(i) 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 효능제 항체로서, 항-CD3 항체, 항-4-1-BB 항체, 항-CD40 항체 및 항-OX40 항체로부터 선택된 효능제 항체; 및

(ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체;

여기서 루미칸 또는 LAIR1은 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결되는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 145

제144항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는 데 충분한 질량의 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 146

제144항 또는 제145항에 있어서, 융합 단백질이 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시키는 것인 면역조정성 융합 단백질.

청구항 147

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 148

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 149

제148항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 150

제149항의 발현 벡터로 형질전환된 세포.

청구항 151

제150항에 따른 세포를 면역조정성 융합 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에서 유지하는 것을 포함하는, 면역조정성 융합 단백질을 생산하는 방법.

청구항 152

제151항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 153

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 또는 제147항의 제약 조성물의 유효량을 면역 세포에 의한 반응의 활성화, 증진 또는 촉진을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 세포에 의한 반응을 활성화시키거나, 증진시키거나 또는 촉진시키는 방법.

청구항 154

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 또는 제147항의 제약 조성물의 유효량을 면역 세포에 의한 반응의 억제, 감소 또는 저지를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 세포에 의한 반응을 억제하거나, 감소시키거나 또는 저지하는 방법.

청구항 155

제153항 또는 제154항에 있어서, 면역 세포가 선천 림프 세포, T 세포, B 세포, NK 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 림프 세포인 방법.

청구항 156

제153항 또는 제154항에 있어서, 면역 세포가 단핵구, 호중구, 과립구, 비만 세포, 대식세포, 수지상 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 골수 세포인 방법.

청구항 157

제153항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포에 의한 반응이 시토카인 생산, 항체 생산, 항원-특이적 면역 세포의 생산, 증가된 이펙터 기능 및/또는 세포독성, 및 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 158

제153항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포에 의한 반응이 종양 미세환경에서 일어나는 것인 방법.

청구항 159

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 또는 제147항의 제약 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 성장을 감소시키거나 또는 억제하는 방법.

청구항 160

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 또는 제147항의 제약 조성물의 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 161

제159항 또는 제160항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여 후에 항-종양 면역 반응이 대상체에서 유도되는 것인 방법.

청구항 162

제161항에 있어서, 항-종양 면역 반응이 CD4⁺ T 세포 및 CD8⁺ T 세포 중 하나 또는 이들 둘 다에 의한 IFN γ 및/또는 IL-2의 생산을 포함하는 T 세포 반응인 방법.

청구항 163

제159항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여 후에 종양 미세환경 내로의 면역 세포의 침윤이 증가되는 것인 방법.

청구항 164

제159항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여 후에 T 조절성 (Treg) 세포의 양이 종양 미세환경에서 감소되거나, 또는 T 세포 소진이 종양 미세환경에서 감소되는 것인 방법.

청구항 165

제153항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물이 종양내로 투여되는 것인 방법.

청구항 166

암의 치료 또는 그의 진행의 지연 또는 종양 성장의 감소 또는 억제에 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키거나 또는 종양 성장을 감소시키거나 억제하기 위한, 제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 제147항의 제약 조성물, 및 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 용기를 포함하는 키트.

청구항 167

암의 치료 또는 그의 진행의 지연 또는 종양 성장의 감소 또는 억제에 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키거나 또는 종양 성장을 감소시키거나 억제하기 위한, 제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 제147항의 제약 조성물, 및 단독으로 또는 또 다른 작용제와 조합으로 항체 또는 제약 조성물의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 용기를 포함하는 키트.

청구항 168

암의 치료 또는 그의 진행의 지연 또는 종양 성장의 감소 또는 억제에 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키거나 또는 종양 성장을 감소시키거나 억제하기 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 제147항의 제약 조성물의 용도.

청구항 169

제1항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료 또는 그의 진행의 지연 또는 종양 성장의 감소 또는 억제에 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키거나 또는 종양 성장을 감소시키거나 억제하기 위한 의약의 제조에 있어서의 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 제약 조성물.

청구항 170

제1항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 제약 조성물.

청구항 171

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 또는 제147항의 제약 조성물의 유효량, 및 종양 항원-표적화 항체, 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 제2 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법.

청구항 172

제156항에 있어서, 종양 항원이 종양-연관된 항원 (TAA), 종양-특이적 항원 (TSA), 또는 종양 신생항원인 방법.

청구항 173

제171항 또는 제172항에 있어서, 종양 항원-표적화 항체가 인간 HER-2/neu, EGFR, VEGFR, CD20, CD33, 또는 CD38에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

청구항 174

제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 또는 제147항의 제약 조성물의 유효량, 및 암 백신을 포함하는 제2 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법.

청구항 175

제174항에 있어서, 암 백신이 시험관내에서 종양 항원으로 면역화되고 대상체에게 투여된 세포의 집단인 방법.

청구항 176

제174항에 있어서, 암 백신이 1종 이상의 종양-연관된 항원을 포함하는 펩티드인 방법.

청구항 177

제174항에 있어서, 암 백신이 종양-연관된 항원, 지질, 및 임의로 링커를 포함하는 친양쪽성 펩티드 접합체이며, 여기서 친양쪽성 펩티드 접합체는 생리학적 조건 하에서 알부민에 결합하는 것인 방법.

청구항 178

제174항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 암 백신이 아주반트를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 179

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 또는 제147항의 제약 조성물의 유효량, 및 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 제2 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법.

청구항 180

제179항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3, 또는 TIM3에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 181

제1항 내지 제146항 중 어느 한 항의 면역조정성 융합 단백질, 또는 제147항의 제약 조성물의 유효량, 및 입양 세포 요법을 포함하는 제2 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법.

청구항 182

제181항에 있어서, 입양 세포 요법이 종양 항원에 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 분자를 포함하는 면역 이펙터 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 183

제181항 또는 제182항에 있어서, CAR 분자가 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 공동자극성 도메인 및/또는 1차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 184

제183항에 있어서, 항원 결합 도메인이 질환과 연관된 종양 항원에 결합하는 것인 방법.

청구항 185

제183항에 있어서, 종양 항원이 CD19, EGFR, Her2/neu, CD30 및 BCMA로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 186

제182항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 이펙터 세포가 T 세포, 예컨대 CD8+ T 세포인 방법.

청구항 187

제182항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 이펙터 세포가 자연 킬러 (NK) 세포인 방법.

청구항 188

제182항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물이 종양내로 투여되는 것인 방법.

청구항 189

제171항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물 및 제2 조성물이 공동으로 또는 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 190

대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법이며, 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

(i) 인간 IL-2;

(ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및

(iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,

여기서 IL-2는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 > 60 kDa인

면역조정성 융합 단백질의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며,

그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것

을 포함하는 방법.

청구항 191

대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법이며, 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

(i) 인간 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물;

(ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및

(iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,

여기서 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 > 60 kDa인

면역조정성 융합 단백질의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며,

그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것

을 포함하는 방법.

청구항 192

제190항에 있어서, 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

(i) 인간 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물;

(ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및

(iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,

여기서 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고,

여기서 융합 단백질은 > 60 kDa인

면역조정성 융합 단백질의 유효량을 포함하는 제2 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 193

제190항 내지 제192항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 항원-표적화 항체, 또는 그의 항원-결합 단편의 유효량을 포함하는 제2 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 194

제190항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, 암 백신을 포함하는 조성물의 유효량을 포함하는 제2 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 195

제190항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 제2 조성물의 유효량을 포함하는 제2 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 196

제195항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3, 또는 TIM3에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 197

제190항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 입양 세포 요법을 포함하는 제2 조성물의 유효량을 포함하는 제2 조성물을 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 198

제197항에 있어서, 입양 세포 요법이 종양 항원에 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 분자를 포함하는 면역 이펙터 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 199

제198항에 있어서, 면역 이펙터 세포가 T 세포, 예컨대 CD8+ T 세포 또는 NK 세포인 방법.

청구항 200

제190항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물이 종양내로 투여되는 것인 방법.

청구항 201

제190항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물 및 제2 조성물이 공동으로 또는 순차적으로 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 정보

본 출원은 2018년 9월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 62/738,981의 우선일의 이익을 주장하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

정부 지원

본 발명은 미국 국립 보건원 (NIH)에 의해 수여된 허가 번호 R01 CA096504 및 R01 CA174795 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 있어서 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

- [0005] 면역요법은 소수의 환자에서 내구성 있는 치유적 반응으로 종양학을 전환시켰지만, 면역-관련된 유해 사건(irAE)은 그의 가장 넓은 적용을 제한한다 (Michot et al. 2016, *Eur J Cancer*, 54:139-148). 비-종양 건강한 조직을 남겨두면서, 종양 조직에 가장 강력한 면역 활성화 사건을 제한하는 것이 요망된다. 새로운 면역요법의 용인된 목표는 염증 및 면역 세포 침윤을 유도하는 "차가운" 종양을 면역학적으로 "가열하는" 것이다 (Chen and Mellman 2017, *Nature*, 541:321-330). 다양한 종양-국제화 접근법이 제안되었다: 면역조절제를 이뮤노시토키인에서 종양-표적화 모듈에 연결하는 것 (Hutmacher and Neri 2018, *Adv Drug Deliv Rev*); 작용제 활성을 종양-국제화된 단백질분해적 활성화로 전신적으로 차폐하는 것 (Thomas and Daugherty 2009, *Protein Sci* 18:2053-2059); 작용제의 종양내 주사 (Singh and Overwijk 2015, *Nat Commun* 8:1447; Ager et al. 2017, *Cancer Immunol Res* 5:676-684; Bommarreddy et al. 2017, *Cancer J* 23:40-47; Milling et al. 2017, *Adv Drug Deliv Rev* 114:79-101; Singh et al. 2017, *Nat Commun* 8:1447; Sagiv-Barfi et al. 2018, *Sci Transl Med* 10:eaan4488); 작용제를 포착하기 위한 고체 생체물질의 종양주위 주사 (Park et al. 2018, *Sci Transl Med*, 10:eaar1916); 고체 입자에의 접합 (Kwong et al. 2013, *Cancer Res* 73:1547-1558) 또는 종양 세포의 매트릭스에서의 작용제의 일부 비특이적 점착을 유도하기 위한 염기성 하전된 펩티드의 접합 (Ishihara et al. 2017, *Sci Transl Med* 9:eaan0401; Ishihara et al. 2018, *Mol Cancer Ther* 17:2399-2411). 관련되지만 별개의 접근법은 조직에서 성장 인자를 국제화시켜 조직 재생을 유도하는 것이다 (Nishi et al. 1998, *Proc Natl Acad Sci* 95:7018-7023; Martino et al. 2014, *Science* 343:885-888; Mitchell et al. 2016, *Acta Biomater* 30:1-12).
- [0006] 상기 현재의 접근법 각각으로 상당한 문제가 존재한다. 이뮤노시토키인은 면역 세포를 면역조절제에 전신적으로 노출시킨다 (Tzeng et al. 2015, *Proc Natl Acad Sci* 112:3320-3325). 차폐제는 표적 조직 외부에서 비차폐될 수 있으며, 차폐제는 제조 및 면역원성을 복잡하게 할 수 있다. 종양내 주사는 종종 종양 구획 외부의 급속한 확산을 초래한다. 무작위 부위에서의 펩티드의 접합은 재생하기 곤란하고, 특이적 활성화에 부정적으로 영향을 미칠 수 있고, 종양 출구를 완전히 방지하지 않으며, 무작위 접합 방법의 이질성 생성물로 인해 상당한 CMC 문제를 생성한다.
- [0007] 따라서, 전신 독성을 방지하면서, 종양-국제화를 촉진시키고 효능을 증가시키는 신규한 면역요법 접근법에 대한 필요가 남아 있다.

발명의 내용

- [0008] 본 개시내용은 적어도 부분적으로, 면역조절성 도메인 (예를 들어, 시토키인, 항-면역 수용체 항체, 항-종양 연관된-항원 항체 등)이 콜라겐-결합 도메인에 접합되어, 비접합된 면역조절성 도메인에 비해 증진된 항-종양 효능을 발생시킬 수 있다는 발견에 기반한다. 이론에 구애되지 않을 수 있지만, 면역조절성 도메인의 콜라겐 국제화는 T 세포가 종양 주위의 콜라겐-풍부 구역에 포착되고, 따라서 이러한 부위를 면역조절제의 표적화에 바람직하게 만들기 때문에, 증진된 항-종양 효능을 발생시킨다. 인간 종양의 거의 절반은 면역-배제된 표현형을 나타내며, 여기서 CD8+ T 세포는 명백하게 콜라겐-풍부 섬유조직형성 기질 내에 포획된다 (Mariathasan, et al., *Nature*, 2018, 554:544-548). 면역치료 효능에서 CD8+ T 세포의 주요한 중요성을 고려하여, 면역조절제를 종양의 이 콜라겐-풍부, CD8+ T 세포-풍부 구획에 국제화시키는 요망이 있다. 특이성은 체류를 위해 소형 비구조화된 펩티드에서 비특이적 정전기적 상호작용을 이용하는 이전 작용제 (Martino, et al., *Science*, 2014, 343:885-888)가 관심의 특정한 콜라겐-풍부 구획 내에서라기 보다는 대다수의 음으로-하전된 세포의 매트릭스 구성성분에 난잡하게 결합하기 때문에 중요하다. 이러한 비구조화된, 양으로 하전된 펩티드는 또한 상대적으로 약한 체류 동역학을 발생시키며, 여기서 일부의 경우 주사된 접합체 페이로드의 절반은 전신 순환 내로 누출된다 (Ishihara, et al. *Mol Cancer Ther.* 2018, 17:2399-2411).
- [0009] 따라서, 관심의 특정한 콜라겐-풍부 구획 내의 보다 큰 체류를 발생시키는, 콜라겐에 대한 특이적 친화도를 갖는 구조화된 단백질에 대한 면역조절성 융합물이 본원에서 제공된다. 본원에 기재된 일부 측면에서, 면역조절성 융합 단백질은 시토키인을 포함하며, 여기서 콜라겐-결합 도메인은 전-임상 동물 모델에서 종양내 투여 후 종양 체류를 증가시키고, 시토키인의 전신 노출을 방지하며, 그에 의해 치료-관련된 독성을 감소시킨다. 더욱이, 면역조절성 융합 단백질은 1종 이상의 추가의 면역요법 (예를 들어, 종양-표적화 항체, 체크포인트 차단, 암 백신, 및 T 세포 요법)과 조합되는 경우 콜라겐-결합 도메인을 결여한 등가의 융합 단백질에 비해 증가된 항-종양 효능 및 감소된 독성을 갖는다.
- [0010] 본원에서 제공된 바와 같이, 이들 면역조절성 융합 단백질은 주사된 종양에 대한 국제화된 면역 및 대측성 비주

사된 종양의 유효한 치료를 위한 전신 면역력을 가능하게 하는 내구성 있는 및 전신 항종양 반응을 입증한다. 면역조정성 융합 단백질의 네오아주반트 투여는 또한 잔류의 1차 종양의 외과적 절제 후 전이를 방지함으로써 생존율을 개선시켰으며, 이는 면역조정성 융합 단백질이 전신 항-종양 면역을 촉진시킴을 추가로 입증한다. 따라서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질은 전이성 종양을 치료하고/거나 치료 (예를 들어, 항암) 양상에서의 압스코팔 효과를 매개하는데 유용하다.

- [0011] 또한, 콜라겐에 대한 변경된 (예를 들어, 증가된 또는 감소된) 결합 친화도를 갖는 변이체 콜라겐-결합 도메인이 본원에서 제공된다. 상이한 콜라겐-결합 친화도를 갖는 변이체 콜라겐-결합 도메인의 선택을 개시함으로써, 본원의 개시내용은 콜라겐-풍부 구획 (예를 들어, 콜라겐-발현 종양)에 대한 상이한 결합 친화도를 갖는 면역조정성 융합 단백질을 선택하기 위한 선택안을 제공한다.
- [0012] 본원에서 제공된 콜라겐-결합 조성물 및 방법은 활성 치료제의 종양- 및 페이로드-에그노스틱 국소 표적화를 허용한다. 콜라겐-결합 조성물은 또한 전신 면역요법과 연관된 독성의 수반 감소와 함께 효능을 증가시키는 것을 입증한다.
- [0013] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0014] (i) 면역조정성 도메인;
- [0015] (ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인; 및
- [0016] (iii) 임의로, 링커,
- [0017] 여기서 면역조정성 도메인은 링커로 또는 링커 없이 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되는 것인
- [0018] 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.
- [0019] 일부 측면에서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 는 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오펀틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 5-100 kDa, 약 10-80 kDa, 약 20-60 kDa, 약 30-50 kDa, 또는 약 10 kDa, 약 20 kDa, 약 30 kDa, 약 40 kDa, 약 50 kDa, 약 60 kDa, 약 70 kDa, 약 80 kDa, 약 90 kDa 또는 약 100 kDa의 MW를 갖는다.
- [0020] 일부 측면에서, 면역조정성 융합 단백질은 콜라겐에 결합하는 1개 이상의 류신-풍부 반복부를 포함하는 콜라겐-결합 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐에 결합하는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 류신-풍부 반복부를 포함한다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 소형 류신-풍부 프로테오글리칸 (SLRP) 패밀리의 인간 프로테오글리칸 부류 II 구성원으로부터의 1개 이상의 류신-풍부 반복부를 포함한다. 일부 측면에서, SLRP는 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된다. 일부 측면에서, SLRP는 루미칸이다.
- [0021] 일부 측면에서, 면역조정성 융합 단백질은 인간 SLRP를 포함하는 콜라겐-결합 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, SLRP는 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된다. 일부 측면에서, SLRP는 루미칸이다. 일부 측면에서, 루미칸은 서열식별번호(SEQ ID NO): 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.
- [0022] 일부 측면에서, 면역조정성 융합 단백질은 Ig-유사 도메인을 갖는 인간 유형 I 당단백질, 또는 콜라겐에 결합하는 그의 세포외 부분을 포함하는 콜라겐-결합 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 유형 I 당단백질은 콜라겐 유형 I에의 결합에 대해 루미칸과 경쟁한다. 일부 측면에서, 인간 유형 I 당단백질은 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택된다. 일부 측면에서, 인간 유형 I 당단백질은 LAIR1이다. 일부 측면에서, 인간 유형 I 당단백질은 LAIR1이고, 콜라겐-결합 도메인은 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함한다. 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의

아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 다른 추가의 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

- [0023] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 도메인은 면역 세포에 의한 반응을 활성화시키거나, 증진시키거나 또는 촉진시키는 폴리펩티드를 포함한다. 다른 측면에서, 면역조정성 도메인은 면역 세포에 의한 반응을 억제하거나, 감소시키거나 또는 저지하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0024] 일부 측면에서, 면역 세포는 선천 림프 세포, T 세포, B 세포, NK 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 림프 세포이다. 다른 측면에서, 면역 세포는 단핵구, 호중구, 과립구, 비만 세포, 대식세포, 수지상 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 골수 세포이다.
- [0025] 일부 측면에서, 면역 세포에 의한 반응은 시토카인 생산, 항체 생산, 항원-특이적 면역 세포의 생산, 증가된 이펙터 기능 및/또는 세포독성, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0026] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 도메인은 시토카인, 케모카인, 활성화 리간드/수용체, 억제성 리간드/수용체, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 1종 이상을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조정성 도메인은 1종 이상의 시토카인을 포함한다.
- [0027] 일부 측면에서, 시토카인은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-15/IL-15RA, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 감마 공통 체 수용체 인터류킨이다. 일부 측면에서, 시토카인은 IL-2이다.
- [0028] 일부 측면에서, 시토카인은 IL-12 (p35), IL-12 (p40), IL-12(p35)/IL-12(p40), IL-23, IL-27, IL-35, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 IL-12 패밀리 구성원이다. 일부 측면에서, 시토카인은 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일 체 융합물이다.
- [0029] 다른 측면에서, 시토카인은 IL-1, IL-18, IL-33, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 IL-1 패밀리 구성원이다. 일부 측면에서, 시토카인은 IL-18이다.
- [0030] 추가의 다른 측면에서, 시토카인은 TNF α , INF α , IFN- γ , GM-CSF, FLT3L, G-CSF, M-CSF, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0031] 일부 측면에서, 면역조정성 도메인은 1종 이상의 케모카인을 포함한다. 일부 측면에서, 케모카인은 LIF, MIP-2, MIP-1 α , MIP-1 β , CXCL1, CXCL9, CXCL10, MCP-1, 예오타신, RANTES, LIX 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 다른 측면에서, 케모카인은 CCL3, CCL4, CCL5, 예오타신 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0032] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 도메인은 1종 이상의 활성화 리간드/수용체를 포함한다. 일부 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 TNF 슈퍼패밀리, CD28 수용체 슈퍼패밀리, B7 리간드 패밀리, 및 T 세포 수용체로부터 선택된다. 다른 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 TNF-알파, CD40L, 4-1BBL, OX40, 및 이들의 조합으로부터 선택된 TNF 슈퍼패밀리 리간드이다. 추가의 다른 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 TNF 슈퍼패밀리 수용체이고, 면역조정성 도메인은 항-TNFR1 항체, 항-TNFR2 항체, 항-CD40 항체, 항-4-1BB 항체 및 항-OX40 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 다른 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 ICOS 리간드, CD80, 및 CD86, 및 이들의 조합으로부터 선택된 CD28 슈퍼패밀리 구성원 또는 B7 패밀리 구성원이다. 추가의 다른 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 CD28 슈퍼패밀리 구성원이고, 면역조정성 도메인은 항-ICOS 항체 및 항-CD28 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 추가의 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 T 세포 수용체이고, 면역조정성 도메인은 항-CD3 γ 항체, 항-CD3 δ 항체, 항-CD3 ζ 항체, 및 항-CD3 ϵ 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0033] 일부 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 TNF 슈퍼패밀리, CD28 수용체 슈퍼패밀리, B7 리간드 패밀리, T 세포 수용체, 킬러 세포 Ig-유사 수용체, 백혈구 Ig-유사 수용체, CD94/NKG2 수용체 패밀리, 및 Fc 수용체로부터 선택된다. 다른 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 킬러 세포 Ig-유사 수용체 리간드이고, 면역조정성 도메인은 항-KIR 2DS1 항체, 항-KIR 2DS2 항체, 항-KIR 2DS3 항체, 항-KIR 2DS4 항체, 항-KIR 2DS5 항체 및 항-KIR 3DS1 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 추가의 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 백혈구 Ig-유사 수용체이고, 면역조정성 도메인은 항-LIRA2 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 다른 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 MICA, MICB, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4, ULBP5 (이소형 1) ULBP5 (이소형 2), 및 ULBP6으로부터 선택된 CD94/NKG2 수용체 패밀리 구성원이다. 추가의 다른 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 CD94/NKG2 수용체 패밀리 구성원이고, 면역조정성 도메인은 항-CD94/NKG2D 항체, 항-CD94/NKG2C 항체,

항-CD94/NKG2E 항체, 및 항-CD94/NKG2H 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 추가의 측면에서, 활성화 리간드/수용체는 Fc 수용체 패밀리를 구성원이고, 면역조정성 도메인은 항-Fc γ RI 항체, 항-Fc γ RIIC 항체, 항-Fc γ RIIIA 항체, 항-Fc γ RIIIB 항체, 항-Fc ϵ RI 항체, 항-Fc ϵ RII 항체, 항-Fc α R 항체, 및 항-Fc μ R 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0034] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 도메인은 1종 이상의 억제성 리간드/수용체를 포함한다. 일부 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 CD28 수용체 슈퍼패밀리, TNF 슈퍼패밀리, 및 체크포인트 억제제로부터 선택된다. 다른 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 CD28 슈퍼패밀리 구성원이고, 면역조정성 도메인은 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-CTLA4 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 또 다른 추가의 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 TNF 슈퍼패밀리 구성원이고, 면역조정성 도메인은 항-TIGIT 항체 및 항-BTLA 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 체크포인트 억제제이고, 면역조정성 도메인은 항-VISTA 항체, 항-TIM-3 항체, 항-LAG-3 항체, 항-CD47 항체, 및 항-SIRP α 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다.

[0035] 일부 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 CD28 수용체 슈퍼패밀리, TNF 슈퍼패밀리, Siglec 패밀리, CD94/NKG2A 패밀리, 백혈구 Ig-유사 수용체 패밀리, 킬러 세포 Ig-유사 수용체 리간드, Fc 수용체, 아데노신 경로 분자, 및 체크포인트 억제제로부터 선택된다. 다른 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 Siglec 패밀리를 구성원을 포함하고, 면역조정성 도메인은 항-Siglec 1 항체, 항-Siglec 2 항체, 항-Siglec 3 항체, 항-Siglec 4a 항체, 항-Siglec 5 항체, 항-Siglec 6 항체, 항-Siglec 7 항체, 항-Siglec 8 항체, 항-Siglec 9 항체, 항-Siglec 10 항체, 항-Siglec 11 항체 및 항-Siglec 12 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 추가의 다른 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 CD94/NKG2 수용체 패밀리를 억제성 수용체 또는 억제성 리간드를 포함하고, 면역조정성 도메인은 항-CD94/NKG2A 항체 및 항-CD94/NKG2B 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 백혈구 Ig-유사 수용체를 포함하고, 면역조정성 도메인은 항-LIRB1 항체, 항-LIRB2 항체, 항-LIRB3 항체, 항-LIRB4 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 다른 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 킬러 세포 Ig-유사 수용체 리간드를 포함하고, 면역조정성 도메인은 항-KIR 2DL1 항체, 항-KIR 2DL2 항체, 항-KIR 2DL3 항체, 항-KIR 2DL4 항체, 항-KIR 2DL5A 항체, 항-KIR 2DL5B 항체, 항-KIR 3DL1 항체, 항-KIR 3DL2 항체 및 항-KIR 3DL3 항체로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 추가의 다른 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 Fc 수용체를 포함하고, 면역조정성 도메인은 항-Fc γ RIIIB 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 아데노신 경로 분자를 포함하고, 면역조정성 도메인은 항-CD39 항체 및 항-CD73 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 다른 측면에서, 억제성 리간드/수용체는 체크포인트 억제제를 포함하고, 면역조정성 도메인은 항-VISTA 항체, 항-TIM-3 항체, 항-LAG-3 항체, 항-CD47 항체, 및 항-SIRP α 항체로부터 선택된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다.

[0036] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 도메인은 링커를 통해 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결된다. 일부 측면에서, 링커는 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조정성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 질량의 것이다. 일부 측면에서, 링커는 융합 단백질에 조직으로부터의 확산을 감소시키는데 충분한 분자량을 제공한다. 일부 측면에서, 링커는 콜라겐 원섬유로부터의 면역조정성 도메인의 입체적 분리를 허용하여 수용체/리간드 결합을 촉진시킨다. 일부 측면에서, 링커는 "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드이며, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400이다. 일부 측면에서, 링커는 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편이다. 다른 측면에서, 링커는 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이 Fc 도메인을 포함한다.

[0037] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것이다. 일부 측면에서, 융합 단백질은 ≥ 60 kDa이다. 일부 측면에서, 면역조정성 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시킨다.

[0038] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

[0039] (i) 적어도 1종의 시토키인;

[0040] (ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합

도메인; 및

- [0041] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0042] 여기서 시토카인은 링커를 통해 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa 인 면역조절성 융합 단백질을 제공한다. 일부 측면에서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 는 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된 인간 SLRP를 포함한다. 일부 측면에서, SLRP는 루미칸이다. 일부 측면에서, 루미칸은 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택된다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함한다. 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 다른 추가의 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.
- [0043] 일부 측면에서, 시토카인은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-15/IL-15RA, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 감마 공통 쇄 수용체 인터류킨이다. 일부 측면에서, 시토카인은 IL-2이다. 일부 측면에서, 시토카인은 IL-12 (p35), IL-12 (p40), IL-12(p35)/IL-12(p40), IL-23, IL-27, IL-35, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 IL-12 패밀리를 구성원이다. 일부 측면에서, 시토카인은 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일 쇄 융합물이다. 일부 측면에서, 면역조절성 융합 단백질은 제2 시토카인을 포함한다. 일부 측면에서, 제2 시토카인은 IL-2이다.
- [0044] 다른 측면에서, 시토카인은 IL-1, IL-18, IL-33, 및 이들의 조합으로부터 선택된 인간 IL-1 패밀리를 구성원이다. 추가의 다른 측면에서, 시토카인은 TNF α , INF α , IFN- γ , GM-CSF, FLT3L, G-CSF, M-CSF, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0045] 일부 측면에서, 링커는 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조절성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 질량의 것이고/거나, 융합 단백질에 조직으로부터의 확산을 감소시키는데 충분한 분자량을 제공하고/거나, 콜라겐 원섬유로부터의 면역조절성 도메인의 입체적 분리를 허용하여 수용체/리간드 결속을 촉진시킨다. 일부 측면에서, 링커는 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편이다. 다른 측면에서, 링커는 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함한다.
- [0046] 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것이다. 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조절성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시킨다.
- [0047] 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조절성 융합 단백질로서:
- [0048] (i) 적어도 1종의 케모카인;
- [0049] (ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인; 및
- [0050] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0051] 여기서 케모카인은 링커를 통해 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa 인 면역조절성 융합 단백질을 제공한다. 일부 측면에서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 는 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트

릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 루미칸, 테코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된 인간 SLRP를 포함한다. 일부 측면에서, SLRP는 루미칸이다. 일부 측면에서, 루미칸은 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택된다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함한다. 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 다른 추가의 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

[0052] 일부 측면에서, 케모카인은 LIF, MIP-2, MIP-1 α , MIP-1 β , CXCL1, CXCL9, CXCL10, MCP-1, 에오타신, RANTES, LIX, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 케모카인은 CCL3, CCL4, CCL5, 에오타신 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0053] 일부 측면에서, 링커는 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조정성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 질량의 것이고/거나, 융합 단백질에 조직으로부터의 확산을 감소시키는데 충분한 분자량을 제공하고/거나, 콜라겐 원섬유로부터의 면역조정성 도메인의 입체적 분리를 허용하여 수용체/리간드 결속을 촉진시킨다. 일부 측면에서, 링커는 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편이다. 다른 측면에서, 링커는 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함한다.

[0054] 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것이다. 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시킨다.

[0055] 추가의 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

[0056] (i) 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 활성화 리간드/수용체에 결합하는 효능제 항체; 및

[0057] (ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인,

[0058] 여기서 콜라겐-결합 도메인은 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결되는 것인 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 측면에서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 는 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 루미칸, 테코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된 인간 SLRP를 포함한다. 일부 측면에서, SLRP는 루미칸이다. 일부 측면에서, 루미칸은 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택된다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함한다. 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 다른 추가의 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

[0059] 일부 측면에서, 효능제 항체는 항-TNFR1 항체, 항-TNFR2 항체, 항-CD40 항체, 항-4-1BB 항체 및 항-OX40 항체로부터 선택된다. 다른 측면에서, 효능제 항체는 항-ICOS 항체 및 항-CD28 항체로부터 선택된다. 일부 측면에서

서, 효능제 항체는 항-CD3 γ 항체, 항-CD3 δ 항체, 항-CD3 ζ 항체, 및 항-CD3 ϵ 항체로부터 선택된다.

- [0060] 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것이다. 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시킨다.
- [0061] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0062] (i) 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 억제성 리간드/수용체에 결합하는 길항제 항체; 및
- [0063] (ii) 콜라겐-결합 도메인이 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합하며 $K_D \leq 500$ nM로 유형 I 콜라겐에 결합하고, 콜라겐-결합 도메인이 < 10 의 등전점 pI 및 ≥ 5 kDa의 분자량 (MW)을 갖는 것인 콜라겐-결합 도메인,
- [0064] 여기서 콜라겐-결합 도메인은 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결되는 것인 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 측면에서, 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 는 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 및 니도겐으로부터 선택된 인간 SLRP를 포함한다. 일부 측면에서, SLRP는 루미칸이다. 일부 측면에서, 루미칸은 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택된다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1이다. 일부 측면에서, 콜라겐-결합 도메인은 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함한다. 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 다른 추가의 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.
- [0065] 일부 측면에서, 길항제 항체는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-CTLA4 항체, 항-TIGIT 항체, 항-BTLA 항체, 항-VISTA 항체, 항-TIM-3 항체, 항-LAG-3 항체, 항-CD47 항체, 및 항-SIRP α 항체로부터 선택된다.
- [0066] 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것이다. 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시킨다.
- [0067] 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0068] (i) 인간 IL-2;
- [0069] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
- [0070] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0071] 여기서 IL-2는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인
- [0072] 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.
- [0073] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0074] (i) 인간 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물;
- [0075] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
- [0076] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,

- [0077] 여기서 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인
- [0078] 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.
- [0079] 또 다른 추가의 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0080] (i) 인간 CCL-3;
- [0081] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
- [0082] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0083] 여기서 CCL-3은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인
- [0084] 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.
- [0085] 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0086] (i) 인간 CCL-4;
- [0087] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
- [0088] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0089] 여기서 CCL-4는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인
- [0090] 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.
- [0091] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0092] (i) 인간 CCL-5;
- [0093] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
- [0094] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0095] 여기서 CCL-5는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인
- [0096] 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.
- [0097] 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0098] (i) 인간 에오타신;
- [0099] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
- [0100] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0101] 여기서 에오타신은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 ≥ 60 kDa인
- [0102] 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.
- [0103] 상기 측면 중 임의의 것에서, 루미칸은 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.
- [0104] 상기 측면 중 임의의 것에서, LAIR1은 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 부가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 다른 추가의 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에

비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

- [0105] 상기 측면 중 임의의 것에서, 링커는 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조정성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 질량의 것이고/거나, 융합 단백질에 조직으로부터의 확산을 감소시키는데 충분한 분자량을 제공하고/거나, 콜라겐 원섬유로부터의 면역조정성 도메인의 입체적 분리를 허용하여 수용체/리간드 결속을 촉진시킨다. 일부 측면에서, 링커는 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편이다. 다른 측면에서, 링커는 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함한다.
- [0106] 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것이다. 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시킨다.
- [0107] 추가의 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0108] (i) 감소된 FcR 상호작용을 갖는 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 효능제 항체로서, 항-CD3 항체, 항-4-1-BB 항체, 항-CD40 항체 및 항-OX40 항체로부터 선택된 효능제 항체; 및
- [0109] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체;
- [0110] 여기서 루미칸 또는 LAIR1은 Fc 도메인 또는 돌연변이체 Fc 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결되는 것인
- [0111] 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.
- [0112] 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈을 감소시키는데 충분한 질량의 것이다. 일부 측면에서, 융합 단백질은 생체내에서의 투여 시 유형 I 및/또는 유형 IV 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 면역조정성 융합 단백질의 전신 노출을 감소시킨다.
- [0113] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0114] 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 발현 벡터로 형질전환된 세포를 제공한다.
- [0115] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 세포를 면역조정성 융합 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에서 유지하는 것을 포함하는, 면역조정성 융합 단백질을 생산하는 방법을 제공한다. 추가의 측면에서, 방법은 면역조정성 융합 단백질을 수득하는 것을 포함한다.
- [0116] 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 유효량을 면역 세포에 의한 반응의 활성화, 증진 또는 촉진을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 세포에 의한 반응을 활성화시키거나, 증진시키거나 또는 촉진시키는 방법을 제공한다.
- [0117] 또 다른 추가의 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 유효량을 면역 세포에 의한 반응의 억제, 감소 또는 저지를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 세포에 의한 반응을 억제하거나, 감소시키거나 또는 저지하는 방법을 제공한다.
- [0118] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역 세포는 선천 림프 세포, T 세포, B 세포, NK 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 림프 세포이다. 다른 측면에서, 면역 세포는 단핵구, 호중구, 과립구, 비만 세포, 대식세포, 수지상 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 골수 세포이다. 일부 측면에서, 면역 세포에 의한 반응은 시토카인 생산, 항체 생산, 항원-특이적 면역 세포의 생산, 증가된 이펙터 기능 및/또는 세포독성, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 면역 세포는 종양 미세환경에서 일어난다.
- [0119] 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 성장을 감소시키거나 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0120] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0121] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여 후에 항-종양 면역 반응이 대상체에서 유도된다. 일부 측면에서, 항-종양 면역 반응은 CD4⁺ T 세포 및 CD8⁺ T 세포 중 하나 또는 이들 둘 다

에 의한 IFN γ 및/또는 IL-2의 생산을 포함하는 T 세포 반응이다.

- [0122] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여 후에 종양 미세환경 내로의 면역 세포의 침윤이 유도된다.
- [0123] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여 후에 T 조절성 (Treg) 세포의 양이 종양 미세환경에서 감소된다. 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여 후에 T 세포 소진이 종양 미세환경에서 감소된다.
- [0124] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물은 종양내로 투여된다.
- [0125] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물은 바이러스 벡터, 전기천공, 면역조정성 융합 단백질을 발현하는 세포의 이식, 또는 레플리콘에 의해 투여된다.
- [0126] 다른 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 그의 진행의 지연 또는 종양 성장의 감소 또는 억제 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키거나 또는 종양 성장을 감소시키거나 억제하기 위한, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 본원에 기재된 제약 조성물, 및 융합 단백질 또는 제약 조성물의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 용기를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0127] 또 다른 추가의 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 그의 진행의 지연 또는 종양 성장의 감소 또는 억제 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키거나 또는 종양 성장을 감소시키거나 억제하기 위한, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 본원에 기재된 제약 조성물, 및 단독으로 또는 또 다른 작용제와 조합으로 항체 또는 제약 조성물의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 용기를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0128] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 그의 진행의 지연 또는 종양 성장의 감소 또는 억제 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키거나 또는 종양 성장을 감소시키거나 억제하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 본원에 기재된 제약 조성물의 용도를 제공한다.
- [0129] 다른 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 그의 진행의 지연 또는 종양 성장의 감소 또는 억제 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키거나 또는 종양 성장을 감소시키거나 억제하기 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 제공한다.
- [0130] 또 다른 추가의 측면에서, 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질, 및 임의적 제약상 허용되는 담체, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 제공한다.
- [0131] 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 유효량, 및 종양 항원-표적화 항체, 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 제2 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 종양 항원은 종양-연관된 항원 (TAA), 종양-특이적 항원 (TSA), 또는 종양 신생 항원이다. 다른 측면에서, 종양 항원-표적화 항체는 인간 HER-2/neu, EGFR, VEGFR, CD20, CD33, 또는 CD38에 특이적으로 결합한다.
- [0132] 추가의 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 유효량, 및 암 백신을 포함하는 제2 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 암 백신은 시험관내에서 종양 항원으로 면역화되고 대상체에게 투여된 세포의 집단이다. 다른 측면에서, 암 백신은 1종 이상의 종양-연관된 항원을 포함하는 펩티드이다. 일부 측면에서, 암 백신은 종양-연관된 항원, 지질, 및 임의로 링커를 포함하는 친양쪽성 펩티드 접합체이며, 여기서 친양쪽성 펩티드 접합체는 생리학적 조건 하에서 알부민에 결합한다. 일부 측면에서, 암 백신은 아주반트를 추가로 포함한다.
- [0133] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 유효량, 및 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 제2 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는

대상체에게 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3, 또는 TIM3에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0134] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물의 유효량, 및 입양 세포 요법을 포함하는 제2 조성물의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 입양 세포 요법은 종양 항원에 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 분자를 포함하는 면역 이펙터 세포를 포함한다. 일부 측면에서, CAR 분자는 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 공동자극성 도메인 및/또는 1차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 항원 결합 도메인은 질환과 연관된 종양 항원에 결합한다. 일부 측면에서, 종양 항원은 CD19, EGFR, Her2/neu, CD30 및 BCMA로부터 선택된다. 일부 측면에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포, 예컨대 CD8+ T 세포이다. 일부 측면에서, 면역 이펙터 세포는 자연 킬러 (NK) 세포이다.

[0135] 상기 방법 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물은 종양내로 투여된다. 일부 측면에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물 및 제2 조성물은 공동으로 또는 순차적으로 투여된다.

[0136] 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법이며, 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

[0137] (i) 인간 IL-2;

[0138] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및

[0139] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,

[0140] 여기서 IL-2는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 > 60 kDa인

[0141] 면역조정성 융합 단백질의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며,

[0142] 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것

[0143] 을 포함하는 방법을 제공한다.

[0144] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법이며, 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

[0145] (i) 인간 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물;

[0146] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및

[0147] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,

[0148] 여기서 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 > 60 kDa인

[0149] 면역조정성 융합 단백질의 유효량을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며,

[0150] 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것

[0151] 을 포함하는 방법을 제공한다.

[0152] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 방법이며, 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:

[0153] (i) 인간 IL-2;

- [0154] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1, 또는 인간 LAIR1 변이체; 및
- [0155] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0156] 여기서 IL-2는 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 > 60 kDa인
- [0157] 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 제1 조성물의 유효량, 및
- [0158] 하기를 포함하는 면역조정성 융합 단백질로서:
- [0159] (i) 인간 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물;
- [0160] (ii) 인간 루미칸, 인간 LAIR1; 및
- [0161] (iii) "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드인 링커로서, 여기서 N=1-1000, 10-900, 30-800, 40-700, 50-600, 100-500, 또는 200-400인 링커,
- [0162] 여기서 IL-12(p35)/IL-12(p40)의 단일쇄 융합물은 링커를 통해 루미칸 또는 LAIR1에 작동가능하게 연결되고, 여기서 융합 단백질은 > 60 kDa인
- [0163] 면역조정성 융합 단백질의 유효량을 포함하는 제2 조성물
- [0164] 을 종양 성장의 감소 또는 억제 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며,
- [0165] 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것
- [0166] 을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0167] 일부 측면에서, 방법은 종양 항원-표적화 항체, 또는 그의 항원-결합 단편의 유효량을 포함하는 제2 (또는 제3, 또는 제4) 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 다른 측면에서, 방법은 암 백신을 포함하는 조성물의 유효량을 포함하는 제2 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 추가의 다른 측면에서, 방법은 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 제2 조성물의 유효량을 포함하는 제2 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3, 또는 TIM3에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0168] 또 다른 측면에서, 방법은 입양 세포 요법을 포함하는 제2 조성물의 유효량을 포함하는 제2 조성물을 투여하며, 그에 의해 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 또는 암을 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 입양 세포 요법은 종양 항원에 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 분자를 포함하는 면역 이펙터 세포를 포함한다. 일부 측면에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포, 예컨대 CD8+ T 세포 또는 NK 세포이다.
- [0169] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물은 종양내로 투여된다.
- [0170] 상기 측면 중 임의의 것에서, 면역조정성 융합 단백질 또는 제약 조성물 및 제2 조성물은 공동으로 또는 순차적으로 투여된다.

도면의 간단한 설명

- [0171] 본 특허 또는 출원 파일은 컬러로 실행된 적어도 하나의 도면을 함유한다. 컬러 도면(들)을 갖는 본 특허 또는 특허 출원 공개의 사본은 요청 및 필요한 관납료의 납부 시 특허청에 의해 제공될 것이다.

도 1A는 농도의 함수로서의 콜라겐 유형 I에의 단독으로 (Gluc) 또는 콜라겐-결합 폴리펩티드에 융합된 (루미칸-Gluc, ColG s3a/s3b-Gluc, ColH s3-Gluc) 가우시아(*Gaussia*) 루시페라제의 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 결합을 ELISA에 의해 결정하였다.

도 1B는 농도의 함수로서의 콜라겐 유형 IV에의 단독으로 (Gluc) 또는 콜라겐-결합 폴리펩티드에 융합된 (루미칸-Gluc, ColG s3a/s3b-Gluc, ColH s3-Gluc) 가우시아 루시페라제의 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 결합을 ELISA에 의해 결정하였다.

도 1C는 농도의 함수로서의 콜라겐 유형 I에의 His-태그부착된 무린 LAIR-1 (mLAIR1-His) 및 His-태그부착된 비오티닐화된 루미칸 (Lwt-HIS-b)의 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 결합을 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)에 접합된 항-HIS 항체를 사용하여 ELISA에 의해 결정하였다.

도 1D는 mLAIR1 농도의 함수로서의 콜라겐 유형 I에의 His-태그부착된 뮤린 LAIR-1 (mLAIR1) 및 His-태그부착된 비오틴화된 루미칸 사이의 경쟁적 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 콜라겐 유형 I에의 루미칸 결합을 서양고추냉이 페리옥시다제 (HRP)에 접합된 스트렙타비딘을 사용하여 다양한 농도의 mLAIR1의 존재 하에서 경쟁 ELISA에 의해 결정하였다.

도 2A는 생체내 형광 영상화에 의해 결정된 바와 같은 B16F10-Trp2K0 종양에서의 종양내 주사 후 형광-표지된 MSA에 비해 형광-표지된 루미칸 또는 루미칸-MSA의 시간 경과에 따른 상대 종양 형광을 정량화하는 그래프를 제공한다.

도 2B는 주사된 용량의 백분율로서의 형광-표지된 루미칸-MSA 또는 형광-표지된 MSA로 주사된 B16F10-Trp2K0 종양-보유 마우스로부터의 혈청의 형광을 정량화하는 그래프를 제공한다. 혈청 형광을 마우스 혈액 샘플을 함유하는 미세-적혈구용적물 헤파린-코팅된 튜브의 형광 영상화에 의해 결정하였다.

도 3A는 PBS (대조군) (i.tu.), MSA-IL2 (i.tu.), 루미칸-MSA-IL2 (i.tu.), 또는 루미칸 (i.tu.)으로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 만텔-콕스(Mantel-Cox) 생존율 곡선을 제공한다. 마우스 (n = 처리 그룹당 5 또는 7)를 제6일 및 제12일에 지시된 바와 같이 (화살표) 처리하였다. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. * (P < 0.002)로 지시된 유의성.

도 3B는 PBS (n = 7, i.tu.)로, MSA-IL2 (n = 17, i.tu.), 루미칸-MSA-IL2 (n = 17, i.tu.)과, 또는 루미칸 (n = 17, i.tu.)과 조합으로 항-TYRP1 항체 (TA99) (i.p.)로 종양내로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 만텔-콕스 생존율 곡선을 제공한다. 마우스를 제6일, 제12일 및 제18일에 지시된 바와 같이 (화살표) 처리하였다. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. * (P < 0.03), ** (P < 0.002), *** (P < 0.0002), **** (P < 0.0001), n.s., 유의하지 않음으로 지시된 유의성.

도 3C는 종양내로 (i.tu.), 종양주위로 (peri.tu) (즉, 종양에 인접한), 또는 꼬리의 기부 부근에 피하로 (s.c. 꼬리 기부) 투여된 PBS (대조군) (i.tu.)로 또는 항-TYRP1 항체 (TA99) (i.p.) 및 루미칸-MSA-IL2의 조합으로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 만텔-콕스 생존율 곡선을 제공한다. 마우스를 제6일, 제12일 및 제18일에 지시된 바와 같이 (화살표) 처리하였다. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. * (P < 0.03), ** (P < 0.002), *** (P < 0.0002), **** (P < 0.0001), n.s., 유의하지 않음으로 지시된 유의성.

도 3D는 (i.tu.) 및 사타구니 종양 배수 림프절 내로 (i.tdLN) 둘 다의 PBS (대조군)로, 루미칸-MSA-IL2 (i.tu.) 및 PBS (i.tdLN)와 조합으로 항-TYRP1 항체 (TA99) (i.p.)로, 또는 루미칸-MSA-IL2 (i.tdLN) 및 PBS (i.tu)와 조합으로 항-TYRP1 항체 (TA99) (i.p.)로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 만텔-콕스 생존율 곡선을 제공한다. 마우스 (n = 처리 그룹당 7)를 제6일 및 제12일에 지시된 바와 같이 (화살표) 처리하였다. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. ** (P < 0.002)로 지시된 유의성.

도 4는 PBS (대조군) (i.tu.) 또는 루미칸-MSA-IL2 (i.tu) 및 지시된 바와 같은 면역 세포 고갈 또는 시토카인 중화 항체와 조합으로 항-TYRP1 항체 (TA99) (i.p.)로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 BatF3^{-/-} 또는 야생형 (WT) 마우스의 만텔-콕스 생존율 곡선을 제공한다. 마우스 (n = 처리 그룹당 5)를 제6일, 제12일 및 제18일에 지시된 바와 같이 처리하였다. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. * (P < 0.03), ** (P < 0.002), *** (P < 0.0002), **** (P < 0.0001), n.s., 유의하지 않음으로 지시된 유의성.

도 5A는 마우스의 제10일에 절제되고 (도 3B에 기재된 바와 같이 처리됨), 브레펠딘 A의 존재 하에서 12시간 동안 방사선조사된 B16F10 또는 4T1 세포로 자극되고, 이어서 표면 마커 및 세포내 IFN γ 에 대해 염색된 비장세포로부터 유래된 살아있는 CD45+ CD3+ CD8+ T 세포 중에서 IFN γ + 세포를 정량화하는 그래프를 제공한다 (n = 처리 그룹당 5마리의 마우스). 터키(Tukey) 다중 비교 검정을 갖는 1-원 ANOVA에 의해 분석된 데이터.

도 5B는 시간 경과에 따라 모니터링된 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스로부터의 대측성 (비처리됨) (좌측 패널) 및 동측성 (처리됨) (중간 패널) 병변의 평균 종양 면적 및 퍼센트 생존율 (우측 패널)을 정량화하는 그래프를 제공한다 (n = 7/그룹). 마우스를 제0일에 우측 옆구리 (동측성) 상에 B16F10 세포로 및 좌측 옆구리 (대측성) 상에 B16F10 세포로 접종하였다. 종양내 처리를 제6일 및 제12일에 TA99 (i.p.)와 함께 동측성 종양에 투여하였다. 시간 경과에 따라 모니터링된 대측성 (비처리됨) 및 동측성 (처리됨) 병변의 종양 면적 (평균 + S.D.) (좌측) 및 생존율 (우측) (n = 7/그룹). 각각의 그룹에 대해, 마우스가 안락사 기준에 도달할 때까지 제시된 종양 면적. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. *, P < 0.03; **, P < 0.002; ***, P < 0.0002; ****, P < 0.0001; n.s., 유의하지 않음으로 가정된 유의성.

도 6A는 PBS (i.tu.) (n = 6), 루미칸 (i.tu.) (n = 7), IL12-MSA (i.tu.) (n = 7), IL12-MSA-루미칸 (i.tu.) (n = 7), 또는 IL12-MSA (i.p.) (n = 7)로 처리 후 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 종량 변화를 정량화하는 그래프를 제공한다. 마우스를 제6일 및 제12일에 지시된 바와 같이 (화살표) 처리하였다.

도 6B는 제0일에 B16F10 흑색종 종양으로 접종되고, 제6일 및 제12일에 PBS (대조군), 루미칸 (i.tu.), IL12-MSA (i.tu.), IL12-MSA (i.p.) 또는 IL12-MSA-루미칸 (i.tu.)으로 처리된 마우스에 대한 생존율 곡선을 제공한다.

도 7은 제5일 및 제11일에 PBS (n = 5), MSA-IL2 및 IL12-MSA (n = 5), 또는 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸 (n = 5)의 종양내 (i.tu.) 주사로 처리된 B16F10 종양-보유 마우스의 기준선으로부터의 종량 변화 (좌측 패널) 및 시간 경과에 따른 반응하는 생존율 (우측 패널)을 제시하는 그래프를 제공한다. 화살표는 처리의 시간을 지시한다. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. * (P < 0.03), ** (P < 0.002), *** (P < 0.0002), **** (P < 0.0001), n.s., 유의하지 않음으로 지시된 유의성.

도 8A는 PBS (대조군) (i.tu.) 또는 IL12-MSA-루미칸 (i.tu.) 및 지시된 바와 같은 면역 세포 고갈 또는 시토키린 중화 항체와 조합으로 루미칸-MSA-IL2 (i.tu.)로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 BatF3^{-/-} 또는 야생형 (WT) 마우스의 만텔-콕스 생존율 곡선을 제공한다. 마우스 (n = 처리 그룹당 5)를 제6일, 제12일 및 제18일에 지시된 바와 같이 처리하였다. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. * (P < 0.03), ** (P < 0.002), *** (P < 0.0002), **** (P < 0.0001), n.s., 유의하지 않음으로 지시된 유의성.

도 8B는 PBS (대조군) (i.tu.) 또는 IL12-MSA-루미칸 (i.tu.) 및 지시된 바와 같은 면역 세포 고갈 항체와 조합으로 루미칸-MSA-IL2 (i.tu.)로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 BatF3^{-/-} 또는 야생형 (WT) 마우스의 만텔-콕스 생존율 곡선을 제공한다. 마우스 (n = 처리 그룹당 5)를 제6일, 제12일 및 제18일에 지시된 바와 같이 처리하였다. 로그-순위 만텔-콕스 검정의 의한 생존율 통계. * (P < 0.03), ** (P < 0.002), *** (P < 0.0002), **** (P < 0.0001), n.s., 유의하지 않음으로 지시된 유의성.

도 8C는 PBS로의 처리에 비해 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2의 조합 (루미칸 버전) 또는 IL12-MSA + MSA-IL2의 조합 (MSA 버전)으로 종양내로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스로부터의 종양 침윤물에서의 면역 세포의 배수 변화를 제시하는 열 지도를 제공한다.

도 8D-8E는 종양 세포 주사 후 제5일에서 **도 8C**에서와 같은 처리 후, 종양 세포 주사 후 제11일에서의 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스로부터 단리된 종양-침윤 CD8⁺ T 세포 (**도 8D**) 및 표면 PD-1의 그들의 반응하는 중위 형광 강도 (MFI) (**도 8E**)를 정량화하는 그래프를 제공한다.

도 9는 제5일 및 제11일에 PBS (n = 5), MSA-IL2 및 IL12-MSA와 조합으로 항-PD-1 항체 (n = 5), 또는 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸과 조합으로 항-PD-1 항체 (n = 5)의 종양내 (i.tu.) 주사로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 기준선으로부터의 종량 변화 (좌측 패널) 및 시간 경과에 따른 반응하는 생존율 (우측 패널)을 제시하는 그래프를 제공한다. 화살표는 처리의 시간을 지시한다. 터키 다중 비교 검정을 갖는 1-원 ANOVA에 의해 결정된 종량 변화 및 비교 통계. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. * (P < 0.03), ** (P < 0.002), *** (P < 0.0002), **** (P < 0.0001), n.s., 유의하지 않음으로 지시된 유의성.

도 10A-10B는 지시된 바와 같이 (화살표) 제5일, 제11일, 및 제17일에 지시된 바와 같이 (화살표) 처리된 EMT6 종양-보유 마우스 (**도 10A**) 또는 MC38 종양-보유 마우스 (**도 10B**)의 종양 면적 (좌측 패널) 및 퍼센트 생존율 (우측 패널)을 제시하는 그래프를 제공한다. 터키 다중 비교 검정을 갖는 1-원 ANOVA에 의해 결정된 종량 변화 및 비교 통계. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계. *, P < 0.03; **, P < 0.002; ***, P < 0.0002; ****, P < 0.0001; n.s., 유의하지 않음으로 지시된 유의성.

도 11은 지시된 바와 같이 (화살표) 제5일, 제11일 및 제17일에 PBS (n = 12) 또는 IL-12 (IL12-MSA에 대해 n = 10; IL12-MSA-루미칸에 대해 n = 10), 또는 암 백신 (n = 7) 단독, 또는 암 백신 및 IL12 (IL12-MSA에 대해 n = 7; IL12-MSA-루미칸에 대해 n = 7)의 종양내 (i.tu.) 주사로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 기준선으로부터의 종량 변화 (좌측, 평균 + S.D.), 반응하는 종양 면적 (중간, 평균 + S.D.) 및 생존율 (우측)을 제시하는 그래프를 제공한다. 마우스가 안락사 기준 (>100 mm²)에 도달할 때까지 제시된 종양 면적. 터키 다중 비교 검정을 갖는 1-원 ANOVA에 의해 결정된, 플롯 내에 제시된 종량 변화 통계. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된, 범례에 인접한 생존율 통계. *, P < 0.03; **, P < 0.002; ***, P < 0.0002; ****, P < 0.0001; n.s., 유의하지 않음으로 가정된 유의성.

도 12는 지시된 바와 같이 (화살표) 제5일 및 제11일에 PBS ($n = 11$) 또는 IL-12 (IL12-MSA에 대해 $n = 9$; IL12-MSA-루미칸에 대해 $n = 5$), 또는 CAR-T ($n = 11$) 단독, 또는 CAR-T 및 IL12 (IL12-MSA에 대해 $n = 9$; IL12-MSA-루미칸에 대해 $n = 5$)의 종양내 (i.t.u.) 주사로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 기준선으로부터의 종량 변화 (좌측, 평균 + S.D.), 상응하는 종양 면적 (중간, 평균 + S.D.) 및 퍼센트 생존율 (우측)을 제시하는 그래프를 제공한다. 마우스를 제0일에 B16F10 세포로 접종하고, 제4일에 전신 방사선조사에 의해 림프구고갈시켰다. CAR-T 처리를 제5일에 단일 볼루스 꼬리 정맥 주사 (i.v.)로 투여하였다. 마우스가 안락사 기준 ($>100 \text{ mm}^2$)에 도달할 때까지 제시된 종양 면적. 터키 다중 비교 검정을 갖는 1-원 ANOVA에 의해 결정된, 플롯 내에 제시된 종량 변화 통계. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된, 범례에 인접한 생존율 통계. *, $P < 0.03$; **, $P < 0.002$; ***, $P < 0.0002$; ****, $P < 0.0001$; n.s., 유의하지 않음으로 가정된 유의성.

도 13은 제7일 및 제13일에 IL-12 (IL12에 대해 $n = 5$; IL12-MSA-루미칸에 대해 $n = 5$)의 종양내 (i.t.u.) 주사 및 항-PD-1의 복강내 (i.p.) 주사로 처리된 4T1 유방 암종 종양-보유 마우스의 네오아주반트 처리 동안 총 체중 변화 (좌측), 1차 종양 성장 및 종량 (중간) 및 생존율 (우측)을 제시하는 그래프를 제공한다. 화살표는 처리의 시간을 지시하고, 십자표는 수술의 시간을 지시한다. 마우스를 제0일에 유방 지방 패드에서 4T1-Luc 세포를 접종하였다. 네오아주반트 요법을 제7일 및 제13일에 투여하고, 1차 종양을 제16일에 외과적으로 절제하였다. 수술 후 마우스를 생체내 영상화 (IVIS)에 의해 전이에 대해 모니터링하였다. 각각의 그룹에 대해, 1차 종양이 절제될 때까지 제시된 종양 면적. 터키 다중 비교 검정을 갖는 1-원 ANOVA에 의해 결정된, 플롯 내에 제시된 종량 변화 통계. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된, 범례에 인접한 생존율 통계. *, $P < 0.03$; **, $P < 0.002$; ***, $P < 0.0002$; ****, $P < 0.0001$; n.s., 유의하지 않음으로 가정된 유의성.

도 14A는 제7일 및 제13일에 루미칸-GLuc 또는 루미칸-CCL3, 루미칸-CCL4 및 루미칸-CCL5의 조합으로 종양내로 처리된 4T1 유방 암종 종양-보유 마우스의 평균 종양 면적을 제시하는 그래프를 제공한다. IFN α 의 투여는 제9일 및 제15일에 복강내로 일어났다. 격일로 시간 경과에 따라 모니터링된 종양 성장 (평균 + SEM).

도 14B는 제7일 및 제13일에 루미칸-GLuc 또는 루미칸-CCL3, 루미칸-CCL4 및 루미칸-CCL5의 조합으로 종양내로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스의 평균 종양 면적을 제시하는 그래프를 제공한다. 제9일 및 제15일에 복강내로 IFN α 의 투여. 격일로 시간 경과에 따라 모니터링된 종양 성장 (평균 + SEM).

도 14C는 시험관내에서 4T1 유방 종양 세포의 증식에 대한 다양한 농도의 융합 단백질 루미칸-GLuc (Lum GLuc), 루미칸-CCL3 (Lum CCL3), 루미칸-CCL5 (Lum CCL5)의 효과를 제시하는 그래프를 제공한다. 증식을 450 nm에서의 흡광도에 의해 WST-1 증식 시약의 측정에 의해 결정하였다.

도 14D는 시험관내에서 B16F10 흑색종 종양 세포의 증식에 대한 다양한 농도의 융합 단백질 루미칸-GLuc (Lum GLuc), 루미칸-CCL3 (Lum CCL3), 루미칸-CCL5 (Lum CCL5)의 효과를 제시하는 그래프를 제공한다. 증식을 450 nm에서의 흡광도에 의해 WST-1 증식 시약의 측정에 의해 결정하였다.

도 15는 종양 세포 주사 후 제5일에 프라임 및 제11일 및 제17일에 부스트로 꼬리 기부에서 피하로 (s.c.) 투여된 암 백신으로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스에서의 종양 병변의 평균 종양 면적을 제시하는 그래프를 제공한다. 암 백신을 지시된 바와 같이, 제11일, 제17일, 제23일, 및 제29일에 투여된, 단독으로 또는 CCL11-루미칸, TNF α , IFN γ , 또는 루미칸과 조합으로 투여하였다. 종양 면적 (평균 + SD)을 격일로 시간 경과에 따라 측정하였다.

도 16A-16B는 제5일 및 제11일에 투여된 루미칸 (Lwt) (i.t.u.) (**도 16B**) 또는 CCL11-루미칸 (11L) (i.t.u.) (**도 16A**) 중 어느 하나와 조합으로 종양 세포 주사 후 제5일, 제11일, 및 제17일에 종양-표적화 항체 2.5F-Fc (i.p.) 및 MSA-IL2 (i.p.)로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스에서의 종양 병변의 개별적 종양 면적을 제시하는 그래프를 제공한다. 격일로 시간 경과에 따라 모니터링된 종양 면적.

도 17A는 농도의 함수로서의 콜라겐 유형 I에의 효능제 항체-루미칸 융합 단백질의 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 결합을 ELISA에 의해 결정하였다.

도 17B는 생체내 형광 영상화에 의해 결정된 바와 같은 시간 경과에 따른 마우스의 4T1 종양 내로의 종양내 주사 후 단독으로 또는 알렉사 플루오르(Alexa Fluor)[®] 647로 형광-표지된 루미칸에 융합된 마우스 항-FITC 항체 (4420)의 생체내 형광을 정량화하는 그래프를 제공한다. 생체내 형광의 측정은 총 방사 효율 (p/s)/($\mu\text{W}/\text{cm}^2$)의 단위로 제공된다.

도 18A는 농도의 함수로서의 콜라겐 유형 I (좌측 패널) 또는 콜라겐 IV (우측 패널)에의 지시된 바와 같은

His-태그부착된 루미칸-IgG 결합 융합 단백질의 하위세트의 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 결합을 ELISA에 의해 결정하였다.

도 18B는 농도의 함수로서의 마우스 IgG2a 이소타입 대조군 (클론 C1.18.4)에의 His-태그부착된 루미칸-IgG 결합 융합 단백질의 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 결합을 ELISA에 의해 결정하였다. 항-His (클론 ab1187)를 사용하여 각각의 구축물을 검출하였다.

도 19는 회색으로 SHG 현미경검사에 의해 영상화된 콜라겐으로의, 마우스 그물막 조직에서의 RFP-발현 OVCA433 인간 난소 종양 세포 미세콜로니 (적색) 주위의 알렉사 플루오르 647-표지된 루미칸 (황색)의 특이적 축적을 제시하는 OVCA433 인간 난소 종양-보유 마우스로부터의 마우스 그물막 조직의 3D 현미경검사 화상을 제공한다. 표지된 루미칸을 종양-보유 마우스에서 복강내로 주사하였다.

도 20A는 유동 세포계측법에 의해 결정된 바와 같은 B16F10 세포에서의 자기-복제 RNA로부터의, 단독으로 또는 지시된 바와 같은 형광 단백질 (mCherry)에 융합된 IL-12 융합 단백질의 발현을 제시하는 그래프를 제공한다.

도 20B는 IL-12 ELISA에 의해 결정된 바와 같은 B16F10 세포에서의 자기-복제 RNA로부터의, 단독으로 또는 지시된 바와 같은 형광 단백질 (mCherry)에 융합된 IL-12 융합 단백질의 발현을 제시하는 그래프를 제공한다.

도 21A는 제25일, 제31일, 제37일, 제43일, 제49일, 제55일, 및 제61일에 PBS (n = 4)의 종양내 주사로 또는 종양내 콜라겐-고정 시토카인 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸 및 복강내 TA99 및 항-PD-1 (n = 5)로 처리된 종양-보유 마우스의 종양 부피 (평균 + SD)를 제시하는 그래프를 제공한다. 각각의 그룹에 대해, 마우스가 안락사 기준 ($>1200 \text{ mm}^3$)에 도달할 때까지 제시된 종양 부피.

도 21B는 제25일, 제31일, 제37일, 제43일, 제49일, 제55일, 및 제61일에 종양내 PBS (n = 10)로, 종양내 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸 및 복강내 TA99 및 항-PD-1 (n = 14)로, 종양내 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸 및 복강내 항-PD-1 (n = 10)로, 종양내 MSA-IL2 및 IL12-MSA 및 복강내 TA99 및 항-PD-1 (n = 9)로, 또는 종양내 MSA-IL2 및 IL12-MSA 및 복강내 항-PD-1 (n = 8)로 처리된 종양-보유 마우스의 만텔-콕스 생존율 곡선을 제공한다. 화살촉은 처리의 시간을 지시한다. 전체 생존율 그래프는 종양 부하 ($>1200 \text{ mm}^3$)에 또는 처리-관련된 종양 감소 ($>20\%$)에 굴복한 마우스를 열거하며; 후자는 각각의 마우스에 대해 청색 "x"에 의해 지시된다. 생존율을 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 비교하였다. *P < 0.03, ***P < 0.0002, ****P < 0.0001.

도 22A는 B16F10 종양에서의 LAIR 결합 능력을 측정하기 위한 개략도를 제공한다.

도 22B는 절제된 종양 및 그의 세포외 매트릭스의 중량을 제시하는 그래프를 제공한다.

도 22C는 매트릭스 분획에 비해 B16F10 세포 분획의 히드록시프롤린 함량을 제시하는 그래프를 제공한다.

도 22D는 B16F10 유래된-매트릭스 분획으로서의 LAIR-형광의 고갈이 1mL의 AF647-표지된 LAIR에 정치되었음을 제시하는 그래프를 제공한다.

도 22E는 B16F10-유래된 매트릭스 분획의 매트릭스 분획 히드록시프롤린 함량 및 LAIR-결합 능력 사이의 상관관계를 제시하는 그래프를 제공한다.

도 23A는 제6일, 및 제13일에 PBS 대조군 (i.tu) (n=5) 또는 LAIR-MSA-IL2 (i.tu) TA99 (i.p.) (n=7)로 처리된 B16F10 흑색종 종양 (제0일에 접종된 1×10^6 개 세포)의 종양 면적을 제시하는 그래프를 제공한다.

도 23B는 제6일 및 제13일에 PBS 대조군 (i.tu) (n=5) 또는 LAIR-MSA-IL2 (i.tu) + TA99 (i.p.) (n=7)로 처리된 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스 (제0일에 접종된 1×10^6 개 세포)의 만텔-콕스 생존율 곡선을 제공한다.

도 24A는 야생형 LAIR (LAIR)에 비해 저 친화도 콜라겐 결합체, LAIR.30.w.A, LAIR.30.w.B, LAIR.30.w.C, 및 LAIR.30.w. D의 서열 정렬을 제공한다.

도 24B-E는 결합된 구조로서 강조된, 저 친화도 콜라겐 결합체, LAIR.30.w.A (**도 24B**), LAIR.30.w.B (**도 24C**), LAIR.30.w.C (**도 24D**), 및 LAIR.30.d. D (**도 24E**)의 선택된 돌연변이된 아미노산 잔기를 갖는, 회색 리본으로서 나타내어진 야생형 LAIR (PDB 4ETY)의 결정 구조의 도시를 제공한다.

도 24F는 ELISA 검정 (n=2)에서의 콜라겐 유형 1에의 WT LAIR, WT LAIR-MSA, MSA-IL-2 (비-특이적 결합 대조군), 및 돌연변이체 LAIR-MSA 융합물의 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 비-선행 1-부위 결합 피트 상

에 계산된 각각의 LAIR 구축물의 결합-친화도 (Kd)가 또한 제시된다.

도 25A는 야생형 LAIR에 비해 저 친화도 콜라겐 결합제, LAIR.30.w.E 및 LAIR.30.w.F의 서열 정렬을 제공한다.

도 25B-C는 결합된 구조로서 강조된, 저 친화도 콜라겐 결합제, LAIR.30.w.E (**도 25B**) 및 LAIR.30.w. F (**도 25C**)의 선택된 돌연변이된 아미노산 잔기를 갖는, 회색 리본으로서 제시된 야생형 LAIR (PDB 4ETY)의 결정 구조의 도시를 제공한다.

도 25D는 ELISA 검정 (n=2)에서의 콜라겐 유형 1에의 WT LAIR, WT LAIR-MSA, MSA-IL-2 (비-특이적 결합 대조군), 및 돌연변이체 LAIR-MSA 융합물의 결합을 제시하는 그래프를 제공한다. 비-선택형 1-부위 결합 피트 상에 모델링된 각각의 LAIR 구축물의 결합-친화도 (Kd)가 또한 제시된다.

도 26A는 야생형 LAIR에 비해 고 친화도 콜라겐 결합제, LAIR.30.2.K1.B의 서열 정렬을 제공한다.

도 26B는 결합된 구조로서 강조된, 고 친화도 콜라겐 결합제, LAIR.30.2.K1.B의 선택된 돌연변이된 아미노산 잔기를 갖는, 회색 리본으로서 제시된 야생형 LAIR (PDB 4ETY)의 결정 구조의 도시를 제공한다.

도 26C-D는 100 nM (**도 26C**) 또는 0.01 nM (**도 26D**)의 CRP-XL-비오틴 중 어느 하나에서 인큐베이션된 야생형 LAIR (회색) 또는 LAIR30.2.K1.B (시안)를 보유하는 효모의 CRP-XL-비오틴 결합 (스트렙타비딘-AF647) 대 단백질 디스플레이 (염소 항-답 AF488)를 제시하는 유동 세포계측법 플롯을 제공한다.

도 26E-F는 과량의 비-비오틴화된 CRP-XL과의 경쟁 후 상이한 시점 (경쟁의 0시간, 16시간 및 40시간)에서의 LAIR30.2.K1.B (**도 26E**) 또는 야생형 LAIR (**도 26F**)을 보유하는 효모의 잔류의 표면 CRP-XL-비오틴 신호 (스트렙타비딘-AF647) 대 단백질 디스플레이 (염소 항-답 AF488)를 나타내는 유동 세포계측법 플롯을 제공한다.

도 26G는 **도 26E-F**에 나타내어진 동역학적 해리 실험에서의 시간 경과에 따른 결합된 CRP-XL-비오틴의 중위 형광 강도를 제시하는 그래프를 제공한다. 1-상 지수 감소 피트 상에 모델링된 추정된 오프-레이트가 또한 제시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0172] 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결된 면역조정성 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질이 본원에서 제공된다. 이러한 융합 단백질은 면역조정성 도메인 (예를 들어, 시토키인, 항체)을 그것이 전신적으로 과증되지 않도록 국제화시킨다. 면역조정성 도메인의 전신 과증은 관심의 부위 (예를 들어, 종양)로부터의 급속한 청소로 인해 감소된 효능, 및/또는 종양 외부의 비-표적 세포에 대한 효과로 인해 독성을 발생시킬 수 있다. 따라서, 콜라겐-결합 단백질에의 면역조정성 도메인의 연결은 면역조정성 도메인을 국제화시켜 전신 과증을 방지하며, 그에 의해 면역조정성 도메인을 관심의 부위에 유지시키고, 독성을 발생시킬 수 있는 잠재적인 오프-타겟 효과를 감소시킨다.
- [0173] 정의
- [0174] 청구범위 및 명세서에 사용된 용어는 달리 명시되지 않는다면 하기 제시된 바와 같이 정의된다. 모 가특히 출원에 사용된 용어와 직접적 상충의 경우, 본 출원에 사용된 용어가 우선할 것이다.
- [0175] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같은 단수 형태는 맥락이 명백하게 달리 나타내지 않는다면 복수 언급대상을 포함함을 유념해야 한다.
- [0176] 본원에 사용된 바와 같은 "약"은 통상의 기술자에 의해 이해될 것이며, 그것이 사용되는 맥락에 따라 일부 정도로 다양할 것이다. 그것이 사용되는 맥락을 고려하여 통상의 기술자에게 명백하지 않은 용어의 사용이 있는 경우, "약"은 특정한 값의 플러스 또는 마이너스 10% 이하를 의미할 것이다.
- [0177] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "효능제"는 본원에 개시된 천연 폴리펩티드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 촉진시키거나, 증가시키거나, 활성화시키는 임의의 분자 (예를 들어, 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 지칭한다. 적합한 효능제 분자는 구체적으로 효능제 항체 또는 항체 단편, 천연 폴리펩티드, 펩티드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 소형 유기 분자 등의 단편 또는 아미노산 서열 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 효능제의 존재 하에서의 활성화는 용량-의존적 방식으로 관찰된다. 일부 실시양태에서, 측정된 신호 (예를 들어, 생물학적 활성)는 필적하는 조건 하에서 음성 대조군으로 측정된 신호보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도

약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 더 높다. 또한, 본 개시내용의 방법에 사용하기에 적합한 효능제를 확인하는 방법이 본원에 개시된다. 예를 들어, 이들 방법은 결합 검정, 예컨대 효소-결합 면역-흡착 검정 (ELISA), 포르테 바이오(Forte Bio)© 시스템, 및 방사성면역검정 (RIA)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이들 검정은 관심의 폴리펩티드 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)에 결합하는 효능제의 능력을 결정하며, 따라서 폴리펩티드의 활성을 촉진시키거나, 증가시키거나 또는 활성화시키는 효능제의 능력을 지시한다. 효능제의 효능은 또한 기능적 검정, 예컨대 폴리펩티드의 기능을 활성화시키거나 또는 촉진시키는 효능제의 능력을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 기능적 검정은 폴리펩티드를 후보 효능제 분자와 접촉시키고, 폴리펩티드와 통상적으로 연관되는 1종 이상의 생물학적 활성의 검출가능한 변화를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 효능제의 효능은 통상적으로 그의 EC_{50} 값 (효능제 반응의 50%를 활성화시키는데 요구되는 농도)에 의해 정의된다. EC_{50} 값이 보다 낮을수록, 효능제의 효능은 보다 크고, 최대 생물학적 반응을 활성화시키는데 요구되는 농도는 보다 낮다.

[0178] 용어 "알부민"은 인간 알부민 (서열식별번호: 42)과 동일하거나, 매우 유사한 3차원 구조를 갖고, 긴 혈청 반감기를 갖는 단백질을 지칭한다. 예시적인 알부민 단백질은 인간 혈청 알부민 (HSA; 서열식별번호: 42 및 43), 영장류 혈청 알부민 (예컨대 침팬지 혈청 알부민), 고릴라 혈청 알부민 또는 마카크 혈청 알부민, 설치류 혈청 알부민 (예컨대 햄스터 혈청 알부민), 기니 피그 혈청 알부민, 마우스 혈청 알부민 및 래트 혈청 알부민, 소 혈청 알부민 (예컨대 소 혈청 알부민), 말 혈청 알부민 (예컨대 말 혈청 알부민 또는 당나귀 혈청 알부민), 토끼 혈청 알부민, 염소 혈청 알부민, 양 혈청 알부민, 개 혈청 알부민, 닭 혈청 알부민 및 돼지 혈청 알부민을 포함한다.

[0179] 용어 "호전시키는"은 그의 예방, 중증도 또는 진행의 감소, 완화, 또는 치유를 비롯한 질환 상태, 예를 들어, 암의 치료에서의 임의의 치료상 유익한 결과를 지칭한다.

[0180] "아미노산"은 천연 발생 및 합성 아미노산, 뿐만 아니라 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 천연 발생 아미노산은 유전 암호에 의해 코딩된 것들, 뿐만 아니라 나중에 변형된 아미노산, 예를 들어, 히드록시프롤린, γ -카르복시글루타메이트, 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 천연 발생 아미노산과 동일한 기본적 화학 구조, 즉, 수소에 결합된 탄소, 카르복실 기, 아미노 기, 및 R 기를 갖는 화합물, 예를 들어, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폭시드, 메티오닌 메틸 술포늄을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R 기 (예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 백본을 갖지만, 천연 발생 아미노산과 동일한 기본적 화학 구조를 보유한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적 화학 구조와는 상이한 구조를 갖지만, 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 화학적 화합물을 지칭한다.

[0181] 아미노산은 그들의 통상적으로 공지된 3문자 기호에 의해 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회에 의해 권고된 1-문자 기호에 의해 본원에서 지칭될 수 있다. 뉴클레오티드는 마찬가지로 그들의 통상적으로 허용되는 단일-문자 부호에 의해 지칭될 수 있다.

[0182] "아미노산 치환"은 미리 결정된 아미노산 서열 (출발 폴리펩티드의 아미노산 서열)에서의 적어도 1개의 기존의 아미노산 잔기의 제2의 상이한 "대체" 아미노산 잔기로의 대체를 지칭한다. "아미노산 삽입"은 미리 결정된 아미노산 서열 내로의 적어도 1개의 추가의 아미노산의 혼입을 지칭한다. 삽입은 통상적으로 1 또는 2개의 아미노산 잔기의 삽입으로 이루어질 것이지만, 보다 큰 "펩티드 삽입", 예를 들어 약 3개 내지 약 5개 또는 심지어 약 10, 15, 또는 20개 이하의 아미노산 잔기의 삽입이 또한 이루어질 수 있다. 삽입된 잔기(들)는 본원에 개시된 바와 같은 천연 발생 또는 비-천연 발생일 수 있다. "아미노산 결실"은 미리 결정된 아미노산 서열로부터의 적어도 1개의 아미노산 잔기의 제거를 지칭한다.

[0183] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "길항제"는 본원에 개시된 천연 폴리펩티드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단하거나, 억제하거나, 중화시키는 임의의 분자 (예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편)를 지칭한다. 적합한 길항제 분자는 구체적으로 길항제 항체 또는 항체 단편, 천연 폴리펩티드, 펩티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 소형 유기 분자 등의 단편 또는 아미노산 서열 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 길항제의 존재 하에서의 억제는 용량-의존적 방식으로 관찰된다. 일부 실시양태에서, 측정된 신호 (예를 들어, 생물학적 활성)는 필적하는 조건 하에서 음성 대조군으로 측정된 신호보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 더 낮다. 또한, 본 개시내용의 방법에 사용하기에 적합한 길항제를 확인하는 방법이 본원에 개시된다. 예를 들어, 이들 방법은 결합 검정, 예컨대 효소

-결합 면역-흡착 검정 (ELISA), 포르테 바이오© 시스템, 및 방사성면역검정 (RIA)을 포함하지만, 이에 제한되는 않는다. 이들 검정은 관심의 폴리펩티드 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)에 결합하는 길항제의 능력을 결정하며, 따라서 폴리펩티드의 활성을 억제하거나, 중화시키거나 또는 차단하는 길항제의 능력을 지시한다. 길항제의 효능은 또한 기능적 검정, 예컨대 폴리펩티드 또는 효능제의 기능을 억제하는 길항제의 능력을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 기능적 검정은 폴리펩티드를 후보 길항제 분자와 접촉시키고, 폴리펩티드와 통상적으로 연관되는 1종 이상의 생물학적 활성의 검출가능한 변화를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 길항제의 효능은 통상적으로 그의 IC_{50} 값 (효능제 반응의 50%를 억제하는데 요구되는 농도)에 의해 정의된다. IC_{50} 값이 보다 낮을수록, 길항제의 효능은 보다 크고, 최대 생물학적 반응을 억제하는데 요구되는 농도는 보다 낮다.

[0184] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 2개의 경쇄 폴리펩티드 및 2개의 중쇄 폴리펩티드를 포함하는 전체 항체를 지칭한다. 전체 항체는 IgM, IgG, IgA, IgD, 및 IgE 항체를 비롯한 상이한 항체 이소타입을 포함한다. 용어 "항체"는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 키메라화 또는 키메라 항체, 인간화 항체, 영장류화 항체, 탈면역화 항체, 및 완전히 인간 항체를 포함한다. 항체는 임의의 다양한 종, 예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간, 비-인간 영장류 (예를 들어, 오랑우탄, 비비, 또는 침팬지), 말, 소, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이, 토끼, 기니 피그, 거빌, 햄스터, 래트, 및 마우스에서 제조되거나 그로부터 유래될 수 있다. 항체는 정제된 또는 재조합 항체일 수 있다.

[0185] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체 단편", "항원-결합 단편", 또는 유사한 용어는 표적 항원(들)에 결합하고, 표적 항원의 활성을 촉진시키고/거나, 유도하고/거나, 증가시키는 능력을 보유하는 항체의 단편을 지칭한다. 이러한 단편은, 예를 들어, 단일 쇠 항체, 단일 쇠 Fv 단편 (scFv), Fd 단편, Fab 단편, Fab' 단편, 또는 F(ab')₂ 단편을 포함한다. scFv 단편은 scFv가 유래되는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 단일 폴리펩티드 쇠이다. 또한, 인트라바디, 미니바디, 트리아바디, 및 디아바디는 또한 항체의 정의에 포함되며, 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합하다. 예를 들어, 문헌 [Todorovska et al. (2001) *J Immunol Methods* 248(1):47-66]; [Hudson and Kortt (1999) *J Immunol Methods* 231(1):177-189]; [Poljak (1994) *Structure* 2(12):1121-1123]; [Rondon and Marasco (1997) *Annual Review of Microbiology* 51:257-283]을 참조하며, 이들의 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0186] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체 단편"은 또한 예를 들어, 단일 도메인 항체, 예컨대 낙타화 단일 도메인 항체를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Muyldermans et al. (2001) *Trends Biochem Sci* 26:230-235]; [Nuttall et al. (2000) *Curr Pharm Biotech* 1:253-263]; [Reichmann et al. (1999) *J Immunol Meth* 231:25-38]; PCT 출원 공개 번호 WO 94/04678 및 WO 94/25591; 및 미국 특허 번호 6,005,079를 참조하며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 단일 도메인 항체가 형성되도록 변형을 갖는 2개의 VH 도메인을 포함하는 단일 도메인 항체를 제공한다.

[0187] "B7 패밀리"는 활성화 및 억제성 리간드를 지칭한다. B7 패밀리는 적어도 활성화 리간드 B7-1 및 B7-2, 및 억제성 리간드 B7-H1, B7-H2, B7-H3 및 B7-H4를 포괄한다. B7-1 및 B7-2는 CD28에 결합하고, B7-H1 (즉, PD-L1)은 PD-1에 결합하고, B7-H2는 ICOS에 결합한다. B7-H3 및 B7-H4는 미지의 수용체에 결합한다. 또한, B7-H3 및 B7-H4는 종양 세포 및 종양 침윤 세포 상에 상향조절되는 것으로 나타났다. 완전한 hB7-H3 및 hB7-H4 서열은 각각 진뱅크(GenBank) 수탁 번호 Q5ZPR3 및 AAZ17406 (서열식별번호: 49 및 50) 하에서 발견될 수 있다.

[0188] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "키메라 항원 수용체 (CAR)"는 (i) 적어도 1종의 미리 결정된 CAR 리간드 또는 항원, 또는 미리 결정된 CAR 리간드 및 항원에 결합할 수 있는 세포의 도메인, (ii) 세포의 도메인이 유래되는 폴리펩티드와는 상이한 신호 전달 단백질로부터 유래된 1개 이상의 세포질 도메인을 포함하는 세포내 절편, 및 (iii) 막횡단 도메인을 포함하는 인공 막횡단 단백질 수용체를 지칭한다. "키메라 항원 수용체 (CAR)"는 때때로 "키메라 수용체", "T-바디", 또는 "키메라 면역 수용체 (CIR)"로 지칭된다.

[0189] "CAR 항원"과 상호교환가능하게 사용되는 어구 "CAR 리간드"는 CAR (예를 들어, CAR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 천연 또는 합성 분자 (예를 들어, 소형 분자, 단백질, 펩티드, 지질, 탄수화물, 핵산) 또는 그의 부분 또는 단편을 의미한다. 일부 실시양태에서, CAR 리간드는 종양-연관된 항원, 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, CAR 리간드는 태그이다.

[0190] "세포내 신호전달 도메인"은 세포에서의 생물학적 프로세스의 활성화 또는 억제, 예를 들어, 면역 세포, 예컨대 T 세포 또는 NK 세포의 활성화를 유발하는 신호를 전송하는 기능을 하는 것으로 공지된 임의의 올리고펩티드 또는 폴리펩티드 도메인을 의미한다. 예는 ILR 쇠, CD28 및/또는 CD3 ζ 를 포함한다.

- [0191] 본원에 사용된 바와 같은 "암 항원"은 (i) 종양-특이적 항원, (ii) 종양-연관된 항원, (iii) 종양-특이적 항원을 발현하는 세포, (iv) 종양-연관된 항원을 발현하는 세포, (v) 종양 상의 배아 항원, (vi) 자가 종양 세포, (vii) 종양-특이적 막 항원, (viii) 종양-연관된 막 항원, (ix) 성장 인자 수용체, (x) 성장 인자 리간드, 및 (xi) 임의의 다른 유형의 항원 또는 항원-제시 세포 또는 암과 연관된 물질을 지칭한다.
- [0192] 본원에 사용된 바와 같은 "암 백신"은 면역계가 1종 이상의 종양 연관된 항원을 갖는 세포를 공격하는 것을 유도하는 치료를 지칭한다. 백신은 기존의 암을 치료하거나 (예를 들어, 치료적 암 백신), 특정 개체에서의 암의 발달을 예방할 (예를 들어, 예방적 암 백신) 수 있다. 백신은 항원을 갖는 종양 세포를 인식하고, 따라서 종양 성장을 예방할 기억 세포를 생성한다.
- [0193] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "케모카인"은 지정된 화학주성을 유도하는 소형 시토카인, 또는 신호전달 단백질의 패밀리의 구성원을 지칭한다. 케모카인은 4개의 서브패밀리로 그룹화된다: CXC, CC, (X)C, 및 CX3C.
- [0194] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "콜라겐"은 세포의 공간 내에 위치한 우세한 구조적 단백질을 지칭하며, 많은 상이한 조직의 기계적 통합성을 유지한다. 콜라겐의 분자적 조직화는 그의 기능을 결정한다. 콜라겐의 20개 초과 유형의 유형이 현재 확인되어 있으며, 유형 I이 가장 통상적이다.
- [0195] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "콜라겐-결합 도메인"은 콜라겐에 결합하는 폴리펩티드, 또는 그의 부분을 지칭한다. 콜라겐-결합 도메인은 보다 큰 융합 단백질, 생활성 작용제, 또는 제약 작용제의 부분일 수 있다. 콜라겐에의 조성물, 폴리펩티드 또는 그의 부분, 융합 단백질, 또는 제약 또는 생활성 작용제의 결합은 관련 기술분야에 공지된 방법 (예를 들어, 콜라겐-결합 검정; 예를 들어, 문헌 [Turecek et al., (2002) Semin Thromb Hemost 28(2):149-160] 참조)에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐에의 결합에 대해 공지된 또는 참조 콜라겐-결합 단백질과 경쟁하는 그의 능력에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 천연-발생 콜라겐-결합 단백질 또는 콜라겐 수용체로부터 유래된다. 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 콜라겐-결합 단백질 및 콜라겐 수용체는 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Svensson et al., (2001) Osteoarthritis Cartilage 9 Suppl A:S23-28]; [Leitinger and Hohenester E (2007) Matrix Biol 26(3):146-155] 참조). 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 원핵생물 콜라겐-결합 단백질로부터 유래된다. 원핵생물 콜라겐-결합 단백질은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Symersky et al., (1997) Nat Struct Biol 4:833-838] 참조). 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐에 대한 그의 친화도를 증가시키는 1개 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0196] 본원에 사용된 바와 같은 "조합 요법"은 조합의 유익한 효과를 제공할 레지멘에서의 순차적 또는 동시 방식으로의 각각의 작용제 또는 요법의 투여, 및 실질적으로 동시 방식으로, 예컨대 이들 활성제의 고정된 비를 갖는 단일 캡슐에서의 또는 각각의 작용제에 대한 다중, 별개의 캡슐에서의 이들 작용제 또는 요법의 공동-투여를 포함한다. 조합 요법은 또한 개별적 요소가 상이한 시간에 및/또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있지만, 조합 요법의 각각의 작용제 또는 종양 치료 접근법의 공동-작용 또는 약동학적 및 약역학적 효과에 의한 유익한 효과를 제공하도록 조합으로 작용하는 조합을 포함한다.
- [0197] 본원에 사용된 바와 같은 "공동-자극성 신호"는 1차 신호, 예컨대 TCR/CD3 라이게이션과 조합으로 T 세포 증식 및/또는 핵심적 분자의 상향조절 또는 하향조절을 발생시키는 신호를 지칭한다.
- [0198] "세포독성 T 림프구 연관된 항원-4 (CTLA-4)"는 T 세포 표면 분자이며, 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. 이 단백질은 CD80 및 CD86에 결합함으로써 면역계를 하향조절한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CTLA-4"는 인간 CTLA-4 (hCTLA-4), hCTLA-4의 변이체, 이소형, 및 중 동족체, 및 hCTLA-4와 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hCTLA-4 서열은 진뱅크 수탁 번호 P16410 (서열식별번호: 46) 하에서 발견될 수 있다:
- [0199] 지정된 폴리펩티드 또는 단백질"로부터 유래된" 폴리펩티드 또는 아미노산 서열은 폴리펩티드의 기원을 지칭한다. 바람직하게는, 특정한 서열로부터 유래된 폴리펩티드 또는 아미노산 서열은 그 서열과 본질적으로 동일한 아미노산 서열 또는 그의 부분을 가지며, 여기서 부분은 적어도 10-20개 아미노산, 바람직하게는 적어도 20-30개 아미노산, 보다 바람직하게는 적어도 30-50개 아미노산으로 이루어지거나, 다르게는 서열에서 그의 기원을 갖는 것으로서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 확인가능하다. 또 다른 펩티드로부터 유래된 폴리펩티드는 출발 폴리펩티드에 비해 1개 이상의 돌연변이, 예를 들어, 또 다른 아미노산 잔기로 치환되었거나, 1개 이상의 아미노산 잔기 삽입 또는 결실을 갖는 1개 이상의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 폴리펩티드는 천연 발생이 아닌 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 변이체는 반드시 출발 분자와 100% 미만의 서열 동일성 또는 유

사성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 변이체는, 예를 들어, 변이체 분자의 길이에 걸쳐, 출발 폴리펩티드의 아미노산 서열과 약 75% 내지 100% 미만, 보다 바람직하게는 약 80% 내지 100% 미만, 보다 바람직하게는 약 85% 내지 100% 미만, 보다 바람직하게는 약 90% 내지 100% 미만 (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%) 및 가장 바람직하게는 약 95% 내지 100% 미만의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성의 아미노산 서열을 가질 것이다.

[0200] 특정 실시양태에서, 출발 폴리펩티드 서열 및 그로부터 유래된 서열 사이에 1개의 아미노산 차이가 있다. 이 서열에 관하여 동일성 또는 유사성은 본원에서 서열을 정렬하고, 필요에 따라 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 출발 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기 (즉, 동일한 잔기)의 백분율로서 정의된다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열 요약 표로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열 요약 표로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열 요약 표로부터 선택된 인접한 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인접한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열 요약 표로부터 선택된 아미노산 서열의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, 또는 500 (또는 이들 수 내의 임의의 정수)개의 인접한 아미노산을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0201] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 펩티드는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 본 개시내용의 뉴클레오티드 서열은 클로닝, 유전자 요법, 단백질 발현 및 정제, 돌연변이 도입, 이를 필요로 하는 숙주의 DNA 백신접종, 예를 들어, 수동 번역화를 위한 항체 생성, PCR, 프라이머 및 프로브 생성 등을 비롯한 다수의 적용에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 및 33으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 뉴클레오티드 서열은 서열 요약 표에 제시된 뉴클레오티드 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 뉴클레오티드 서열은 서열 요약 표에 제시된 인접한 뉴클레오티드 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인접한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 뉴클레오티드 서열은 서열 요약 표에 제시된 뉴클레오티드 서열의 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, 또는 500 (또는 이들 수 내의 임의의 정수)개의 인접한 뉴클레오티드를 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0202] 또한, 본원에 개시된 번역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 폴리펩티드는 이들이 천연 서열의 바람직한 활성을 보유하면서, 이들이 유래되는 천연 발생 또는 천연 서열로부터 서열에 있어서 다양하도록 변경될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, "비-필수" 아미노산 잔기에서 보존적 치환 또는 변화를 발생시키는 뉴클레오티드 또는 아미노산 치환은 이루어질 수 있다. 돌연변이는 표준 기법, 예컨대 부위-지정된 돌연변이유발 및 PCR-매개된 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있다.

[0203] 본원에 개시된 번역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 폴리펩티드는 1개 이상의 아미노산 잔기에, 예를 들어, 필수 또는 비-필수 아미노산 잔기에 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 비롯한 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 기술분야에 정의되었다. 따라서, 결합 폴리펩티드에서의 비필수 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 특정 실시양태에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 구성에 있어서 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 특정 실시양태에서, 돌연변이는 예컨대 포화 돌연변이유발에 의해 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있으며, 생성된 돌연변이체는 본 개시내용의 결합 폴리펩티드 내로 혼입되고, 요망되는 표적에 결합하는 그들의 능력에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0204] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이펙터 세포" 또는 "이펙터 면역 세포"는 면역 반응에, 예를 들어, 면역 이펙터

반응의 촉진에 수반되는 세포를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 항원을 특이적으로 인식한다. 면역 이펙터 세포의 예는 자연 킬러 (NK) 세포, B 세포, 단핵구, 대식세포, T 세포 (예를 들어, 세포독성 T 림프구 (CTL)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포는 T 세포이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "면역 이펙터 기능" 또는 "면역 이펙터 반응"은 표적에 대한 면역 반응을 촉진시키는 면역 이펙터 세포의 기능 또는 반응을 지칭한다.

[0205] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "Fc 영역"은 그의 2개의 중쇄의 각각의 Fc 도메인 (또는 Fc 모이어티)에 의해 형성된 천연 이뮤노글로불린의 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어 "Fc 도메인"은 단일 이뮤노글로불린 (Ig) 중쇄의 부분을 지칭하며, 여기서 Fc 도메인은 Fv 도메인을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 용어 "Fc 도메인"은 Fv 도메인을 또한 포함하는 단일 이뮤노글로불린 (Ig) 중쇄의 부분을 지칭한다. 따라서, Fc 도메인은 또한 "Ig" 또는 "IgG"로 지칭될 수 있다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 파파인 절단 부위의 바로 상류의 힌지 영역에서 시작하고, 항체의 C-말단에서 종료한다. 따라서, 완전한 Fc 도메인은 적어도 힌지 도메인, CH2 도메인, 및 CH3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 힌지 (예를 들어, 상부, 중간, 및/또는 하부 힌지 영역) 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, CH4 도메인, 또는 그의 변이체, 부분, 또는 단편 중 적어도 하나를 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인 완전한 Fc 도메인 (즉, 힌지 도메인, CH2 도메인, 및 CH3 도메인)을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 CH3 도메인 (또는 그의 부분)에 융합된 힌지 도메인 (또는 그의 부분)을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 CH3 도메인 (또는 그의 부분)에 융합된 CH2 도메인 (또는 그의 부분)을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 CH3 도메인 또는 그의 부분으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 힌지 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH3 도메인 (또는 그의 부분)으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 CH2 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH3 도메인으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 힌지 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH2 도메인 (또는 그의 부분)으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 CH2 도메인의 적어도 부분 (예를 들어, CH2 도메인의 전부 또는 일부)을 결여한다. 본원에서 Fc 도메인은 일반적으로 이뮤노글로불린 중쇄의 Fc 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 이는 전체 CH1, 힌지, CH2, 및/또는 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라 단지 예를 들어, 힌지, CH2, 및 CH3 도메인을 포함하는 이러한 펩티드의 단편을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. Fc 도메인은 임의의 중 및/또는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 또는 IgM 항체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 임의의 서브타입의 이뮤노글로불린으로부터 유래될 수 있다. 인간 IgG1 불변 영역은 유니프롯(Uniprot) P01857 및 서열식별번호: 114에서 발견될 수 있다. 인간 IgG1의 Fc 도메인은 서열식별번호: 115에서 발견될 수 있다. Fc 도메인은 천연 Fc 및 Fc 변이체 분자를 포괄한다. Fc 변이체 및 천연 Fc와 같이, 용어 Fc 도메인은 전체 항체로부터 소화되든지 다른 수단에 의해 생산되든지, 단량체성 또는 다량체성 형태의 분자를 포함한다. Fc 도메인에의 아미노산 잔기 수의 할당은 카바트(Kabat)의 정의에 따른다. 예를 들어, 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest (Table of Contents, Introduction and Constant Region Sequences sections), 5th edition, Bethesda, MD:NIH vol. 1:647-723 (1991)]; [Kabat et al., "Introduction" Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept of Health and Human Services, NIH, 5th edition, Bethesda, MD vol. 1:xiii-xcvi (1991)]; [Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]; [Chothia et al., Nature 342:878-883 (1989)]을 참조하며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0206] 본원에 제시된 바와 같이, 임의의 Fc 도메인은 그것이 천연 발생 이뮤노글로불린 분자의 천연 Fc 도메인으로부터 아미노산 서열에 있어서 다양하도록 변형될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 감소된 이펙터 기능 (예를 들어, FcγR 결합)을 갖는다.

[0207] 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 Fc 도메인은 상이한 이뮤노글로불린 분자로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드의 Fc 도메인은 IgG1 분자로부터 유래된 CH2 및/또는 CH3 도메인 및 IgG3 분자로부터 유래된 힌지 영역을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, Fc 도메인은 부분적으로 IgG1 분자로부터, 및 부분적으로 IgG3 분자로부터 유래된 키메라 힌지 영역을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, Fc 도메인은 부분적으로 IgG1 분자로부터, 및 부분적으로 IgG4 분자로부터 유래된 키메라 힌지를 포함할 수 있다.

[0208] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "gly-ser 폴리펩티드 링커" 또는 "gly-ser 링커"는 글리신 및 세린 잔기로 이루어진 펩티드를 지칭한다. 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 Ser(Gly₄Ser)_n을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이다. 특정 실시양태에서, n=2이다. 특정 실시양태에서, n=3, 즉, Ser(Gly₄Ser)₃이다. 특정 실시양태에서, n=4, 즉, Ser(Gly₄Ser)₄이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서, n=6이다.

특정 실시양태에서, $n=7$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=8$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=9$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=10$ 이다. 또 다른 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 (Gly₄Ser)_n을 포함한다. 특정 실시양태에서, $n=1$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=2$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=3$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=4$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=5$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=6$ 이다. 또 다른 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 (Gly₃Ser)_n을 포함한다. 특정 실시양태, $n=1$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=2$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=3$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=4$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=5$ 이다. 특정 실시양태에서, $n=6$ 이다.

[0209] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "인간 항체"는 인간 생식세포계열 이뮤노글로불린 서열의 가변 및 불변 영역 (존재하는 경우)을 갖는 항체를 포함한다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 생식세포계열 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다 (문헌 [Lonberg, N. *et al.* (1994) *Nature* 368(6474): 856-859]); [Lonberg, N. (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101]; [Lonberg, N. and Huszar, D. (1995) *Intern. Rev. Immunol.* Vol. 13: 65-93], 및 [Harding, F. and Lonberg, N. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci* 764:536-546] 참조). 그러나, 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 생식세포계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상으로 이식된 항체 (즉, 인간화 항체)를 포함하지 않는다.

[0210] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이종 항체"는 이러한 항체를 생산하는 트랜스제닉 비-인간 유기체와 관련하여 정의된다. 이 용어는 트랜스제닉 비-인간 동물로 이루어지지 않은 유기체에서 발견되는 것에 상응하는 아미노산 서열 또는 코딩 핵산 서열을 갖는, 및 일반적으로 트랜스제닉 비-인간 동물의 그것 이외의 종으로부터의 항체를 지칭한다.

[0211] 본원에 사용된 바와 같은 "면역 세포"는 조혈 기원이고, 면역 반응에서 역할을 하는 세포이다. 면역 세포는 림프구 (예를 들어, B 세포 및 T 세포), 자연 킬라 세포, 및 골수 세포 (예를 들어, 단핵구, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 호염기구, 및 과립구)를 포함한다.

[0212] 본원에 사용된 바와 같은 "면역 체크포인트"는 면역 세포를 조절하는 공동-자극성 및 억제성 신호를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트는 억제성 신호이다. 특정 실시양태에서, 억제성 신호는 PD-1 및 PD-L1 사이의 상호작용이다. 특정 실시양태에서, 억제성 신호는 CTLA-4 및 CD28 결합을 대신하는 CD80 또는 CD86 사이의 상호작용이다. 특정 실시양태에서 억제성 신호는 LAG3 및 MHC 부류 II 분자 사이의 상호작용이다. 특정 실시양태에서, 억제성 신호는 TIM3 및 갈렉틴 9 사이의 상호작용이다.

[0213] 본원에 사용된 바와 같은 "면역 체크포인트 차단제"는 1종 이상의 체크포인트 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소시키거나, 억제하거나, 방해하거나 조정하는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 면역 체크포인트와 연관된 억제성 신호를 방지한다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 면역 체크포인트와 연관된 억제성 신호전달을 방해하는 항체, 또는 그의 단편이다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 억제성 신호전달을 방해하는 소형 분자이다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 체크포인트 차단제 단백질 사이의 상호작용을 방지하는 항체, 그의 단편, 또는 항체 모방체, 예를 들어, PD-1 및 PD-L1 사이의 상호작용을 방지하는 항체, 또는 그의 단편이다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 CTLA-4 및 CD80 또는 CD86 사이의 상호작용을 방지하는 항체, 또는 그의 단편이다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 LAG3 및 그의 리간드, 또는 TIM-3 및 그의 리간드 사이의 상호작용을 방지하는 항체, 또는 그의 단편이다.

[0214] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "면역조정성 융합 단백질"은 적어도 1개의 면역조정성 도메인에 작동가능하게 연결된 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 링커를 통해 면역조정성 도메인에 작동가능하게 연결된다.

[0215] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "면역조정성 도메인"은 면역 반응 (예를 들어, CD8+ T 세포의 자극)의 활성화 또는 저지를 발생시키는 활성을 부여하는 폴리펩티드 (예를 들어, 시토카인, 효능제 또는 길항작용성 항체)를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 그의 동종체 리간드 또는 수용체에 결합하며, 그에 의해 면역 반응의 활성화 또는 저지를 발생시키는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0216] 용어 "면역 반응을 유도하는" 및 "면역 반응을 증진시키는"은 상호교환가능하게 사용되며, 특정한 항원에 대한 면역 반응 (즉, 수동 또는 적응 중 어느 하나)의 자극을 지칭한다. CDC 또는 ADCC를 유도하는 것에 관하여 사

용된 바와 같은 용어 "유도하다"는 특정한 직접 세포 살해 메커니즘의 자극을 지칭한다.

- [0217] 본원에 사용된 바와 같은 "예방을 필요로 하는", "치료를 필요로 하는", 또는 "이를 필요로 하는" 대상체는 적절한 의학적 실시자 (예를 들어, 인간의 경우 의사, 간호사, 또는 전문 간호사; 비-인간 포유동물의 경우 수의사)의 판단에 의해, 주어진 치료 (예컨대 본원에 기재된 융합 단백질을 포함하는 조성물로의 치료)로부터 합당하게 유익을 얻을 것을 지칭한다.
- [0218] 용어 "생체내에서"는 살아있는 유기체에서 일어나는 프로세스를 지칭한다.
- [0219] 본원에 사용된 바와 같은 "인터류킨 (IL)-2"는 T 세포 및 자연 킬러 (NK) 세포의 증식을 활성화시키고 유도하는 다면발현성 시토카인을 지칭한다. IL-2는 알파, 베타, 및 감마 서브유닛으로 구성된 그의 수용체, IL-2R에 결합함으로써 신호전달한다. IL-2 신호전달은 항원-활성화된 T 세포의 증식을 자극한다.
- [0220] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단리된 항체"는 관심의 표적 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체 (예를 들어, 면역 체크포인트 차단제 또는 공동-자극성 분자에 결합하는 단리된 항체)를 지칭하는 것으로 의도된다. 그러나, 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 상이한 종으로부터의 다른 표적에 대한 교차-반응성을 가질 수 있다. 또한, 단리된 항체는 전형적으로 다른 세포성 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없다.
- [0221] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단리된 핵산 분자"는 본원에 개시된 융합 단백질, 폴리펩티드, 항체 또는 항체 부분을 코딩하는 핵산을 지칭하고, 융합 단백질, 폴리펩티드, 항체 또는 항체 부분을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 다른 뉴클레오티드 서열이 없고, 다른 서열이 인간 게놈 DNA에서의 핵산에 자연적으로 플랭킹될 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0222] 본원에 사용된 바와 같은 "이소타입"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 IgG1 이소타입의 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 IgG2 이소타입의 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 IgG3 이소타입의 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 IgG4 이소타입의 것이다.
- [0223] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "KD" 또는 " K_D "는, 예를 들어, 리간드 및 수용체, 항원 및 항체, 또는 콜라겐-결합 단백질 및 콜라겐 사이의 결합 반응의 평형 해리 상수를 지칭한다. K_D 의 값은 결합 단백질 오프-레이트 상수 (kd) 대 결합 단백질 온-레이트 상수 (ka)의 비의 수치적 제시이다. K_D 의 값은 그의 결합 상대에 대한 결합 단백질의 결합 친화도와 반비례 관계이다. K_D 값이 보다 작을수록, 그의 결합 상대에 대한 결합 단백질의 친화도는 보다 크다. 친화도는 그의 리간드에의 단일 분자의 결합의 강도이고, 전형적으로 평형 해리 상수 (K_D)에 의해 측정되고 보고되며, 이는 생체분자 상호작용의 순서 강도를 평가하고 등급화한다.
- [0224] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "kd" 또는 " k_d " (대안적으로 "koff" 또는 " k_{off} ")는 결합 단백질/상대 복합체로부터의 결합 단백질의 해리에 대한 오프-레이트 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. kd의 값은 초당 분해되거나 해리되는 복합체의 분율의 수치적 제시이며, 단위 sec^{-1} 로 표현된다.
- [0225] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "ka" 또는 " k_a " (대안적으로 "kon" 또는 " k_{on} ")는 결합 상대와의 결합 단백질의 회합에 대한 온-레이트 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. ka의 값은 결합 상대의 1 몰 (1M) 용액에서 초당 형성되는 항체/항원 복합체의 수의 수치적 제시이며, 단위 $\text{M}^{-1}\text{sec}^{-1}$ 로 표현된다.
- [0226] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "연결된", "작동가능하게 연결된", "융합된" 또는 "융합"은 상호교환가능하게 사용된다. 이들 용어는 화학적 접합, 비공유 복합체 형성 또는 재조합 수단을 비롯한 어떠한 수단에 의한, 2개 이상의 요소 또는 구성성분 또는 도메인의 함께 결합을 지칭한다. 화학적 접합의 방법 (예를 들어, 이종이관능성 가교제를 사용함)은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0227] 본원에 사용된 바와 같은 "국소 투여" 또는 "국소 전달"은 맥관계를 통한 그의 의도된 표적 조직 또는 부위의 조성물 또는 작용제의 수송에 의존하지 않는 전달을 지칭한다. 예를 들어, 면역조정성 융합 단백질 또는 융합 단백질을 포함하는 조성물은 융합 단백질 또는 조성물의 주사 또는 삽입에 의해, 또는 융합 단백질 또는 조성물을 함유하는 장치의 주사 또는 삽입에 의해 전달될 수 있다. 표적 조직 또는 부위의 부근에서의 국소 투여 후, 조성물 또는 작용제, 또는 그의 1종 이상의 구성성분은 의도된 표적 조직 또는 부위로 확산될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 바이러스 벡터, 전기천공, 면역조정성 융합 단백질을 발현하는 세포의

이식, 또는 레플리콘에 의해 국소적으로 투여된다.

- [0228] "림프구 활성화 유전자-3 (LAG3)"은 MHC 부류 II 분자에 결합함으로써 림프구 활성화의 억제와 연관된 억제성 수용체이다. 이 수용체는 Treg 세포의 기능을 증진시키고, CD8+ 이펙터 T 세포 기능을 억제한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "LAG3"은 인간 LAG3 (hLAG3), hLAG3의 변이체, 이소형, 및 종 동족체, 및 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hLAG3 서열은 진뱅크 수탁 번호 P18627 (서열식별번호: 47) 하에서 발견될 수 있다.
- [0229] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "포유동물" 또는 "대상체" 또는 "환자"는 인간 및 비-인간 둘 다를 포함하며, 인간, 비-인간 영장류, 개, 고양이, 뿔, 소, 말, 및 돼지를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0230] "핵산"은 단일- 또는 이중- 가닥 형태 중 어느 하나의 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 그의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는다면, 상기 용어는 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고, 천연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 지시되지 않는다면, 특정한 핵산 서열은 또한 암묵적으로 그의 보존적으로 변형된 변이체 (예를 들어, 축중성 코돈 치환) 및 상보적 서열 및 뿐만 아니라 명백하게 지시된 서열을 포괄한다. 구체적으로, 축중성 코돈 치환은 1개 이상의 선택된 (또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합된-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다 (문헌 [Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991]; [Ohtsuka et al., Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985]; 및 [Cassol et al., 1992; Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994]). 아르기닌 및 류신에 대해, 제2 염기에서의 변형은 또한 보존적일 수 있다. 용어 핵산은 유전자, cDNA, 및 유전자에 의해 코딩되는 mRNA와 상호교환가능하게 사용된다.
- [0231] 본원에 사용된 폴리뉴클레오타이드는 비변형된 RNA 또는 DNA 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있는 임의의 폴리리보뉴클레오타이드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드로 구성될 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 단일- 및 이중-가닥 DNA, 단일- 및 이중- 가닥 영역의 혼합물인 DNA, 단일- 및 이중- 가닥 RNA, 및 단일- 및 이중- 가닥 영역의 혼합물인 RNA, 단일- 가닥, 또는 보다 전형적으로, 이중-가닥 또는 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물일 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자로 구성될 수 있다. 또한, 폴리뉴클레오타이드는 RNA 또는 DNA 또는 RNA 및 DNA 둘 다를 포함하는 삼중-가닥 영역으로 구성될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한 안정성을 위해 또는 다른 이유로 변형된 1개 이상의 변형된 염기 또는 DNA 또는 RNA 백분을 함유할 수 있다. "변형된" 염기는, 예를 들어, 트리틸화된 염기 및 비통상적인 염기, 예컨대 이노신을 포함한다. 다양한 변형은 DNA 및 RNA에 이루어질 수 있으며; 따라서, "폴리뉴클레오타이드"는 화학적으로, 효소적으로, 또는 대사적으로 변형된 형태를 포함한다.
- [0232] 본원에 사용된 바와 같은 "비경구 투여", "비경구로 투여되는" 및 다른 문법적으로 등가의 어구는 통상적으로 주사에 의한, 장용 및 국소 투여 이외의 투여의 방식을 지칭하며, 제한 없이, 정맥내, 비내, 안구내, 근육내, 동맥내, 경막내, 관절내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척주내, 경막외, 뇌내, 두개내, 목동맥내, 결장내/장내, 자궁경부내/질내, 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0233] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 맥락에서 용어 "퍼센트 동일성"은 하기 기재된 서열 비교 알고리즘 (예를 들어, BLASTP 및 BLASTN 또는 통상의 기술자에게 이용가능한 다른 알고리즘) 중 하나를 사용하여 또는 육안 검사에 의해 측정 시, 최대 상응성에 대해 비교되고 정렬되는 경우, 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 명시된 백분율을 갖는 2개 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 적용에 따라, "퍼센트 동일성"은 비교되고 있는 서열의 영역에 걸쳐, 예를 들어, 기능적 도메인에 걸쳐 존재하거나, 대안적으로, 비교되는 2개의 서열의 전장에 걸쳐 존재할 수 있다. 서열 비교를 위해, 전형적으로 1개의 서열은 시험 서열이 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우, 시험 및 참조 서열은 컴퓨터 내로 입력되고, 필요에 따라 하위서열 좌표가 지정되고, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터가 지정된다. 그 후, 서열 비교 알고리즘은 지정된 프로그램 파라미터에 기반하여 참조 서열에 비해 시험 서열(들)에 대한 퍼센트 서열 동일성을 계산한다.
- [0234] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 예를 들어, 문헌 [Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)]의 국소 상동성 알고리즘에 의해, 문헌 [Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌 [Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)]의 유사성에 대한 검색 방법에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터화된 실행 (미국 위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575, 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group), 위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지(Wisconsin Genetics Software Package)에서의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA)에 의해, 또는 육안 검사에 의해 (일반적으로 [Ausubel et

al.], 하기 문헌 참조) 수행될 수 있다.

- [0235] 퍼센트 서열 동일성 및 서열 유사성을 결정하는데 적합한 알고리즘의 한 예는 문헌 [Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)]에 기재된 BLAST 알고리즘이다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립 생물공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information) 웹사이트를 통해 공개적으로 이용가능하다.
- [0236] 본원에 일반적으로 사용된 바와 같은 "제약상 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합당한 유익/위험 비와 어울리는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직, 기관, 및/또는 체액과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0237] "폴리펩티드", "펩티드", 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 상기 용어들은 1개 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 천연 발생 아미노산의 인공 화학적 모방체인 아미노산 중합체에, 뿐만 아니라 천연 발생 아미노산 중합체 및 비-천연 발생 아미노산 중합체에 적용된다.
- [0238] "프로그램된 사멸-1 (PD-1)" 수용체는 CD28 패밀리에 속하는 면역-억제성 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내에서 이전에 활성화된 T 세포 상에 우세하게 발현되며, 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형, 및 중 동족체, 및 hPD-1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 진뱅크 수탁 번호 AAC51773 (서열식별번호: 44) 하에서 발견될 수 있다.
- [0239] "프로그램된 사멸 리간드-1 (PD-L1)"은 PD-1에 결합 시 T 세포 활성화 및 시토킨 분비를 하향조절하는 PD-1에 대한 2가지 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나 (다른 것은 PD-L2임)이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형, 및 중 동족체, 및 hPD-L1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁 번호 Q9NZQ7 (서열식별번호: 45) 하에서 발견될 수 있다.
- [0240] 본원에 기재된 단백질 (융합 단백질, 항체 또는 단편) 중 임의의 것에 적용된 바와 같은 본원에 사용된 바와 같은 용어 "정제된" 또는 "단리된"은 단백질을 발현하는 원핵생물에서 그것을 천연적으로 수반하는 구성성분 (예를 들어, 단백질 또는 다른 천연-발생 생물학적 또는 유기 분자), 예를 들어, 다른 단백질, 지질, 및 핵산으로부터 분리되거나 정제된 폴리펩티드를 지칭한다. 전형적으로, 폴리펩티드는 그것이 샘플에서의 총 단백질의 적어도 60 (예를 들어, 적어도 65, 70, 75, 80, 85, 90, 92, 95, 97, 또는 99) 중량%를 구성하는 경우 정제된다.
- [0241] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "특이적으로 결합한다" 및 "선택적으로 결합한다"는 콜라겐-결합 도메인에 의한 콜라겐에의 결합, 또는 항체에 의한 미리 결정된 항원 상의 에피토프에의 결합을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐에 대한 K_D 에 기반하여 콜라겐에 특이적으로 결합하거나 선택적으로 결합한다 (즉, 콜라겐에의 결합에 대한 K_D 는 적어도 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C 또는 피브리노겐에 대한 K_D 보다 낮다).
- [0242] 용어 "충분한 양" 또는 "데 충분한 양"은 요망되는 효과를 생성하는데 충분한 양, 예를 들어, 종양의 크기를 감소시키는데 충분한 양을 의미한다.
- [0243] 용어 "T 세포"는 세포 표면 상의 T 세포 수용체의 존재에 의해 다른 백혈구와 구별될 수 있는 백혈구의 유형을 지칭한다. T_H1 , T_H2 , T_H3 , T_H17 , T_H9 , 및 T_{FH} 세포를 비롯한 T 헬퍼 세포 (일명 T_H 세포 또는 $CD4^+$ T 세포) 및 서브타입, 세포독성 T 세포 (T_C 세포, $CD8^+$ T 세포, 세포독성 T 림프구, T-킬러 세포, 킬러 T 세포로도 공지됨), 중심 기억 T 세포 (T_{CM} 세포), 이펙터 기억 T 세포 (T_{EM} 및 T_{EMRA} 세포), 및 거주 기억 T 세포 (T_{RM} 세포)를 비롯한 기억 T 세포 및 서브타입, $CD4^+$ $FOXP3^+$ T_{reg} 세포, $CD4^+$ $FOXP3^-$ T_{reg} 세포, Tr1 세포, Th3 세포, 및 $T_{reg}17$ 세포를 비롯한 조절성 T 세포 (일명 T_{reg} 세포 또는 서프래서 T 세포) 및 서브타입, 자연 킬러 T 세포 (일명 NKT 세포), 점막 연관된 불변 T 세포 (MAIT), 및 $V\gamma 9/V\delta 2$ T 세포를 비롯한 감마 델타 T 세포 ($\gamma \delta$ T 세포)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 T 세포의 몇몇 하위세트가 있다. 상기 언급된 또는 비언급된 T 세포 중 임의의 1종 이상은 본원에 개시된 바와 같은 방법을 위한 표적 세포 유형일 수 있다.
- [0244] 용어 "T 세포 세포독성"은 $CD8^+$ T 세포 활성화에 의해 매개되는 임의의 면역 반응을 포함한다. 예시적인 면역

반응은 시토카인 생산, CD8+ T 세포 증식, 그랜자임 또는 퍼포린 생산, 및 감염성 작용제의 청소를 포함한다.

[0245] "T 세포 막 단백질-3 (TIM3)"은 T_H1 세포 반응의 억제에 의한 림프구 활성화의 억제에 수반되는 억제성 수용체이다. 그의 리간드는 갈렉틴 9이며, 이는 다양한 유형의 암에서 상향조절된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "TIM3"은 인간 TIM3 (hTIM3), hTIM3의 변이체, 이소형, 및 종 동족체, 및 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hTIM3 서열은 진뱅크 수탁 번호 Q8TDQo (서열식별번호: 48) 하에서 발견될 수 있다.

[0246] "치료 항체"는 항체로부터 유래되고, 표적 세포 상의 세포-표면 항원에 결합하여 치료 효과를 유발할 수 있는 항체, 항체의 단편, 또는 구축물이다. 이러한 항체는 키메라, 인간화 또는 완전히 인간 항체일 수 있다. 이러한 항체를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 이러한 항체는 항체의 단일쇄 Fc 단편, 미니바디 및 디아바디를 포함한다. 암 요법에 유용한 관련 기술분야에 공지된 치료 항체 중 임의의 것은 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 조합 요법에 사용될 수 있다. 치료 항체는 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 치료 항체는 암 항원을 표적화한다.

[0247] 용어 "치료 유효량"은 질환의 증상을 호전시키는데 유효한 양이다. 치료 유효량은 예방이 요법으로 간주될 수 있기 때문에 "예방 유효량"일 수 있다.

[0248] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "백터"는 그것이 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 백터의 한 유형은 "플라스미드"이며, 이는 추가의 DNA 절편이 라이게이션될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭한다. 백터의 또 다른 유형은 바이러스 백터이며, 여기서 추가의 DNA 절편은 바이러스 게놈 내로 라이게이션될 수 있다. 특정 백터는 그들이 도입되는 숙주 세포에서 자율적 복제가 가능하다 (예를 들어, 박테리아 복제 원점을 갖는 박테리아 백터 및 에피솜 포유동물 백터). 다른 백터 (예를 들어, 비-에피솜 포유동물 백터)는 숙주 세포 내로의 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있으며, 그에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 더욱이, 특정 백터는 그들이 작동적으로 연결된 유전자의 발현을 지정할 수 있다. 이러한 백터는 본원에서 "제조할 발현 백터" (또는 간단히, "발현 백터")로 지칭된다. 일반적으로, 제조할 DNA 기법에서 유용한 발현 백터는 대개 플라스미드의 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "백터"는 플라스미드가 가장 통상적으로 사용되는 백터의 형태이기 때문에 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 그러나, 본 개시내용은 증가의 기능을 하는 이러한 다른 형태의 발현 백터, 예컨대 바이러스 백터 (예를 들어, 복제 결함성 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관된 바이러스)를 포함하는 것으로 의도된다.

[0249] 면역조정성 융합 단백질

[0250] 일부 측면에서, 본 개시내용은 면역조정성 도메인에 작동가능하게 연결된 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 콜라겐-결합 도메인이 링커에 작동가능하게 연결되고, 링커가 면역조정성 도메인에 작동가능하게 연결되도록, 링커를 추가로 포함한다.

[0251] I. 콜라겐-결합 도메인

[0252] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 5-100 kDa, 약 10-80 kDa, 약 20-60 kDa, 약 30-50 kDa, 또는 약 10 kDa, 약 20 kDa, 약 30 kDa, 약 40 kDa, 약 50 kDa, 약 60 kDa, 약 70 kDa, 약 80 kDa, 약 90 kDa 또는 약 100 kDa의 MW를 갖는다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 5 kDa, 약 10 kDa, 약 20 kDa, 약 30 kDa, 약 40 kDa, 약 50 kDa, 약 60 kDa, 약 70 kDa, 약 80 kDa, 약 90 kDa, 또는 약 100 kDa이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 30 kDa이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 40 kDa이다.

[0253] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 10-350개, 약 10-300개, 약 10-250개, 약 10-200개, 약 10-150개, 약 10-100개, 약 10-50개, 또는 약 10-20개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 10개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 15개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 20개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 30개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 40개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 50개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 60개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 70개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 80개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 90개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 100개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 120개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서,

콜라겐-결합 도메인은 약 150개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 200개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 250개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 300개 길이의 아미노산. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 350개 아미노산의 길이이다.

A. 등전점

등전점 (pI, pH(I), IEP)은 특정한 분자 (예를 들어, 콜라겐-결합 도메인)가 순 전기적 전하를 운반하지 않거나 전기적으로 중성인 pH이다. 표 1은 본원에 기재된 예시적인 콜라겐-결합 도메인에 대한 계산된 pI를 제공한다. 스위스 생물정보학 협회(Swiss Institute of Bioinformatics)로부터의 ExPASy 툴 (https://web.expasy.org/compute_pi/)을 사용하여 표 1에 제시된 콜라겐-결합 도메인의 등전점 (pI)을 계산하였다.

일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 약 10, 약 8, 약 6, 약 4, 약 2, 또는 약 1 미만 (<)의 등전점 pI를 갖는다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 10 미만 (<)의 등전점 pI를 갖는다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 10 미만 (<)의 등전점 pI 및 5 kDa 초과 (>)의 분자량 (MW)을 갖는다.

표 1: 예시적인 콜라겐-결합 도메인에 대한 계산된 pI

콜라겐-결합 도메인	계산된 pI	SEQ ID NO
LAIR1	5.23	98
LAIR2	4.88	99
당단백질 IV	7.68	100
니도겐	5.05	101
퍼레칸	6.03	102
비글리칸	8.13	103
테코린	8.76	104
아스포린	6.1	105
피브로모듈린	5.66	106
루미칸	6.17	107
PRELP	9.45	108
오스테오아드헤린/오스테오모듈린	5.22	109
옵티신	5.38	110
오스테오글리신/미메칸	5.22	111
콘드로아드헤린	9.14	112
포도칸	6.41	113
루미칸 (뮤린)	6.01	195

B. 유형 I 콜라겐

콜라겐은 세포의 공간 내에 위치한 우세한 구조적 단백질이며, 유형 I 콜라겐은 포유동물에서 가장 풍부한 단백질이다 (Di Lullo et al., (2002) J Biol Chem 277(6):4223-4231). 유형 I 콜라겐의 근본적인 구조적 단위는 3개의 코일형 서브유닛으로 이루어진 긴 (300-nm), 얇은 (1.5-nm-직경) 단백질이다: 2개의 α1(I) 쇠 및 1개의 α2(I). 각각의 쇠는 특징적인 오른손 삼중 나선에서 서로의 주위에 감긴 1050개의 아미노산을 함유한다. 인간에서, 유형 I 콜라겐은 COL1A1 및 COL1A2 유전자에 의해 코딩된다. COL1A1 유전자는 유형 I 콜라겐의 프로-알파1 쇠를 코딩한다. 유형 I 콜라겐의 COL1A2 유전자 프로-알파2 쇠를 코딩하며, 그의 삼중 나선은 2개의 알파1 쇠 및 1개의 알파2 쇠를 포함한다. 유형 I은 대부분의 결합 조직에서 발견되는 원섬유-형성 콜라겐이며, 뼈, 각막, 진피 및 힘줄에 풍부하다.

유형 I 콜라겐의 인간 알파1 쇠 전구체에 대한 예시적인 아미노산 서열은 서열식별번호: 90 (NCBI 참조 서열: NP_000079.2)에 제시된다.

유형 I 콜라겐의 인간 알파2 쇠 전구체에 대한 예시적인 아미노산 서열은 서열식별번호: 91 (NCBI 참조 서열: NP_000080.2)에 제시된다.

C. 유형 IV 콜라겐

- [0264] 유형 IV 콜라겐은 폴리펩티드의 패밀리로 구성되며, 포유동물 기저막의 주요 구성요소이다 (Timpl (1989) Eur J Biochem 180:487-502; Paulsson (1992) Crit Rev Biochem Mol Biol 27:93-127). $\alpha 1(IV)$ 및 $\alpha 2(IV)$ 쇄는 인간에서 염색체 13 상에 헤드-투-헤드 방식으로 쌍별로 위치한 별개의 유전자 (각각 *COL4A1* 및 *COL4A2*)의 생성물이다 (Hudson et al., (1993) J Biol Chem 268:26033-26036). $\alpha 3(IV)$ 및 $\alpha 4(IV)$ 쇄 (각각 *COL4A3* 및 *COL4A4* 유전자에 의해 코딩됨)는 인간에서 염색체 2 상에 동일한 배향으로 존재하고, $\alpha 5(IV)$ 및 $\alpha 6(IV)$ 쇄 (각각 *COL4A5* 및 *COL4A6* 유전자에 의해 코딩됨)는 인간에서 X 염색체 상에 위치한다 (Hudson et al., (1991) in Pathobiochemistry, ed Kang A. (CRC Press, Boca Raton, FL), pp 17-30).
- [0265] 유형 IV 콜라겐의 인간 알파1쇄에 대한 예시적인 아미노산 서열은 서열식별번호: 92 (NCBI 참조 서열: XP_011519350.1)에 제시된다.
- [0266] 유형 IV 콜라겐의 인간 알파2쇄에 대한 예시적인 아미노산 서열은 서열식별번호: 93 (NCBI 참조 서열: NP_001837.2)에 제시된다.
- [0267] 유형 IV 콜라겐의 인간 알파3쇄에 대한 예시적인 아미노산 서열은 서열식별번호: 94 (NCBI 참조 서열: NP_000082.2)에 제시된다.
- [0268] 유형 IV 콜라겐의 인간 알파4쇄에 대한 예시적인 아미노산 서열은 서열식별번호: 95 (NCBI 참조 서열: NP_000083.3)에 제시된다.
- [0269] 유형 IV 콜라겐의 인간 알파5쇄에 대한 예시적인 아미노산 서열은 서열식별번호: 96 (NCBI 참조 서열: XP_011529151.2)에 제시된다.
- [0270] 유형 IV 콜라겐의 인간 알파6쇄에 대한 예시적인 아미노산 서열은 서열식별번호: 97 (NCBI 참조 서열: XP_006724680.1)에 제시된다.
- [0271] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 인간 유형 I 콜라겐 및/또는 인간 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 인간 유형 I 콜라겐에 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 인간 유형 IV 콜라겐에 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 인간 유형 I 콜라겐 및 인간 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 인간 유형 I 콜라겐 또는 인간 유형 IV 콜라겐에 특이적으로 결합한다.
- [0272] **D. 콜라겐에 대한 결합 친화도**
- [0273] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 콜라겐-결합 검정에 의해 결정 시 약 0.5 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 콜라겐-결합 검정에 의해 결정 시 약 5 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 콜라겐-결합 검정에 의해 결정 시 약 50 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 콜라겐-결합 검정에 의해 결정 시 약 500 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐-결합 검정에 의해 결정 시 약 0.5-5 nM, 5-50 nM, 또는 50-500 nM의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐-결합 검정에 의해 결정 시 약 50-100 nM, 100-200 nM, 200-300 nM, 300-400 nM, 또는 400-500 nM의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합한다.
- [0274] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 검정은 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 결합 친화도를 결정한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 검정은 유형 I 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 결합 친화도를 결정한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 검정은 유형 IV 콜라겐에 대한 결합 친화도를 결정한다.
- [0275] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 검정은 ELISA이다. 콜라겐-결합 ELISA를 수행하는 방법 및 기법은 관련 기술 분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Smith et al., (2000) J Biol Chem 275:4205-4209] 참조). 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 ELISA에 의해 결정 시 약 0.5 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본

개시내용은 ELISA에 의해 결정 시 약 5 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 ELISA에 의해 결정 시 약 50 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 ELISA에 의해 결정 시 약 500 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 ELISA에 의해 결정 시 약 0.5-5 nM, 4-40 nM, 50-500 nM의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 ELISA에 의해 결정 시 약 50-100 nM, 100-200 nM, 200-300 nM, 300-400 nM, 또는 400-500 nM의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합한다.

[0276] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 검정은 표면 플라스몬 공명 (SPR) 검정이다. 콜라겐-결합 SPR 검정을 수행하는 방법 및 기법은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Saenko et al., (2002) Anal Biochem 302(2):252-262] 참조). 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 SPR 검정에 의해 결정 시 약 500 nM 미만의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합하는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 SPR 검정에 의해 결정 시 약 50-500 nM의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 SPR 검정에 의해 결정 시 약 50-100 nM, 100-200 nM, 200-300 nM, 300-400 nM, 또는 400-500 nM의 친화도 (K_D)로 콜라겐에 특이적으로 결합한다.

[0277] 어구 "표면 플라스몬 공명"은 예를 들어 비아코어(BIAcore) 시스템 (파마시아 바이오센서 아베(Pharmacia Biosensor AB), 스위덴 옅살라 및 미국 뉴저지주 피스캐터웨이)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변경의 검출에 의한 실시간 생체특이적 상호작용의 분석을 허용하는 광학 현상을 포함한다. 추가의 설명에 대해서는, 문헌 [Joensson, U., et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26]; [Joensson, U., et al. (1991) Biotechniques 11:620-627]; [Johnsson, B., et al. (1995) J. Mol. Recognit. 8:125-131]; 및 [Johnsson, B., et al. (1991) Anal. Biochem. 198:268-277]을 참조한다.

[0278] E. 콜라겐에 대한 결합 특이성

[0279] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 콜라겐에 특이적으로 결합하고, 피브로넥틴, 비트로넥틴, 테나신 C, 오스테오폰틴 및 피브리노겐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 비-콜라겐 세포외 매트릭스 (ECM) 구성성분에 특이적으로 결합하지 않는 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 1종 이상의 비-콜라겐 ECM 구성성분에 대해서보다 더 낮은 K_D 로 콜라겐에 결합한다. 일부 실시양태에서, 유형 I 콜라겐에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 는 피브로넥틴, 비트로넥틴, 오스테오폰틴, 테나신 C, 또는 피브리노겐으로부터 선택된 세포외 매트릭스 구성성분에 대한 콜라겐-결합 도메인의 K_D 미만이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 1종 이상의 비-콜라겐 ECM 구성성분에 대해서보다 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 99% 더 낮은 K_D 로 콜라겐에 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 1종 이상의 비-콜라겐 ECM 구성성분에 대해서보다 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 10배 더 낮은 K_D 로 콜라겐에 결합한다.

[0280] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 ECM 구성성분의 난잡한 결합제가 아니다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 헤파린-결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 세포외 매트릭스에 결합하는 성장 인자 또는 그의 부분이 아니다.

[0281] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 유형 IV 콜라겐에 대해서보다 더 낮은 K_D 로 유형 I 콜라겐에 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 유형 I 콜라겐에 대해서보다 더 낮은 K_D 로 유형 IV 콜라겐에 결합한다.

[0282] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐에의 결합에 대해 참조 콜라겐-결합 도메인과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 유형 I 콜라겐에의 결합에 대해 참조 콜라겐-결합 도메인과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 유형 IV 콜라겐에의 결합에 대해 참조 콜라겐-결합 도메인과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 유형 I 콜라겐 및 유형 IV 콜라겐에의 결합에 대해 참조 콜라겐-결합 도메인과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 유형 I 콜라겐에의 결합에 대해 참조 콜라겐-결합

합 도메인과 경쟁하지만, 유형 IV 콜라겐에의 결합에 대해서는 그렇지 않다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 유형 IV 콜라겐에의 결합에 대해 참조 콜라겐-결합 도메인과 경쟁하지만, 유형 I 콜라겐에의 결합에 대해서는 그렇지 않다.

[0283] 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐에 결합하는 1개 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과) 류신-프롤린 반복부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 프로테오글리칸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 프로테오글리칸을 포함하며, 여기서 프로테오글리칸은 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 루미칸, 콘드로아드헤린, 아스포린, PRELP, 오스테오아드헤린/오스테오모듈린, 옵티신, 오스테오글리신/미메칸, 포도칸, 퍼레칸, 니도겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 루미칸이다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 부류 I 소형 류신-프롤린 프로테오글리칸 (SLRP)을 포함한다. SLRP는 콜라겐에 결합하는 것으로 공지되어 있다 (Chen and Birk (2013) FEBS Journal 2120-2137). 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 부류 II SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 부류 III SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 부류 IV SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 부류 V SLRP를 포함한다. SLRP 부류의 추가의 설명은 문헌 [Schaefer & Iozzo (2008) J Biol Chem 283(31):21305-21309]에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0284] 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 백혈구-연관된 이뮤노글로불린-유사 수용체 1 (LAIR-1) 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 백혈구-연관된 이뮤노글로불린-유사 수용체 2 (LAIR-2) 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 참조 콜라겐-결합 도메인은 당단백질 IV를 포함한다.

[0285] F. 예시적인 콜라겐-결합 도메인

[0286] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 콜라겐에 결합하는 1개 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과) 류신-프롤린 반복부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 프로테오글리칸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 프로테오글리칸을 포함하며, 여기서 프로테오글리칸은 데코린, 비글리칸, 테스티칸, 비쿠닌, 피브로모듈린, 루미칸, 콘드로아드헤린, 케라틴, ECM2, 에피피칸, 아스포린, PRELP, 케라토칸, 오스테오아드헤린, 옵티신, 오스테오글리칸, 닥탈로핀, 츠쿠시, 포도칸, 포도칸-유사 단백질 1, 베르시칸, 퍼를레칸, 니도겐, 뉴로칸, 아그레칸, 및 브레비칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0287] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 부류 I 소형 류신-프롤린 프로테오글리칸 (SLRP)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 부류 II SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 부류 III SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 부류 IV SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 부류 V SLRP를 포함한다. SLRP 부류의 추가의 설명은 문헌 [Schaefer & Iozzo (2008) J Biol Chem 283(31):21305-21309]에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0288] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 소형 류신-프롤린 프로테오글리칸 (SLRP) 패밀리의 인간 프로테오글리칸 부류 II 구성원으로부터의 1개 이상의 류신-프롤린 반복부를 포함한다. 일부 실시양태에서, SLRP는 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 케라틴, 에피피칸, 아스포린 및 오스테오글리신으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, SLRP는 루미칸이다. 일부 실시양태에서, 루미칸은 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0289] 루미칸

[0290] LUM으로도 공지된 루미칸은 인간에서 염색체 12 상의 LUM 유전자에 의해 코딩되는 세포의 매트릭스 단백질이다 (Chakravarti et al., (1995) Genomics 27(3):481-488). 루미칸은 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 케라토칸, 에피피칸, 및 오스테오글리신을 포함하는 소형 류신-프롤린 프로테오글리칸 (SLRP) 패밀리의 프로테오글리칸 부류 II 구성원이다 (Iozzo & Schaefer (2015) Matrix Biology 42:11-55).

[0291] 다른 SLRP와 같이, 루미칸은 약 40 kDa의 분자량을 가지며, 4개의 주요 분자내 도메인을 갖는다: 1) 16개 아미노산 잔기의 신호 펩티드, 2) 술페이트화 티로신 및 디술페이드 결합(들)을 함유하는 염으로-하전된 N-말단 도메인, 3) 루미칸이 콜라겐에 결합하는 것을 허용하는 10개의 탠덤 류신-프롤린 반복부, 및 4) 32개 잔기 떨어진 2개의 보존된 시스테인을 함유하는 50개 아미노산 잔기의 카르복실 말단 도메인. 문헌 [Kao et al., (2006) Experimental Eye Research 82(1):3-4]. 케라탄 술페이트로 치환될 수 있는 단백질 코어의 류신-프롤린 반복부 도메인 내의 4개의 N-연결된 부위가 있다. 루미칸의 코어 단백질 (데코린 및 피브로모듈린과 같은)은 편자 형상이다. 이는 그것이 콜라겐 원섬유 내의 콜라겐 분자에 결합하는 것을 가능하게 하며, 따라서 인접한 원섬유

를 떨어져 유지하는 것을 돕는다. 문헌 [Scott (1996) Biochemistry 35(27): 8795-8799].

[0292] 백혈구-연관된 이뮤노글로불린-유사 수용체 (LAIR-1 및 LAIR-2)

[0293] 백혈구-연관된 Ig-유사 수용체 (LAIR)-1은 콜라겐 결합 시 면역 세포 기능을 억제하는 콜라겐-수용체이다. LAIR-1 다음으로, 인간 계통은 LAIR-2, 가용성 동족체를 코딩한다. 인간 (h) LAIR-1은 대다수의 PBMC 및 흉선 세포 상에 발현된다 (Maasho et al., (2005) Mol Immunol 42: 1521-1530). 시험관내에서 mAb에 의한 hLAIR-1의 가교는 면역 세포 기능을 억제할 수 있는 강력한 억제성 신호를 전달한다 (4, 10⁻¹⁵). 콜라겐은 LAIR 분자에 대한 천연, 고-친화도 리간드인 것으로 공지되어 있다. hLAIR-1과 콜라겐의 상호작용은 시험관내에서 면역 세포 활성화를 직접적으로 억제한다 (Meyaard et al., (1997) Immunity 7:283-290; Poggi (1998) Eur J Immunol 28:2086-2091; Van der Vuurst de Vries et al., (1999) Eur J Immunol 29:3160-3167; Lebbink et al., (2006) J Exp Med 203:1419-1425).

[0294] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 Ig-유사 도메인을 갖는 인간 유형 I 당단백질, 또는 콜라겐에 결합하는 그의 세포외 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유형 I 당단백질은 콜라겐 유형 I에의 결합에 대해 루미칸과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, 인간 유형 I 당단백질은 LAIR1, LAIR2, 및 당단백질 IV로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 인간 유형 I 당단백질은 LAIR1이다. 일부 실시양태에서, 인간 유형 I 당단백질은 LAIR1이고, 콜라겐-결합 도메인은 서열식별번호: 98에 제시된 바와 같은 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22-122를 포함한다.

[0295] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1, LAIR2, 또는 당단백질 IV의 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체, LAIR2 변이체, 또는 당단백질 IV 변이체는 야생형 LAIR1, LAIR 2 또는 당단백질 IV 단백질 서열에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과)을 포함하는 LAIR1 변이체이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1 결합 포켓 (예를 들어, 1개 이상의 잔기 E61, S66, Y68, I102, W109, Y115, R59, E63, R100, E111 및 Q112, 및 이들의 조합을 포함하는 LAIR1 결합 부위)에 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과)을 포함하는 LAIR1 변이체이다 (Brondijk et al., (2010) Blood 115:1364-1373). 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 LAIR1 결합 포켓 외부에 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과)을 포함하는 LAIR1 변이체이다.

[0296] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 야생형 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 결합 친화도의 증가를 입증한다. 일부 실시양태에서, 야생형 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는 LAIR1 변이체. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열식별번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 결합 친화도의 감소를 입증한다.

[0297] 당단백질 IV (CD36)

[0298] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 당단백질 IV (GPIV)를 포함한다. 당단백질 IV는 콜라겐을 비롯한 많은 리간드에 결합한다 (Tandon (1989) J Biol Chem 264(13): 7576-7583). 다중관능성 당단백질, GPIV는 트롬보스폰딘, 피브로넥틴, 콜라겐 또는 아밀로이드-베타를 비롯한 리간드의 뿐만 아니라 지질 성질, 예컨대 산화저-밀도 지질단백질 (oxLDL), 음이온성 인지질, 장쇄 지방산 및 박테리아 디아실화 리포펩티드의 폭넓은 범위에 대한 수용체로서 작용한다. GPIV는 인간에서 CD36 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. CD36 항원은 척추동물 동물에서 많은 세포 유형의 표면 상에 발견되는 필수적인 막 단백질이다. 이는 지방산을 세포 내부에 이입시키며, 세포 표면 단백질의 부류 B 스캐빈저 수용체 패밀리의 구성원이다. 일부 실시양태에서, CD36은 서열식별번호: 100에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0299] **II. 면역조정성 도메인**

[0300] 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질은 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결된 적어도 1개의 면역조정성 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 면역조정성 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1개 초과인 면역조정성 도메인이 융합 단백질에 존재하는 경우, 면역조정성 도메인은 동일하다. 일부 실시양태에서, 1개 초과인 면역조정성 도메인이 융합 단백질에 존재하는 경우, 면역

조정성 도메인은 상이하다. 일부 실시양태에서, 1개 초과면역조정성 도메인이 융합 단백질에 존재하는 경우, 각각의 도메인은 콜라겐-결합 도메인의 N 말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, 1개 초과면역조정성 도메인이 융합 단백질에 존재하는 경우, 각각의 도메인은 콜라겐-결합 도메인의 C 말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, 1개 초과면역조정성 도메인이 융합 단백질에 존재하는 경우, 적어도 1개의 도메인은 콜라겐-결합 도메인의 N 말단에 위치하고, 적어도 1개의 도메인은 콜라겐-결합 도메인의 C 말단에 위치한다.

[0301] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 면역계의 세포의 활성을 활성화시킨다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 면역조정성 도메인은 면역 반응 자극성, 예컨대, 시토카인, 예컨대 인터류킨, 케모카인, TNF 패밀리의 구성원, 효능작용성 항체, 면역 체크포인트 차단제, 또는 이들의 조합 (그러나 이에 제한되지는 않음)이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 면역 반응을 증진시킨다. 일부 실시양태에서, 면역 반응의 증진은 T 세포의 자극, B 세포의 자극, 수지상 세포 반응의 자극, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 반응의 증진은 시토카인 생산, 항체 생산, 항원-특이적 면역 세포 (예를 들어, CD8⁺ T 세포 또는 CD4⁺ T 세포) 생산, 유형 I 인터페론 반응의 자극, 또는 이들의 조합을 발생시킨다.

[0302] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 면역 세포에 의한 반응을 활성화시키거나, 증진시키거나 또는 촉진시키는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 면역 세포에 의한 반응을 억제하거나, 감소시키거나 또는 저지하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 T 세포, B 세포, NK 세포 및 선천 림프 세포를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 림프 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 단핵구, 호중구, 대식세포, 수지상 세포, 비만 세포 및 과립구를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 골수 세포이다.

[0303] 일부 실시양태에서, 면역 세포의 반응은 시토카인 생산, 항체 생산, 항원-특이적 면역 세포의 생산, 또는 이들의 조합이다.

[0304] A. 인터류킨

[0305] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 인터류킨(IL)이다. 인터류킨은 그들의 특이적 수용체에 결합하는 분비된 단백질이며, 백혈구 중에서 통신에 있어서 역할을 한다. 면역조정성 융합 단백질의 면역조정성 도메인으로 사용하기에 적합한 인터류킨은 IL-2, IL-12, IL-15, IL-15 슈퍼효능제 (IL-15SA), IL-21, IL-6, IL-5, IL-8, IL-7, IL-17, IL-23, IL-18, IL-1, IL-4, IL-3, IL-10, IL-13, 및 IL-9를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인으로 사용하기에 적합한 인터류킨은 서열식별번호: 1-5 및 9-24로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 IL-2 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 IL-12 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 IL-15 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 IL-15SA 폴리펩티드이다.

[0306] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 공통 감마 쇄 수용체에 결합하는 인터류킨 폴리펩티드이다. 공통 감마 쇄 수용체에 결합하는 인터류킨은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-15/IL-15R α 및 IL-21을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0307] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 IL-12 패밀리에 속하는 폴리펩티드이다. IL-12 패밀리는 나선 구조를 갖는 α 서브유닛 (예를 들어, IL-12p35, IL-23p19, IL-27p28) 및 β 서브유닛 (예를 들어, IL-12p40, IL-23p40 (IL-12p40과 동일함), EBI3)으로 구성된 이중이량체성 리간드를 포함한다. 예시적인 구성원은 IL-12, IL-23, IL-27 및 IL-35를 포함한다.

[0308] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 IL-1 슈퍼패밀리에 속하는 폴리펩티드이다. 인터류킨-1 (IL-1) 패밀리는 가장 강력한 면역계 신호전달 분자 중에서, 가깝게 관련된 수용체의 그룹을 통해 작용하고 있는 11종의 구조적으로 관련된 패밀리 구성원 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33 및 IL-1F5 내지 IL-1 F10)으로 이루어진다. 모든 IL-1 수용체는 유사한 활성화의 방식을 갖는다: 1차 수용체 서브유닛 (즉, IL-1 α 및 β 에 대해 IL-1R1, IL-18에 대해 IL-18R 및 IL-33에 대해 ST2)에의 리간드의 결합 시, 제2 수용체 서브유닛이 동원되고 (즉, IL-1 α 및 β 에 대해 IL-1RAP, IL-18에 대해 IL-18RAP 및 IL-33에 대해 IL-1RAP), 신호전달은 수용체 서브유닛의 세포질 톨(Toll)/IL-1 수용체 (TIR) 도메인의 병치를 통해 개시된다. 이량체화된 TIR 도메인은 다른 중간체의 동원을 통해 염증유발성 핵 인자- κ B (NF- κ B) 및 미토젠-활성화된 단백질 키나제 (MAPK) 경로의 활성화를 발생시키는 MYD88 어댑터 단백질에 대한 도킹 플랫폼을 제공한다. IL-1 패밀리 구성원은 주로 선천 면역 세포에 의해 생산되며, 면역 반응 동안 다양한 세포 유형에 대해 작용한다. 따라서, 일부 실시양태에서 면역조

정성 도메인은 IL-18 폴리펩티드이다.

[0309] 인터류킨-2 (IL-2)

[0310] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 임의로 링커를 통해 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 IL-2 패밀리의 구성원을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-2 패밀리의 구성원은 IL-2이다. 인터류킨-2 (IL-2)는 항원-활성화된 T 세포의 증식을 유도하고, 자연 킬러 (NK) 세포를 자극하는 시토카인이다. IL-2의 생물학적 활성은 세포 막에 걸치는 3개의 폴리펩티드 서브유닛의 다중-서브유닛 IL-2 수용체 복합체 (IL-2R)를 통해 매개된다: p55 (IL-2R α , 알파 서브유닛, 인간에서 CD25로도 공지됨), p75 (IL-2RP, 베타 서브유닛, 인간에서 CD 122로도 공지됨) 및 p64 (IL- 2R γ , 감마 서브유닛, 인간에서 CD 132로도 공지됨). IL-2에 대한 T 세포 반응은 (1) IL-2의 농도; (2) 세포 표면 상의 IL-2R 분자의 수; 및 (3) IL-2에 의해 점유된 IL-2R의 수 (즉, IL-2 및 IL-2R 사이의 결합 상호작용의 친화도 (Smith, "Cell Growth Signal Transduction is Quantal" In Receptor Activation by Antigens, Cytokines, Hormones, and Growth Factors 766:263-271, 1995))를 비롯한 다양한 인자에 의존한다. IL-2:IL-2R 복합체는 리간드 결합 시 내재화되고, 상이한 구성성분은 차등적 분류를 거친다. IL-2R α 는 세포 표면으로 재생되는 반면, IL-2:IL-2RP γ 복합체와 회합된 IL-2는 리소좀으로 경로화되고, 분해된다. 정맥내 (i.v.) 볼루스로서 투여되는 경우, IL-2는 급속한 전신 청소율 (12.9분의 반감기를 갖는 초기 청소율 기, 이어서 85분의 반감기를 갖는 보다 느린 청소율 기)을 갖는다 (Konrad et al., Cancer Res. 50:2009-2017, 1990).

[0311] 암 환자에서 전신 IL-2 투여의 결과는 이상적인 것과는 거리가 멀다. 환자의 15 내지 20 퍼센트는 고-용량 IL-2에 객관적으로 반응하지만, 대다수는 그렇지 않으며, 많은 사람들은 오심, 착란, 저혈압, 및 폐혈 쇼크를 비롯한 중증의 생명을 위협하는 부작용을 겪는다. 고-용량 IL-2 치료와 연관된 중증 독성은 자연 킬러 (NK) 세포의 활성화에 크게 기인한다. NK 세포는 중간-친화도 수용체, IL-2RP γ c를 발현하고, 따라서 IL-2의 나노몰 농도에서 자극되며, 이는 사실 고-용량 IL-2 요법 동안 환자 혈청을 발생시킨다. 용량을 감소시키고, 투여 레지멘을 조정함으로써 혈청 농도를 감소시키고, 따라서 IL- 2RaP γ c-보유 세포를 선택적으로 자극하려는 시도는 시도되었으며, 보다 적은 독성인 반면, 이러한 치료는 또한 덜 효과적이었다. 고 용량 IL-2 암 요법과 연관된 독성 문제를 고려하여, 다수의 그룹은 치료 항체를 동시에 투여함으로써 IL-2의 항암 효능을 개선시키려고 시도하였다. 그러나, 이러한 노력은 크게 성공적이지 않았으며, 이는 IL-2 요법 단독에 비해 추가의 임상적 유익을 산출하지 않았거나, 제한된 임상적 유익을 산출하였다. 따라서, 신규한 IL-2 요법은 다양한 암을 보다 효과적으로 퇴치하기 위해 필요하다.

[0312] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인에의 IL-2의 연결은 시토카인을 세포에 국재화시키고, 따라서 전신 독성을 방지한다. 또한, 일부 실시양태에서, 종양 또는 병변에 직접적으로 투여되는 경우, 콜라겐-결합 도메인은 시토카인을 종양 또는 병변 미세환경에 국재화시키며, 그에 의해 IL-2 치료와 연관된 전신 독성을 방지한다.

[0313] 일부 실시양태에서, IL-2는 인간 재조합 IL-2, 예컨대 프로류킨(Proleukin)® (알데스류킨)이다. 프로류킨®은 이. 콜라이(*E. coli*)에서 생산된 인간 재조합 인터류킨-2 생성물이다. 프로류킨®은 하기 방식에서 천연 인터류킨-2와 상이하다: a) 이는 글리코실화되지 않고; b) 이는 N-말단 알라닌을 갖지 않고; c) 이는 아미노산 위치 125에 시스테인에 대해 치환된 세린을 갖는다. 프로류킨®은 27개 재조합 인터류킨-2 분자의 평균 크기를 갖는 생물학적 활성, 비-공유 결합된 미세균집체로서 존재한다. 프로류킨® (알데스류킨)은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 야생형 IL-2이다 (예를 들어, 그의 전구체 형태의 인간 IL-2 또는 성숙 IL-2). 일부 실시양태에서, IL-2는 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0314] 특정 실시양태에서, IL-2는 그것이 비변형된 IL-2에 비해 IL-2R 알파 수용체에 대한 변경된 친화도 (예를 들어, 보다 높은 친화도)를 갖도록 돌연변이된다. 부위-지정된 돌연변이유발은 야생형 IL-2에 비해 CD25, 즉, IL-2R α 에 대한 고 친화도 결합을 나타내는 IL-2 돌연변이체를 단리하는데 사용될 수 있다. 세포 표면에서의 IL-2R α 에 대한 IL-2의 친화도를 증가시키는 것은 제한된 범위의 IL-2 농도 내에서 수용체 점유율을 증가시킬 뿐만 아니라, 세포 표면에서의 IL-2의 국소 농도를 상승시킬 것이다.

[0315] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 반드시 그렇지는 않지만, 실질적으로 정제되고, 고 친화도 CD25 결합체로서 기능할 수 있는 IL-2 돌연변이체를 특색으로 한다. IL-2는 항원- 활성화된 T 세포의 증식 및 NK 세포의 자극을 유도하는 T 세포 성장 인자이다. 고 친화도 결합제인 예시적인 IL-2 돌연변이체는 W02013/177187A2 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 포함한다. CD25에 대한 증가된 친화도를 갖는 추가의 예시적인 IL-2 돌연변이체는 US7,569,215에 개시되어 있으며, 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

- [0316] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 야생형 IL-2에 비해 감소된 CD25에 대한 결합 친화도를 갖는 IL-2 돌연변이체를 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, IL-2 돌연변이체는 CD25에 결합하지 않는다.
- [0317] 일부 실시양태에서, IL-2 돌연변이체는 CD25에 결합하는 서열식별번호: 1과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 IL-2 돌연변이체는 야생형 IL-2에 비해 IL-2 수용체의 알파 서브유닛에 대한 친화도를 증가시키는 적어도 1개의 돌연변이 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과)의 아미노산 잔기의 결실, 부가, 또는 치환)을 갖는다. 마우스 IL-2에서 확인된 돌연변이는 전장 인간 IL-2 (핵산 서열 (수탁: NM000586); 아미노산 서열 (수탁: P60568)) 또는 인간 신호 펩티드가 없는 IL-2에서의 상응하는 잔기에 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 일부 실시양태에서, IL-2는 인간 IL-2이다. 다른 실시양태에서, IL-2는 돌연변이체 인간 IL-2이다.
- [0318] 일부 실시양태에서, IL-2 돌연변이체는 야생형 IL-2 (그의 전구체 형태, 또는 바람직하게는, 성숙 형태에 있어서)에 대해 아미노산 서열에 있어서 적어도 또는 약 50%, 적어도 또는 약 65%, 적어도 또는 약 70%, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 87%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%, 적어도 또는 약 97%, 적어도 또는 약 98%, 또는 적어도 또는 약 99% 동일하다. 돌연변이는 아미노산 잔기의 수 또는 함량의 변화로 이루어질 수 있다. 예를 들어, IL-2 돌연변이체는 야생형 IL-2보다 더 크거나 더 작은 수의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, IL-2 돌연변이체는 야생형 IL-2에 존재하는 1개 이상의 아미노산 잔기의 치환을 함유할 수 있다.
- [0319] 예시로서, 서열식별번호: 1의 참조 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 1의 참조 아미노산의 5개 이하의 변경의 포함을 제외하면 참조 서열과 동일한 서열을 포함하는 폴리펩티드이다. 예를 들어, 참조 서열에서의 아미노산 잔기의 5% 이하의 결실되거나 또 다른 아미노산으로 치환될 수 있거나, 참조 서열에서의 총 아미노산 잔기의 5% 이하의 아미노산의 수는 참조 서열 내로 삽입될 수 있다. 참조 서열의 이들 변경은 참조 아미노산 서열의 아미노 (N-) 또는 카르복시 (C-) 말단 위치에서 또는 참조 서열에서의 잔기 중에서 개별적으로 또는 참조 서열 내의 1개 이상의 인접한 그룹에서 산재된 그들 말단 위치 사이의 어디서든 일어날 수 있다.
- [0320] 치환된 아미노산 잔기(들)는 반드시 그렇지는 않지만, 전형적으로 하기 그룹 내의 치환을 포함하는 보존적 치환일 수 있다: 글리신, 알라닌; 발린, 이소류신, 류신; 아스파르트산, 글루탐산; 아스파라긴, 글루타민; 세린, 트레오닌; 리신, 아르기닌; 및 페닐알라닌, 티로신. 이들 돌연변이는 IL-2R α 에 접촉하는 아미노산 잔기에 있을 수 있다.
- [0321] 인터류킨-12 (IL-12)
- [0322] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 임의로 링커를 통해 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 IL-12 폴리펩티드를 포함한다. 인터류킨-12 (IL-12)는 선천 및 적응 면역에서 중요한 역할을 하는 염증유발성 시토카인이다. 문헌 [Gately, MK *et al.*, *Annu Rev Immunol.* 16: 495-521 (1998)]. IL-12는 2개의 디설피드-연결된 p35 및 p40 서브유닛으로 이루어진 70 kDa 이종이량체성 단백질로서 주로 기능한다. IL-12 p40 서브유닛 (NM_002187; P29460; IL-12B, 자연 킬러 세포 자극 인자 2, 세포독성 림프구 성숙 인자 2로도 지칭됨)의 전구체 형태는 328개 아미노산의 길이인 반면, 그의 성숙 형태는 306개 아미노산의 길이이다. IL-12 p35 서브유닛 (NM_000882; P29459; IL-12A, 자연 킬러 세포 자극 인자 1, 세포독성 림프구 성숙 인자 1로도 지칭됨)의 전구체 형태는 219개 아미노산의 길이이고, 성숙 형태는 197개 아미노산의 길이이다. 동일 문헌. IL-12 p35 및 p40 서브유닛에 대한 유전자는 상이한 염색체 상에 있고, 서로 독립적으로 조절된다. 문헌 [Gately, MK *et al.*, *Annu Rev Immunol.* 16: 495-521 (1998)]. 많은 상이한 면역 세포 (예를 들어, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 호중구, 및 B 세포)는 항원 자극 시 IL-12를 생산한다. 활성 IL-12 이종이량체는 단백질 합성 후 형성된다. 동일 문헌.
- [0323] NK 세포 및 세포독성 T 세포 둘 다를 활성화시키는 그의 능력으로 인해, IL-12 단백질은 1994년 이래로 유망한 항암 치료제로서 연구되었다. 문헌 [Nastala, C. L. *et al.*, *J Immunol* 153: 1697-1706 (1994)]을 참조한다. 그러나 높은 기대에도 불구하고, 초기 임상 연구는 만족스러운 결과를 산출하지 않았다. 문헌 [Lasek W. *et al.*, *Cancer Immunol Immunother* 63: 419-435, 424 (2014)]. IL-12의 반복된 투여는 대부분의 환자에서 적응 반응 및 혈액 중의 IL-12-유도된 인터페론 감마 (IFN γ) 수준의 점진적인 감소를 발생시켰다. 동일 문헌. 더욱이, IL-12-유도된 항암 활성은 IFN γ 의 2차 분비에 의해 크게 매개되는 것으로 인식되었지만, IL-12에 의한 다른 시토카인 (예를 들어, TNF- α) 또는 케모카인 (IP-10 또는 MIG)과 함께 IFN γ 의 수반 유도는 종종 독성을

유발하였다. 동일 문헌.

- [0324] 음성 피드백 및 독성 외에도, 임상 환경에서의 IL-12 요법의 미미한 효능은 인간에서 강한 면역억제성 환경에 의해 유발될 수 있다. 동일 문헌. IFN γ 독성을 최소화하고, IL-12 효능을 개선시키기 위해, 과학자들은 IL-12 요법에 대한 상이한 접근법, 예컨대 상이한 용량 및 시간 프로토콜을 시도하였다. 문헌 [Sacco, S. *et al.*, *Blood* 90: 4473-4479 (1997)]; [Leonard, J. P. *et al.*, *Blood* 90: 2541-2548 (1997)]; [Coughlin, C. M. *et al.*, *Cancer Res.* 57: 2460-2467 (1997)]; [Asselin-Paturel, C. *et al.*, *Cancer* 91: 113-122 (2001)]; 및 [Saudemont, A. *et al.*, *Leukemia* 16: 1637-1644 (2002)]을 참조한다. 그럼에도 불구하고, 이들 접근법은 환자 생존율에 유의하게 영향을 미치지 않았다. 문헌 [Kang, W. K., *et al.*, *Human Gene Therapy* 12: 671-684 (2001)].
- [0325] IL-12의 막-고정된 버전은 종양 세포에서의 발현을 위해 레트로바이러스 및 아데노바이러스 벡터를 사용하여, 전신 투여와 연관된 독성을 감소시키는 수단으로서 연구되었다. 문헌 [Pan, W-Y. *et al.*, *Mol. Ther.* 20(5): 927-937 (2012)]을 참조한다. 그러나, 바이러스 벡터의 사용은, 기저의 바이러스가 종양유전자로서 작용할 수 있고, 바이러스 벡터가 면역원성일 수 있기 때문에, 잠재적인 건강 위험을 나타낸다.
- [0326] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질은 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결된 IL-12 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인에의 IL-12 폴리펩티드의 연결은 시토킨을 세포에 국재화시키고, 따라서 전신 독성을 방지한다. 또한, 일부 실시양태에서, 종양 또는 병변에 직접적으로 투여되는 경우, 콜라겐-결합 도메인은 시토킨을 종양 또는 병변 미세환경에 국재화시키며, 그에 의해 전신 독성을 방지한다.
- [0327] 일부 실시양태에서, IL-12 폴리펩티드는 IL-12A (예를 들어, 서열식별번호: 3)를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12 폴리펩티드는 IL-12B (예를 들어, 서열식별번호: 2)를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12 폴리펩티드는 IL-12A 및 IL-12B 둘 다를 포함한다.
- [0328] 일부 실시양태에서, IL-12B는 IL-12 폴리펩티드에서 IL-12A에 대해 N-말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, IL-12A는 IL-12 폴리펩티드에서 IL-12B에 대해 N-말단에 위치한다. 어구 "에 대해 N-말단에 위치한"은 폴리펩티드의 N-말단과 관련하여 폴리펩티드에서의 다른 서열에 관한 폴리펩티드에서의 위치를 지시한다. 예를 들어, IL-12A"에 대해 N-말단"인 IL-12B는 IL-12B가 IL-12A보다 IL-12 폴리펩티드의 N-말단에 더 가깝게 위치함을 의미한다.
- [0329] 일부 실시양태에서, IL-12 폴리펩티드는 서로에 직접적으로 융합되거나, 링커 (본원에서 "서브유닛 링커"로 지칭됨)에 의해 서로에 연결된 IL-12B 및 IL-12A를 포함하는 단일 폴리펩티드쇄를 포함한다. 링커의 비-제한적 예는 본원의 다른 곳에 개시되어 있다.
- [0330] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL-12 폴리펩티드는 기능적 단편이거나, 야생형 IL-12A 또는 IL-12B 서열에 관하여 치환, 삽입 및/또는 부가, 결실, 및/또는 공유 변형을 함유하는 변이체인 IL-12A 및/또는 IL-12B를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12 폴리펩티드의 카르복시, 아미노 말단, 또는 내부 영역에 위치한 아미노산 잔기는 결실되며, 그에 의해 단편을 제공한다.
- [0331] 일부 실시양태에서, IL-12 폴리펩티드는 1, 2, 3개 또는 3개 초과와 치환을 포함할 수 있는 IL-12A 및/또는 IL-12B 아미노산 서열의 치환 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치환 변이체는 1개 이상의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 변이체는 삽입 변이체이다. 다른 실시양태에서, 변이체는 결실 변이체이다.
- [0332] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 바와 같이, IL-12 단백질 단편, 기능적 단백질 도메인, 변이체, 및 상동성 단백질 (오르토로그)은 또한 본 개시내용의 IL-12 폴리펩티드의 범위 내인 것으로 간주된다. 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 IL-12 폴리펩티드의 비제한적 예는 서열식별번호: 2-3에 제시된다.
- [0333] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-12 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-12 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 2 및 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-12 폴리펩티드를 포함한다.
- [0334] 인터류킨-15 (IL-15)

- [0335] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 임의로 링커를 통해 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 IL-15 폴리펩티드를 포함한다. IL-15는 시토카인의 4 α -나선 번들 패밀리의 구성원이며, 유효 면역 반응의 발달에 있어서 중요한 역할을 한다. 문헌 [Waldmann, T.A., Cancer Immunol. Res. 3: 219-227 (2015)]. IL-15는 NK 세포의 적절한 발달 및 기억 CD8+ T 세포의 장기 유지에 필수적이다. IL-15 유전자는 48개 아미노산의 신호 펩티드를 갖는 162개 아미노산 프리단백질을 코딩하며, 성숙 단백질은 114개 아미노산의 길이이다. 문헌 [Bamford, R.N., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 2897-2902 (1996)]. 또한, 예를 들어, 호모 사피엔스(Homo sapiens) IL15 전사체 변이체 3 mRNA 서열에 대해 진뱅크 수탁 번호 NM_000585 및 상응하는 IL15 이소형 1 프리프로단백질에 대해 NP_000576을 참조한다.
- [0336] IL-15는 인터류킨-2 (IL-2)와 특정 구조적 유사성을 공유한다. IL-2와 같이, IL-15는 IL-2 수용체 베타쇄(CD122) 및 공통 감마쇄(CD132)를 통해 신호전달한다. 그러나, IL-2와는 달리, IL-15는 그 자신으로 CD122 및 CD132에 효과적으로 결합할 수 없다. IL-15는 먼저 IL-15 알파 수용체 서브유닛(IL-15R α)에 결합해야 한다. IL-15R α 유전자는 30개 아미노산의 신호 펩티드를 갖는 267개 아미노산 프리단백질을 코딩하며, 성숙 단백질은 237개 아미노산의 길이이다. 예를 들어, 호모 사피엔스 IL-15R α 전사체 변이체 1 mRNA에 대해 진뱅크 수탁 번호 NM_002189 및 호모 사피엔스 IL-15R α 이소형 1 전구체 아미노산 서열에 대해 NP_002180을 참조한다.
- [0337] 인간 IL-15R α 는 현저하게 세포, 예컨대 활성화된 수지상 세포 및 단핵구의 표면 상의 IL-15에 결합하는 막횡단 단백질이다. 문헌 [Waldmann, T.A., Cancer Immunol. Res. 3: 219-227 (2015)]. IL-15/IL-15R α 의 막 결합된 복합체는 그 후 CD122 및 CD132 서브유닛에 대해 트랜스로 IL-15를 제시한다. 따라서, IL-15R α 는 IL-15 활성화의 필수적 구성성분이다.
- [0338] 전신적으로 주사된 IL-15의 짧은 반감기를 극복하기 위해, IL-15 초효능제(IL-15SA)를 발생시키는 가용성 재조합 IL-15Ra와 IL-15의 사전-복합체화는 IL-15의 전신 효능을 ~50배 증진시키고, 또한 전신 주사 후 혈청에서의 시토카인의 반감기를 ~20시간 상승시키는 것으로 나타났다. (Stoklasek et al., J Immunol 177(9): 6072, 2006; Dubois et al., J Immunol 180(4): 2099, 2008; Rubinstein et al. Proc Natl Acad Sci U S A 103(24): 9166, 2006.)
- [0339] 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질의 면역조정성 도메인은 IL-15 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, IL-15 폴리펩티드는 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-15 폴리펩티드는 서열식별번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-15 폴리펩티드는 IL-15 및 IL-15R α 를 포함하는 IL-15 초효능제이다. 일부 실시양태에서, IL-15 초효능제는 서열식별번호: 4 및 5에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0340] **B. 인터페론**
- [0341] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 인터페론(IFN)이다. 인터페론은 톨-유사 수용체(TLR)의 자극을 통한 특이적 세포의 자극에 반응하여 유도되는 분비성 단백질의 패밀리를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론은 면역계의 항-바이러스 방어(예를 들어, 항원 제시)를 고조시킨다. 고-친화도 세포 표면 수용체를 통해, IFN은 신호전달 분자를 사용하여 유전자를 자극한다. 면역조정성 융합 단백질의 면역조정성 도메인으로서 사용하기에 적합한 인터페론은 IFN-감마 및 IFN-알파를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0342] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결된 IFN-감마 폴리펩티드를 포함한다. IFN-감마는 다양한 면역 세포, 예컨대 활성화된 T 세포 및 NK 세포에 의해 생산된다. IFN-감마는 세포 표면에서 특이적 수용체와 상호작용하며, 면역조정 효과를 생성하는 신호 전달 경로를 활성화시킨다. 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 IFN-감마 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, IFN-감마 폴리펩티드는 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0343] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결된 IFN-알파 폴리펩티드를 포함한다. IFN-알파는 B 림프구, 널 림프구 및 대식세포에 의해 생산되며, 항바이러스 및 항종양 활성을 갖는 것과 함께 NK 세포를 활성화시킨다. 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 IFN-알파 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, IFN-알파 폴리펩티드는 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0344] **C. 면역 세포 분화 자극 인자**
- [0345] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 면역 세

포 분화 자극 인자이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포 분화 자극 인자는 면역 세포의 특이적 서브타입으로의 조혈 전구체 세포 분화, 발달 및 증식을 유도하는 세포내 신호전달 경로를 활성화시킨다. 본원에 개시된 면역 조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역 세포 분화 자극 인자는 GM-CSF (과립구-대식세포 콜로니-자극 인자), G-CSF (과립구 콜로니-자극 인자) 및 FLT3L (FMS-유사 티로신 키나제 3 리간드)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0346] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 GM-CSF 폴리펩티드이다. GM-CSF는 대식세포, T 세포, 비만 세포, NK 세포, 내피 세포 및 섬유모세포에 의해 분비되는 단백질이다. 조혈 전구체 세포에 대한 성장 자극 및 분화의 기능을 갖는 것 외에도, GM-CSF는 GM-CSF 수용체를 발현하는 면역 세포 세포에 대한 다양한 효과를 갖는다. 일부 실시양태에서, GM-CSF 폴리펩티드는 서열식별번호: 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0347] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 FLT3L 폴리펩티드이다. FLT3은 미성숙 조혈 전구체 세포에 의해 발현되는 수용체 티로신 키나제 (RTK)이다. FLT3L은 막형 단백질 또는 가용성 단백질이며, 골수 내의 조혈 세포 및 기질 세포를 비롯한 다수의 세포에 의해 발현된다. 다른 성장 인자와 조합으로, FLT3L은 골수 및 림프 전구체 세포, 수지상 세포 및 NK 세포를 비롯한 다양한 세포 유형의 증식 및 발달을 자극한다. 일부 실시양태에서, FLT3L 폴리펩티드는 서열식별번호: 28에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0348] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 G-CSF 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, G-CSF는 호중구성 과립구의 증식, 분화 및 기능적 활성화를 조절한다. 일부 실시양태에서, G-CSF 폴리펩티드는 서열식별번호: 29에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0349] D. 케모카인

[0350] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 케모카인이다. 일부 실시양태에서, 케모카인은 반응성 세포 (예를 들어, 백혈구)의 지정된 화학주성을 유도하는 단백질이다. 일반적으로, 케모카인은 4가지 서브패밀리로 그룹화된다: CXC, CC, (X)C, 및 CX3C. CXC 케모카인에서, 한 아미노산은 첫번째 2개의 시스테인 ("CXC 모티프")을 분리한다. ELR+ CXC 케모카인은 ELR+ CXC 케모카인에 특이적으로 결합하는 G-단백질 커플링된 7가지 막형 단백질 도메인-유형 수용체인 CXCR1 및/또는 CXCR2 케모카인 수용체에 대한 리간드이다. 7가지 인간 ELR+ CXC 케모카인은 인간 Gro-알파 (CXCL1로도 공지됨), 인간 Gro-베타 (CXCL2로도 공지됨), 인간 Gro-감마 (CXCL3으로도 공지됨), 인간 ENA-78 (CXCL5로도 공지됨), 인간 GCP-2 (CXCL6로도 공지됨), 인간 NAP-2 (CXCL7로도 공지됨), 및 인간 IL-8 (CXCL8로도 공지됨)이다. 모든 ELR+ CXC 케모카인은 CXCR2 수용체에 결합하고; 더욱이, 일부 ELR+ CXC 케모카인은 CXCR1 및 CXCR2 수용체 (즉, CXCL6 및 CXCL8) 둘 다에 결합하며, 이들 모두는 활성화 경로에서의 중복성에 기여한다. 5가지 무연 ELR+ CXC 케모카인은 각질세포 화학유인물질 (KC) (CXCL1로도 공지됨), 대식세포 염증성 단백질-2 (MIP-2) (CXCL2로도 공지됨), 수지상 세포 염증성 단백질-1 (DCIP-1) (CXCL3로도 공지됨), 지질다당류-유도된 CXC 케모카인 (LIX) (CXCL5로도 공지됨), 및 호중구 활성화 펩티드-2 (NAP-2) (CXCL7로도 공지됨)이다.

[0351] 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 케모카인은 LIF, M-CSF, MIP-2, MIP-1베타, KP (CXCL1), MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10), MCP-1, 에오타신, RANTES, LIX 및 MIP-1알파를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0352] 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질에 대한 면역조정성 도메인으로서 사용하기에 적합한 예시적인 케모카인을 코딩하는 아미노산은 하기에 제시된다:

케모카인	아미노산 서열 (SEQ ID NO)
LIF	30
M-CSF	31
MIP-2	32
MIP-1베타	33
KP (CXCL1)	34
MIG (CXCL9)	35
IP-10 (CXCL10)	36
MCP-1	37
에오탁신	38
RANTES	39
LIX	40
MIP-1알파	41

[0353]

[0354]

E. 종양 괴사 인자 (TNF) 슈퍼패밀리

[0355]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 종양 괴사 인자 (TNF) 슈퍼패밀리의 구성원의 세포의 도메인이다. 리간드 및 수용체의 종양 괴사 인자 슈퍼 패밀리는 리간드-수용체 복합체의 삼량체성 클러스터를 형성하는 것을 통해 신호전달하는 일련의 구조적으로 상동성 세포 표면 단백질이다. 활성화 TNF 슈퍼패밀리 수용체의 라이케이션은 증식, 증진된 이펙터 기능, 및 케모카인 및 시토카인의 생산을 비롯한 폭넓은 범위의 면역유발 반응을 발생시킬 수 있다. 일부 리간드, 예컨대 Fas는 세포 자멸사의 유도를 발생시킬 수 있으며, 면역 세포의 표면 상에 발현된다. 추가적으로, 다른 리간드는 면역 반응을 약화시키는 억제성 수용체로서 기능한다. 일부 실시양태에서, 세포의 도메인은 TNF-알파, LIGHT, LT-알파, LT-베타, BTLA, CD160, CD40L, FasL, CD30L, 4-1BBL, CD27L, OX40L, TWEAK, APRIL, BAFF, RANKL, TRAIL, EDA1, EDA2 또는 GITRL로부터 유래된다. 세포의 도메인은 선택된 TNF 슈퍼패밀리 구성원의 수용체에 결합하며, 그에 의해 면역 반응을 유도하거나 또는 자극할 수 있다.

[0356]

하기 표는 유래된 세포의 도메인에 상응하는 수용체를 제시한다:

리간드	수용체	리간드 세포의 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)
TNF-알파	TNFR1, TNFR2	51
LIGHT	HEVM, LT-베타R	52
LT-알파	TNFR1, TNFR2, HEVM	53
LT-베타	LT-베타R	54
CD160	HVEM	56
CD40L	CD40	57
FasL	Fas	58
CD30L	CD30	59
4-1BBL	4-1BB	60
CD27L	CD27	61
OX40L	OX40	62
TWEAK	Fn14	63
APRIL	BCMA, TACI	64
BAFF	BCMA, TACI, BAFFR	65
RANKL	RANK, OPG	66
TRAIL	OPG, TRAIL R1 (DR4), TRAIL R2 (DR5), DcR1, DcR2	67
EDA1	EDAR	68
EDA2	XEDAR	69
GITRL	GITR	70

[0357]

[0358]

F. CD28 패밀리

[0359]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 CD28 패밀리의 구성원의 세포의 도메인이다. CD28 패밀리는 리간드의 B7 패밀리의 구성원에 결합하는 억제성 (PD1,

CTLA-4) 및 활성화 (CD28, ICOS) 수용체의 패밀리아다. CD28은 나이트 T 세포를 활성화시키는데 (TCR의 라이게이션과 함께) 요구되는 제2 신호를 제공하는 공동-자극성 수용체이며, 2가지 천연 리간드, CD80 및 CD86을 갖는다. CD28 신호전달은 증식, 이펙터 기능, 및 항-세포자멸사 신호전달을 증가시키도록 기능할 수 있다. CD28 신호전달은 최근 효과적인 PD1/PDL1 차단에 요구되는 것으로 나타났다. ICOS (유도성 T 세포 공동자극제)는 활성화된 T 세포 상에 발현되는 가깝게 관련된 표면 수용체이며, CD28과 유사한 기능을 디스플레이한다.

[0360] 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD80 (B7-1)의 세포외 도메인이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 서열식별번호: 71에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0361] 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD28에 결합할 수 있는 CD86 (B7-2)의 세포외 도메인이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 서열식별번호: 72에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0362] 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 ICOSLG의 세포외 도메인이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 서열식별번호: 73에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0363] **G. 효능작용성 항체**

[0364] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 효능작용성 항체는 그들의 표적의 기능을 차단하는 길항작용성 항체와 대조적으로, 그들의 관심의 표적을 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 면역 활성화 수용체에 결합한다. 일부 실시양태에서, 면역 활성화 수용체는 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체, CD28 패밀리를 구성원, T-세포 수용체 (TCR), 킬러 세포 Ig-유사 수용체 (KIR), 백혈구 Ig-유사 수용체 (LIR), CD94/NKG2 수용체, Fc 수용체, 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM), 및 활성화 Siglec 수용체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0365] 종양 괴사 인자 (TNF) 슈퍼패밀리

[0366] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 종양 괴사 인자 (TNF) 슈퍼패밀리 구성원 수용체에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. TNF 슈퍼패밀리는 상기 기재되어 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 TNFR1에 결합하며, 그에 의해 수용체를 활성화시키는 효능작용성 항체, 또는 항원 결합 단편이다.

[0367] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 TNF 슈퍼패밀리 구성원 수용체의 목록을 제공한다:

리간드	수용체	수용체 유니프룻 KB
TNF-알파	TNFR1	P19438
	TNFR2	P20333
LIGHT	HEVM	Q92956
	LT-베타R	Q06643
LT-알파	TNFR1	P19438
	TNFR2	P20333
	HEVM	Q92956
LT-베타	LT-베타R	Q06643
CD160	HVEM	Q92956
CD40L	CD40	P25942
FasL	Fas	P25445
CD30L	CD30	P28908
4-1BBL	4-1BB	Q07011
CD27L	CD27	P26842
OX40L	OX40	P43489
TWEAK	Fn14	Q9NP84
APRIL	BCMA	Q02223
	TACI	O14836
BAFF	BCMA	Q02223
	TACI	O14836
	BAFFR	Q96RJ3
RANKL	RANK	Q9Y6Q6
	OPG	O00300
TRAIL	OPG	O00300
	TRAIL R1 (DR4)	O00220
	TRAIL R2 (DR5)	O14763
	DcR1	O14798
	DcR2	Q9UBN6
	EDAR	Q9UNE0
EDA1	EDAR	Q9UNE0
EDA2	XEDAR	Q9HAV5
GITRL	GITR	Q9Y5U5

[0368]

[0369]

일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 항-4-1BB 효능제 항체이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 항-OX40 효능제 항체이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD40 효능제 항체이다.

[0370]

CD28 수용체 슈퍼패밀리

[0371]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 CD28 슈퍼패밀리 수용체에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. CD28 슈퍼패밀리는 상기 기재되어 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD28에 결합하며, 그에 의해 수용체를 활성화시키는 효능작용성 항체, 또는 항원 결합 단편이다.

[0372]

하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 CD28 슈퍼패밀리 구성원 수용체의 목록을 제공한다:

리간드	수용체	수용체 유니프룻 KB
CD80 (B7-1)	CD28	P10747
CD86 (B7-2)	CD28	P10747
ICOSLG	ICOS	Q9Y6W8

[0373]

[0374]

T 세포 수용체 (TCR) 복합체

[0375]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 T-세포 수용체 (TCR) 복합체에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. T-세포 수용체 (TCR)는 T-세포에 항원 특이성을 부여하는 것을 담당하는 세포 표면 수용체이다. 각각의 TCR은 MHC 부류 I (CD8+ T 세포에 대해) 또는 MHC 부류 II (CD4+ T 세포에 대해) 중 어느 하나에 의해 제시되는 특정한 펩티드에 대해 특이적이다. 나이브 T 세포에 대해, TCR의 라이게이션은 T 세포를 활성화시키는데 요구되는 2가지 신호 중 첫번째를 제공한다. CD8+ T 세포의 TCR 라이게이션은 가용성 인자, 예컨대 퍼포린 및 그랜자임 B의 방출을 통해 동종체 pMHC (및 잠재적으로 방관자 세포)를 디스플레이하는 세포의 사멸, 뿐만 아니라 세포자멸사 유도 리간드, 예컨대 Fas 리간드의 상향조절을 발생시킨다. CD4+ 헬퍼 T 세포에 대해, 그의 동종체 pMHC와의 TCR의 라이게이션은

시토카인의 방출을 발생시킨다.

[0376] 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 TCR에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD3 γ 에 결합하며, 그에 의해 수용체를 활성화시키는 효능작용성 항체, 또는 항원 결합 단편이다.

[0377] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 TCR 복합체의 구성원의 목록을 제공한다:

TCR 결합제	TCR 복합체 구성원	구성원 유니프록트 KB
pMHC	CD3 γ	P09693
pMHC	CD3 δ	P04234
pMHC	CD3 ζ	P20963
pMHC	CD3 ϵ	P07766

[0378]

[0379] 킬러 세포 Ig-유사 수용체 (KIR)

[0380] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 킬러 세포 Ig-유사 수용체 (KIR)에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 킬러 세포 이뮤노글로불린 유사 수용체 (KIR)는 주로 NK 세포 상에 및 T 세포의 일부 하위세트 상에 발현되는 수용체의 패밀리아. 이들 수용체는 MHC 부류 I (HLA-A, HLA-B, 및 HLA-C) 분자에 결합함으로써, 주로 자기의 인식 (및 따라서 억제 기능)을 통해 담당한다. 이들 수용체는 세포질 꼬리의 길이에 따라 활성화 또는 억제성 중 어느 하나일 수 있다. 억제성 수용체는 보다 긴 꼬리를 가지며, ITIM 도메인을 함유한다. 활성화 KIR은 보다 짧은 세포질 도메인을 가지며, DAP12와 회합하여 신호전달을 매개한다.

[0381] 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 활성화 KIR은 하기 표에 제공된다:

리간드	수용체	수용체 유니프록트 KB
HLA 분자	KIR 2DS1	Q14954
HLA 분자	KIR 2DS2	P43631
HLA 분자	KIR 2DS3	Q14952
HLA 분자	KIR 2DS4	P43632
HLA 분자	KIR 2DS5	Q14953
HLA 분자	KIR 3DS1	Q14943

[0382]

[0383] 백혈구 Ig-유사 수용체 (LIR)

[0384] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 백혈구 Ig-유사 수용체 (LIR)에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. LIR 수용체는 주로 선천 면역 세포 상에 발현되는 면역 수용체의 부류이다. 그들의 1차 리간드는 MHC 부류 I 분자이며, 이들은 대체로 억제 기능을 나타내지만, 일부는 활성화 기능을 갖는다. 예를 들어, LIRA2는 미생물 프로테아제에 의해 절단된 이뮤노글로불린 단편의 선천 센서로서 작용한다.

[0385] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 LIRA2에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, LIRA2에 결합할 수 있는 항체는 유니프록트 ID Q8N149에 기반하여 생성될 수 있다.

[0386] CD94/NG2 수용체 패밀리

[0387] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 CD94/NG2 수용체에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. CD94/NG2는 NK 세포 및 CD8 T 세포의 일부 하위세트의 표면 상에 발현되는 이종이량체 C-유형 렉틴 수용체이다. 이들은 HLA-E 분자 (비-고전적 MHC 부류 I 분자)에 결합하며, 억제성 및 활성화 신호 둘 다를 NK 세포에 전송할 수 있다. 억제성 수용체는 그들의 세포질 꼬리에 ITIM 도메인을 함유하는 반면, 활성화 수용체는 ITAM 도메인을 함유하는 DAP12 및 DAP10에 회합한다.

[0388] 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 활성화 CD94/NG2 수용체는 하기 표에 제공된다.

[0389] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 CD94/NKG2 리간드의 세포외 도메인이다. 하기 표는 유래된 세포외 도메인에 상응하는 수용체를 제시한다.

리간드	수용체	수용체 유니프록트 KB	리간드 세포외 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)
MICA	CD94	Q13241	74
	NKG2D	P26718	
MICB	CD94	Q13241	75
	NKG2D	P26718	
ULBP1	CD94	Q13241	76
	NKG2D	P26718	
ULBP2	CD94	Q13241	77
	NKG2D	P26718	
ULBP3	CD94	Q13241	78
	NKG2D	P26718	
ULBP4	CD94	Q13241	79
	NKG2D	P26718	
ULBP5, 이소형 1	CD94	Q13241	80
	NKG2D	P26718	
ULBP5, 이소형 2	CD94	Q13241	81
	NKG2D	P26718	
ULBP6	NKG2D	P26718	82
	NKG2C	P26717	
	NKG2E	Q07444	
	NKG2H	O43908	
	CD94	Q13241	

[0390]

[0391] Fc 수용체

[0392] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 Fc 수용체에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. Fc 수용체는 항체의 불변 영역에 결합하는 선천 면역 세포에 상에 주로 발현되는 면역 세포 수용체이며, 폭넓은 범위의 기능을 유발한다. Fc 수용체는 거의 배타적으로 활성화이다 (억제성 신호를 전송하는 FcγRIIB를 제외함). Fc 수용체 라이제이션은 ADCC, 포식작용, 탈과립화, 및 이펙터 기능을 증가시키는 활성화 신호의 전송을 발생시킬 수 있다.

[0393] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 Fc 수용체의 목록을 제공한다:

리간드	수용체	수용체 유니프록트 KB
IgG	FcγRI	P12314
IgG	FcγRIIC	P31995
IgG	FcγRIIIA	P12318
IgG	FcγRIIIB	P31994
IgE	FcεRI	P30273
IgE	FcεRII	P06734
IgA	FcαR	P24071
IgA/IgM	FcμR	Q8WWV6

[0394]

[0395] 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM)

[0396] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM) 수용체에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. SLAM 수용체는 수용체 및 리간드 둘 다로서 기능하는 일련의 분자이다. SLAM 분자는 인접한 세포 상의 서로와 상호작용하여 활성화 또는 억제성 신호 중 어느 하나를 보낸다. SLAM 분자는 그들의 세포질 꼬리에 면역수용체 티로신 기반 스위치(Swith) 모티프를 함유하며, 이는 이들이 세포내에서 활성화 및 억제성 신호전달 분자 둘 다와 회합하는 것을 허용한다.

[0397] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 SLAM 수용체의 목록을 제공한다.

[0398] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 SLAM 리

간드의 세포의 도메인이다. 하기 표는 유래되는 세포의 도메인에 상응하는 수용체를 제시한다.

리간드	수용체	수용체 유니프룻 KB	리간드 세포의 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)
SLAMF1	SLAMF1	Q13291	83
SLAMF2	SLAMF2	P09326	84
SLAMF3	SLAMF3	Q9HBG7	85
SLAMF4	SLAMF4	Q9BZW8	86
SLAMF5	SLAMF5	Q9UIB8	87
SLAMF6	SLAMF6	Q96DU3	88
SLAMF7	SLAMF7	Q9NQ25	89

[0399] *Siglec* 패밀리 수용체

[0401] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 *Siglec* 패밀리 수용체에 결합하는 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. *Siglec*은 렉틴 패밀리 (당 결합 단백질)의 일부인 면역 세포 상에서 주로 발견되는 표면 수용체의 패밀리아다. 이들 수용체는 시알산 함유 리간드에 결합한다. 이들 수용체는 폭넓은 범위의 면역 세포 유형 상에서 주로 억제성 수용체로서 기능하지만, 일부 (*siglec* 14, 15, 및 16)는 ITAM 활성화 도메인을 함유한다.

[0402] 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 효능작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 활성화 *Siglec* 수용체는 하기 표에 제공된다.

수용체	수용체 유니프룻 KB
<i>Siglec</i> 14	Q08ET2
<i>Siglec</i> 15	Q6ZMC9
<i>Siglec</i> 16	A6NMB1

[0403] H. 길항작용성 항체

[0405] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 길항작용성 항체는 그들의 표적의 기능을 차단한다. 일부 실시양태에서, 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 면역 억제성 수용체에 결합하며, 그에 의해 면역 반응의 유도를 허용한다. 일부 실시양태에서, 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 면역 억제성 리간드에 결합하며, 그에 의해 면역 반응의 유도를 허용한다. 일부 실시양태에서, 면역 억제제 수용체 및 리간드는 CD28 수용체, 종양 괴사 인자 (TNF) 슈퍼패밀리 수용체, *Siglec* 수용체, CD94/NKG2 수용체, 백혈구 Ig-유사 수용체 (LIR), 킬러 세포 Ig-유사 수용체 (KIR), Fc 수용체, 아데노신 경로 분자, 다른 체크포인트 억제제, 및 LAIR1을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0406] *CD28* 분자

[0407] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 CD28 분자에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 상기 기재된 바와 같이, CD28 패밀리는 활성화 및 억제성 분자 둘 다를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 억제성 분자를 길항작용하는 것은 면역 반응의 유도 또는 자극을 발생시킨다.

[0408] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 CD28 분자의 목록을 제공한다.

분자	분자 유니프룻 KB
PD1	Q15116
PDL1	Q9NZQ7
PDL2	Q9BQ51
CTLA-4	P16410
B7-H4	Q7Z7D3
B7-H3	Q5ZPR3

[0410] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 PD-1에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 PD-L1에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CTLA-4에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다.

[0411] TNF 슈퍼패밀리 분자

[0412] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 TNF 슈퍼패밀리 구성원에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 상기 기재된 바와 같이, TNF 슈퍼패밀리는 활성화 및 억제성 분자 둘 다를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 억제성 분자를 길항작용하는 것은 면역 반응의 유도 또는 자극을 발생시킨다.

[0413] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 TNF 슈퍼패밀리 분자의 목록을 제공한다.

분자	분자 유니프롯 KB
TIGIT	Q495A1
BTLA	Q7Z6A9

[0414]

[0415] Siglec 수용체

[0416] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 Siglec 수용체에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 상기 기재된 바와 같이, Siglec 패밀리는 활성화 및 억제성 분자 둘 다를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 억제성 분자를 길항작용하는 것은 면역 반응의 유도 또는 자극을 발생시킨다.

[0417] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 Siglec 수용체의 목록을 제공한다.

수용체	수용체 유니프롯 KB
Siglec 1 (시알로이드헤신)	Q9BZZ2
Siglec 2 (CD22)	P20273
Siglec 3 (CD33)	P20138
Siglec 4a (MAG)	P20916
Siglec 5	O15389
Siglec 6	O43699
Siglec 7	Q9Y286
Siglec 8	Q9NYZ4
Siglec 9	Q9Y336
Siglec 10	Q96LC7
Siglec 11	Q96RL6
Siglec 12	Q96PQ1

[0418]

[0419] CD94/NKG2 수용체

[0420] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 CD94/NKG2 수용체에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 상기 기재된 바와 같이, CD94/NKG2 패밀리는 활성화 및 억제성 분자 둘 다를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 억제성 분자를 길항작용하는 것은 면역 반응의 유도 또는 자극을 발생시킨다.

[0421] 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD94/NKG2A에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 이러한 항체는 유니프롯 ID P26715에 기반하여 생성된다.

[0422] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD94/NKG2B에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 이러한 항체는 유니프롯 ID Q13241에 기반하여 생성된다.

[0423] 백혈구 Ig-유사 수용체 (LIR)

[0424] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 백혈구

Ig-유사 수용체 (LIR)에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 상기 기재된 바와 같이, LIR 패밀리는 활성화 및 억제성 분자 둘 다를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 억제성 분자를 길항작용하는 것은 면역 반응의 유도 또는 자극을 발생시킨다.

[0425] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 LIR의 목록을 제공한다.

수용체	수용체 유니프루트 KB
LIRB1	Q8NHL6
LIRB2	Q8N423
LIRB3	O75022
LIRB4	Q8NHJ6

[0426]

[0427] 킬러 세포 Ig-유사 수용체 (KIR)

[0428] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 킬러 세포 Ig-유사 수용체 (KIR)에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 상기 기재된 바와 같이, KIR 패밀리는 활성화 및 억제성 분자 둘 다를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 억제성 분자를 길항작용하는 것은 면역 반응의 유도 또는 자극을 발생시킨다.

[0429] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 KIR의 목록을 제공한다.

수용체	수용체 유니프루트 KB
KIR 2DL1	P43626
KIR 2DL2	P43627
KIR 2DL3	P43628
KIR 2DL4	Q99706
KIR 2DL5A	Q8N109
KIR 2DL5B	Q8NHNK3
KIR 3DL1	P43629
KIR 3DL2	P43630
KIR 3DL3	Q8N743

[0430]

[0431] Fc 수용체

[0432] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 Fc 수용체에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 상기 기재된 바와 같이, Fc 수용체의 패밀리는 활성화 및 억제성 분자 둘 다를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 억제성 분자를 길항작용하는 것은 면역 반응의 유도 또는 자극을 발생시킨다.

[0433] 일부 실시양태에서, 억제제 Fc 수용체는 Fc γ RIIB이다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 Fc γ RIIB에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 이러한 항체는 유니프루트 ID P31994에 기반하여 생성된다.

[0434] 아데노신 경로 분자

[0435] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 아데노신 경로의 구성원에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 예를 들어, CD39 및 CD73은 ATP의 아데노신으로의 전환을 촉매하는 세포의 표면 상에 발현되는 효소이다. 세포의 ATP는 면역 반응을 유발하는 위험 분자인 반면, 아데노신은 면역억제성이다. 이들 분자는 아데노신을 생성함으로써 국소적으로 면역억제성 환경에 기여한다.

[0436] 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD39에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 이러한 항체는 유니프루트 ID P49961에 기반하여 생성된다.

[0437] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 CD73에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다.

일부 실시양태에서, 이러한 항체는 유니프룻 ID P21589에 기반하여 생성된다.

[0438] 다른 체크포인트 억제제

[0439] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 면역조정성 도메인은 면역 체크포인트 억제제에 결합하는 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 이러한 면역 체크포인트 억제제를 길항작용함으로써, 면역 반응이 유도되거나 자극된다.

[0440] 하기 표는 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한, 길항작용성 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 생성되어 표적화할 수 있는 면역 체크포인트 억제제의 목록을 제공한다.

분자	분자 유니프룻 KB
VISTA	Q9H7M9
TIM-3	Q8TDQ0
LAG-3	P18627
CD47	Q08722
SIRPα	P78324

[0441] III. 링커

[0442] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 링커를 통해 콜라겐-결합 단백질에 작동가능하게 연결된 면역조정성 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인 및 콜라겐-결합 단백질 사이의 링커는 면역조정성 도메인이 그의 활성 (예를 들어, 수용체/리간드 결합을 촉진시킴)을 보유하도록 입체적 분리를 제공한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인 및 콜라겐-결합 단백질 사이의 링커는 콜라겐 원섬유 상으로의 면역조정성 도메인의 흡착을 감소시키는데 충분한 길이 또는 질량의 것이다. 흡착을 측정하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 흡착은 타원계측법 (ELM), 표면 플라스몬 공명 (SPR), 광학 도파관 광모드 분광법 (OWLS), 감쇠된 총 내부 반사율-적외선 분광법 (ATR-IR), 원편광 이색성 분광법 (CD), 총 내부 반사율-적외선 분광법 (TIRF), 및 다른 고 해상도 현미경검사 기법에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 방법은 면역조정성 융합 단백질의 도메인 사이의 공간적 배열을 나타낸다.

[0443] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인 및 콜라겐-결합 단백질 사이의 링커는 조직으로부터의 확산을 감소시키거나 또는 감소시키는데 충분한 분자량을 제공한다. 조직으로부터의 확산을 측정하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 확산은 생체내 영상화에 의해, 또는 시간 경과에 따른 조직 색선의 현미경검사를 통해 측정될 수 있다. 예시적인 방법은 적어도 문헌 [Schmidt & Wittrup, Mol Canc Ther. 2009'] 및 [Wittrup et al., Methods in Enzymol 2012]에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0444] 일부 실시양태에서, 링커는 "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 친수성 폴리펩티드이며, 여기서 N= 1-1000, 50-800, 100-600, 또는 200-500이다.

[0445] A. 혈청 알부민

[0446] 일부 실시양태에서, 링커는 혈청 알부민, 또는 그의 단편이다. 혈청 알부민을 단백질에 융합시키는 방법은, 예를 들어, US2010/0144599, US2007/0048282, 및 US2011/0020345에 개시되어 있으며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 링커는 인간 혈청 알부민 (HSA), 또는 그의 변이체 또는 단편, 예컨대 US 5,876,969, WO 2011/124718, WO 2013/075066, 및 WO 2011/0514789에 개시된 것들이다.

[0447] 면역조정성 융합 단백질에 사용하기 위한 적합한 알부민은 인간, 영장류, 설치류, 소, 말, 당나귀, 토끼, 염소, 양, 개, 닭, 또는 돼지로부터의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 알부민은 혈청 알부민, 예를 들어, 인간 혈청 알부민 (서열식별번호: 42), 영장류 혈청 알부민 (예를 들어, 침팬지 혈청 알부민, 고릴라 혈청 알부민), 설치류 혈청 알부민 (예를 들어, 햄스터 혈청 알부민, 기니 피그 혈청 알부민, 마우스 알부민 및 래트 혈청 알부민), 소 혈청 알부민, 말 혈청 알부민, 당나귀 혈청 알부민, 토끼 혈청 알부민, 염소 혈청 알부민, 양 혈청 알부민, 개 혈청 알부민, 닭 혈청 알부민 및 돼지 혈청 알부민이다.

[0448] 일부 실시양태에서, 알부민, 또는 그의 변이체 또는 단편은 서열식별번호: 42에 제시된 바와 같은 야생형 HSA의 서열과 적어도 50%, 예컨대 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적

어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는다.

- [0450] 일부 실시양태에서, 알부민 변이체에서의 변경, 예를 들어, 치환, 삽입, 또는 결실의 수는 상응하는 야생형 알부민 (예를 들어, HSA)에 비해 1-20, 예를 들어, 1-10 및 1-5, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 변경이다.
- [0451] 일부 실시양태에서, 알부민의 단편, 또는 그의 변이체의 단편은 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합하다. 예시적인 알부민 단편은 W0 2011/124718에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 알부민의 단편 (예를 들어, HSA의 단편)은 적어도 20개 아미노산의 길이, 예컨대 적어도 40개 아미노산, 적어도 60개 아미노산, 적어도 80개 아미노산, 적어도 100개 아미노산, 적어도 150개 아미노산, 적어도 200개 아미노산, 적어도 300개 아미노산, 적어도 400개 아미노산, 또는 적어도 500개 아미노산의 길이이다.
- [0452] 일부 실시양태에서, 알부민 단편은 알부민의 적어도 하나의 전체 서브-도메인을 포함할 수 있다. HSA의 도메인은 재조합 단백질로서 발견되었으며 (Dockal et al., *JBC* 1999;274:9303-10), 여기서 도메인 I은 HSA (서열식별번호: 42)의 아미노산 1-197 (서열식별번호: 116)로 이루어진 것으로 정의되었고, 도메인 II는 아미노산 189-385 (서열식별번호: 117)로 이루어진 것으로 정의되었고, 도메인 III은 아미노산 381-585 (서열식별번호: 118)로 이루어진 것으로 정의되었다. 도메인의 부분적인 중첩은 도메인 I 및 II 사이에, 및 도메인 II 및 III 사이에 존재하는 연장된 α -나선 구조 (h10-h1)를 고려하여 일어난다 (Peters, 1996, op. cit, Table 2-4). HSA는 또한 6개의 서브-도메인 (서브-도메인 IA, IB, NA, NB, INA 및 NIB)을 포함한다. 서브-도메인 IA는 서열식별번호: 42의 아미노산 6-105를 포함하고, 서브-도메인 IB는 아미노산 120-177을 포함하고, 서브-도메인 NA는 아미노산 200-291을 포함하고, 서브-도메인 NB는 아미노산 316-369를 포함하고, 서브-도메인 INA는 아미노산 392-491을 포함하고, 서브-도메인 NIB는 아미노산 512-583을 포함한다.
- [0453] 일부 실시양태에서, 단편은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 도메인 또는 서브-도메인의 전체 또는 일부, 또는 그러한 도메인 및/또는 서브-도메인의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민 단편은 알부민의 또는 알부민, 또는 그의 변이체 또는 단편의 도메인의 적어도 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99%를 포함한다.
- [0454] **B. Fc 도메인**
- [0455] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 링커는 Fc 도메인이다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 상기 기재된 효능제 또는 길항제 항체의 구성성분이며, 따라서 별개의 Fc 도메인은 필요하지 않다.
- [0456] 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 서열식별번호: 115에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 항원에 결합하는 가변 영역을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 항원에 결합하는 가변 영역을 함유한다. 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질에 적합한 Fc 도메인은 다수의 상이한 공급원으로부터 획득될 수 있다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 인간 IgG1 불변 영역으로부터의 것이다. 인간 IgG1의 Fc 도메인은 서열식별번호: 115에 제시된다. 그러나, Fc 도메인은, 예를 들어, 설치류 (예를 들어 마우스, 래트, 토끼, 기니 피그) 또는 비-인간 영장류 (예를 들어 침팬지, 마카크) 종을 비롯한 또 다른 포유동물 종의 이뮤노글로불린으로부터 유래될 수 있음이 이해된다. 더욱이, Fc 도메인 또는 그의 부분은 IgM, IgG, IgD, IgA, 및 IgE를 비롯한 임의의 이뮤노글로불린 부류, 및 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 비롯한 임의의 이뮤노글로불린 이소타입으로부터 유래될 수 있다.
- [0457] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 돌연변이체 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 돌연변이체, IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 힌지, CH2, 및/또는 CH3 도메인에 1개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 D265A 돌연변이를 포함한다.
- [0458] 다양한 Fc 도메인 유전자 서열 (예를 들어, 마우스 및 인간 불변 영역 유전자 서열)은 공개적으로 접근가능한 기탁물의 형태로 이용가능하다. 특정한 이펙터 기능을 결여하고/거나 면역원성을 감소시키는 특정한 변형을 갖는 Fc 도메인 서열을 포함하는 불변 영역 도메인이 선택될 수 있다. 항체 및 항체-코딩 유전자의 많은 서열은 공개되었으며, 적합한 Fc 도메인 서열 (예를 들어 힌지, CH2, 및/또는 CH3 서열, 또는 그의 부분)은 관련 기술 분야에 인식된 기법을 사용하여 이들 서열로부터 유래될 수 있다. 상기 방법 중 임의의 것을 사용하여 획득된 유전 물질은 그 후 변경되거나 합성되어 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 폴리펩티드를 획득할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 범위는 불변 영역 DNA 서열의 대립유전자, 변이체 및 돌연변이를 포괄함이 인정될 것이다.

- [0459] Fc 도메인 서열은, 예를 들어, 폴리머라제 연쇄 반응 및 관심의 도메인을 증폭시키기 위해 선택된 프라이머를 사용하여 클로닝될 수 있다. 항체로부터 Fc 도메인 서열을 클로닝하기 위해, mRNA는 하이브리도마, 비장, 또는 림프 세포로부터 단리되고, DNA로 역전사되고, 항체 유전자는 PCR에 의해 증폭될 수 있다. PCR 증폭 방법은 미국 특허 번호 4,683,195; 4,683,202; 4,800,159; 4,965,188에; 및 예를 들어, 문헌 ["PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications" Innis et al. eds., Academic Press, San Diego, Calif. (1990)]; [Ho et al. 1989. Gene 77:51]; [Horton et al. 1993. Methods Enzymol. 217:270]에 상세하게 기재되어 있다. PCR은 컨센서스 불변 영역 프라이머에 의해 또는 공개된 중쇄 및 경쇄 DNA 및 아미노산 서열에 기반한 보다 특이적인 프라이머에 의해 개시될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, PCR은 또한 항체 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 DNA 클론을 단리하는데 사용될 수 있다. 이 경우, 라이브러리는 컨센서스 프라이머 또는 보다 큰 상동성 프로브, 예컨대 마우스 불변 영역 프로브에 의해 스크리닝될 수 있다. 항체 유전자의 증폭에 적합한 다수의 프라이머 세트는 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 정제된 항체의 N-말단 서열에 기반한 5' 프라이머 (Benhar and Pastan. 1994. Protein Engineering 7: 1509); cDNA 단부의 급속 증폭 (Ruberti, F. et al. 1994. J. Immunol. Methods 173:33); 항체 리더 서열 (Larrick et al. Biochem Biophys Res Commun 1989; 160: 1250). 항체 서열의 클로닝은 1995년 1월 25일에 출원된 뉴먼(Newman) 등의 미국 특허 번호 5,658,570에 추가로 기재되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.
- [0460] 일부 실시양태에서, 개시된 면역조정성 융합 단백질은 1개 이상의 Fc 도메인 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과)의 Fc 도메인)을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 상이한 유형의 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질에 존재하는 적어도 1개의 Fc 도메인은 힌지 도메인 또는 그의 부분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 적어도 1개의 CH2 도메인 또는 그의 부분을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 적어도 1개의 CH3 도메인 또는 그의 부분을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 적어도 1개의 힌지 도메인 또는 그의 부분 및 적어도 1개의 CH2 도메인 또는 그의 부분 (예를 들어, 힌지-CH2 배향으로)을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 적어도 1개의 CH2 도메인 또는 그의 부분 및 적어도 1개의 CH3 도메인 또는 그의 부분 (예를 들어, CH2-CH3 배향으로)을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 예를 들어 힌지-CH2-CH3, 힌지-CH3-CH2, 또는 CH2-CH3-힌지 배향으로의 적어도 1개의 힌지 도메인 또는 그의 부분, 적어도 1개의 CH2 도메인 또는 그의 부분, 및 적어도 1개의 CH3 도메인 또는 그의 부분을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다.
- [0461] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 1개 이상의 이뮤노글로불린 중쇄로부터 유래된 적어도 1개의 완전한 Fc 영역 (예를 들어, 힌지, CH2, 및 CH3 도메인을 포함하는 Fc 도메인, 그러나 이들은 동일한 항체로부터 유래될 필요는 없음)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 1개 이상의 이뮤노글로불린 중쇄로부터 유래된 적어도 2개의 완전한 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 완전한 Fc 도메인은 인간 IgG 이뮤노글로불린 중쇄 (예를 들어, 인간 IgG1)로부터 유래된다.
- [0462] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 완전한 CH3 도메인을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 완전한 CH2 도메인을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 적어도 CH3 도메인, 및 힌지 영역, 및 CH2 도메인 중 적어도 하나를 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 힌지 및 CH3 도메인을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 힌지, CH2, 및 CH3 도메인을 포함하는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 인간 IgG 이뮤노글로불린 중쇄 (예를 들어, 인간 IgG1)로부터 유래된다.
- [0463] 면역조정성 융합 단백질의 Fc 도메인을 구성하는 불변 영역 도메인 또는 그의 부분은 상이한 이뮤노글로불린 분자로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 폴리펩티드는 IgG1 분자로부터 유래된 CH2 도메인 또는 그의 부분 및 IgG3 분자로부터 유래된 CH3 영역 또는 그의 부분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 부분적으로 IgG1 분자로부터, 및 부분적으로 IgG3 분자로부터 유래된 힌지 도메인을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 본원에 제시된 바와 같이, Fc 도메인은 그것이 천연 발생 항체 분자로부터 아미노산 서열에 있어서 다양하도록 변경될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.
- [0464] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 완전한 Fc 영역의 1개 이상의 불변 영역 도메인을 결여하며, 즉,

이들은 부분적으로 또는 전체적으로 결실된다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 전체 CH2 도메인을 결여한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 IgG1 인간 불변 영역 도메인을 코딩하는 벡터 (예를 들어, 아이덱 파마슈티칼스(IDEC Pharmaceuticals), 샌 디에고)로부터 유래된 CH2 도메인-결실된 Fc 영역을 포함한다 (예를 들어, WO02/060955A2 및 WO02/096948A2 참조). 이 예시적인 벡터는 CH2 도메인을 결실하도록 조작되며, 도메인-결실된 IgG1 불변 영역을 발현하는 합성 벡터를 제공한다. 이들 예시적인 구축물은 바람직하게는 결합 CH3 도메인을 각각의 Fc 도메인의 힌지 영역에 직접적으로 융합시키도록 조작됨이 주목될 것이다.

[0465] 다른 구축물에서, 1개 이상의 구성요소 Fc 도메인 사이에 펩티드 스페이서를 제공하는 것이 요망될 수 있다. 예를 들어, 펩티드 스페이서는 힌지 영역 및 CH2 도메인 사이에 및/또는 CH2 및 CH3 도메인 사이에 정치될 수 있다. 예를 들어, CH2 도메인은 결실되었고, 나머지 CH3 도메인 (합성 또는 비합성)은 1-20, 1-10, 또는 1-5개 아미노산 펩티드 스페이서로 힌지 영역에 연결된 혼화성 구축물이 발현될 수 있다. 이러한 펩티드 스페이서는, 예를 들어, 불변 영역 도메인의 조절 요소가 자유롭게 및 접근가능하게 남아 있거나, 힌지 영역이 유연성 있게 남아 있는 것을 보장하도록 첨가될 수 있다. 바람직하게는, 본 개시내용에 사용되는 혼화성의 임의의 링커 펩티드는 상대적으로 비-면역원성이고, Fc의 적절한 폴딩을 방지하지 않을 것이다.

[0466] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질에서 채용되는 Fc 도메인은, 예를 들어, 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 부가, 결실, 또는 치환)에 의해 변경되거나 변형된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "Fc 도메인 변이체"는 Fc 도메인이 유래되는 야생형 Fc에 비해, 적어도 1개의 아미노산 변형, 예컨대 아미노산 치환을 갖는 Fc 도메인을 지칭한다. 예를 들어, Fc 도메인이 인간 IgG1 항체로부터 유래된 것에서, 변이체는 인간 IgG1 Fc 영역의 상응하는 위치에 야생형 아미노산에 비해 적어도 1개의 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 치환)를 포함한다.

[0467] 특정 실시양태에서, Fc 변이체는 힌지 도메인 또는 그의 부분에 위치한 아미노산 위치에 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 변이체는 CH2 도메인 또는 그의 부분에 위치한 아미노산 위치에 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 변이체는 CH3 도메인 또는 그의 부분에 위치한 아미노산 위치에 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 변이체는 CH4 도메인 또는 그의 부분에 위치한 아미노산 위치에 치환을 포함한다.

[0468] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 1개 초과인 아미노산 치환을 포함하는 Fc 변이체를 포함한다. 면역조정성 융합 단백질은 Fc 도메인에 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과인 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 아미노산 치환은 적어도 1개 아미노산 위치 이상, 예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 아미노산 위치 이상의 간격에 의해 서로로부터 공간적으로 위치된다. 보다 바람직하게는, 조작된 아미노산은 적어도 5, 10, 15, 20, 또는 25개 아미노산 위치 또는 그 초과인 간격에 의해 서로로부터 멀리 공간적으로 위치된다.

[0469] 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 CH2 도메인의 시작부에 서열 LLGGP를 비롯한, 아미노산 234-238 사이의 영역에 변화를 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 변이체는 Fc 매개된 이펙터 기능, 특히 ADCC를 변경시키고/거나, Fc 수용체의 결합 결합력을 감소시킨다. 일부 측면에서, 위치, 예컨대 K322 또는 P331에서의 CH2-CH3 연결부에 보다 가까운 서열 변화는 보체 매개된 세포독성을 제거하고/거나, FcR 결합에 대한 결합력을 변경시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 잔기 P238 및 P331에 예를 들어, 이들 위치에서의 야생형 프롤린을 세린으로 변화시키는 변화를 혼입한다. 일부 실시양태에서, 이들 잔기에서 CCC, SCC, SSC, SCS, 또는 SSS를 코딩하는 3개의 힌지 시스테인 중 1개 이상에서의 힌지 영역에서의 변경은 또한 예를 들어, 폴딩된 단백질을 탈안정화시킬 수 있는 비쌍형성된 시스테인의 제거에 의해 FcR 결합 및 분자 동질성에 영향을 미칠 수 있다.

[0470] Fc 감마 수용체 및 Fc 감마 수용체 서브타입에의 결합을 감소시키는 Fc 도메인에서의 다른 아미노산 돌연변이가 고려된다. 예를 들어, Fc 영역의 위치 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 322, 324, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 356, 360, 373, 376, 378, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439에서의 돌연변이는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 2004년 5월 18일에 허여된 미국 특허 번호 6,737,056에 기재된 바와 같이 결합을 변경시킬 수 있다. 이 특허는 IgG3에서 Pro331을 Ser로 변화시키는 것이 비돌연변이된 IgG3에 비해 6배 더 낮은 친화도를 발생시켰으며, 이는 Fc 감마 RI 결합에서 Pro331의 수반을 지시함을 보고하였다. 또한, 위치 234, 235, 236, 및 237, 297, 318, 320 및 322에서의 아미노산 변형은 1997년 4월 29일에 허여되고, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 U.S. 5,624,821에 수용체 결합 친화도를 잠재적으로 변경시키는 것으로서 개시되어 있다.

[0471] 사용하기 위해 고려되는 추가의 돌연변이는, 예를 들어, 2006년 10월 19일에 공개되고, 그 전문이 본원에 참조

로 포함되는 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0235208에 기재된 것들을 포함한다. 추가적으로, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0235208에 기재된 돌연변이는 사용을 위해 고려된다. 돌연변이체 L234A/L235A는, 예를 들어, 2003년 6월 12일에 공개되고, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 공개 번호 2003/0108548에 기재되어 있다. 실시양태에서, 기재된 변형은 개별적으로 또는 조합으로 포함된다. 특정 실시양태에서, 돌연변이는 인간 IgG1에서의 D265A이다.

[0472] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은, 예를 들어, 야생형 Fc 영역에 비해 폴리펩티드의 항원-의존성 이펙터 기능, 특히 ADCC 또는 보체 활성화를 변경시키는 아미노산 치환을 포함하는 Fc 변이체를 포함한다. 이러한 면역조정성 융합 단백질은 야생형 폴리펩티드와 비교할 경우 감소된 FcR 감마에의 결합을 나타내며, 따라서, 감소된 이펙터 기능을 매개한다. 감소된 FcR 감마 결합 친화도를 갖는 Fc 변이체는 이펙터 기능을 감소시킬 것으로 예상되며, 이러한 분자는 또한 예를 들어, 표적 세포 파괴가 요망되지 않는, 예를 들어 정상 세포가 표적 분자를 발현할 수 있거나, 폴리펩티드의 만성 투여가 원하지 않는 면역계 활성화를 초래할 수 있는 병태의 치료에 유용하다.

[0473] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 활성화 Fc γ R (예를 들어 Fc γ I, Fc γ IIa, 또는 Fc γ RIIIa)에의 변경된 결합을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 억제성 Fc γ R (예를 들어 Fc γ RIIb)에 대한 변경된 결합 친화도를 나타낸다. FcR 또는 보체 결합 활성을 변경시킨 예시적인 아미노산 치환은 국제 PCT 공개 번호 W005/063815에 개시되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0474] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 융합 단백질의 글리코실화를 변경시키는 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 감소된 글리코실화 (예를 들어, N- 또는 O-연결된 글리코실화)를 발생시키는 돌연변이를 포함하거나, 야생형 Fc 도메인의 변경된 글리코형 (예를 들어, 저 푸코스 또는 푸코스-유리 글리칸)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 글리코실화 모티프, 예를 들어, 아미노산 서열 NXT 또는 NXS를 함유하는 N-연결된 글리코실화 모티프 부근에 또는 내에 아미노산 치환을 갖는다. 글리코실화를 감소시키거나 또는 변경시키는 예시적인 아미노산 치환은 W005/018572 및 US2007/0111281에 개시되어 있으며, 이들의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 용매-노출된 표면에 위치한 조작된 시스테인 잔기 또는 그의 유사체를 갖는 적어도 1개의 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 제2 시스테인 잔기와 디설피드 결합이 실질적으로 없는 적어도 1개의 조작된 유리 시스테인 잔기 또는 그의 유사체를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 상기 조작된 시스테인 잔기 또는 그의 유사체 중 임의의 것은 이어서 관련 기술분야에 인식된 기법을 사용하여 기능적 도메인에 접합될 (예를 들어, 티올-반응성 이중이관능성 링커로 접합될) 수 있다.

[0475] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 본원에 기재된 Fc 도메인으로부터 독립적으로 선택된 그의 구성요소 Fc 도메인 중 2개 이상을 갖는 유전적으로 융합된 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 동일하다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인 중 적어도 2개는 상이하다. 예를 들어, Fc 도메인은 동일한 수의 아미노산 잔기를 포함하거나, 이들은 길이에 있어서 1개 이상의 아미노산 잔기만큼 (예를 들어, 약 5개 아미노산 잔기 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5개 아미노산 잔기), 약 10개 잔기, 약 15개 잔기, 약 20개 잔기, 약 30개 잔기, 약 40개 잔기, 또는 약 50개 잔기만큼) 상이할 수 있다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 서열에 있어서 1개 이상의 아미노산 위치에서 상이하다. 예를 들어, Fc 도메인 중 적어도 2개는 약 5개 아미노산 위치 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5개 아미노산 위치), 약 10개 위치, 약 15개 위치, 약 20개 위치, 약 30개 위치, 약 40개 위치, 또는 약 50개 위치)에서 상이할 수 있다.

[0476] C. 추가의 링커

[0477] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 링커는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 도메인이다. PEG는 시판되거나, 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 따라 에틸렌 글리콜의 개환 중합에 의해 제조될 수 있는 널리 공지된 수용성 중합체이다 (Sandler and Karo, Polymer Synthesis, Academic Press, New York, Vol. 3, pages 138-161). 용어 "PEG"는 임의의 폴리에틸렌 글리콜 분자를 포괄하기 위해 폭넓게 사용되며, 화학식: $X-O(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$ (상기 식에서, n은 20 내지 2300이고, X는 H 또는 말단 변형, 예를 들어, C₁₋₄ 알킬임)에 의해 나타내어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 PEG는 히드록시 또는 메톡시를 갖는 1개의 단부 상에서 종결하며, 즉, X는 H 또는 CH₃ ("메톡시 PEG")이다. PEG는 결합 반응에 필요한 추가의 화학기를 함유할 수 있으며; 이는 분자의 화학적 합성으로부터 초래되거나; 분자의 일부의 최적 거리를 위한 스페이서이다. 또한, 이러한 PEG는 함께 연결된 1개 이상의 PEG 측쇄로 이루어

어질 수 있다. 1개 초과 PEG 쇄를 갖는 PEG는 다중아암 또는 분지형 PEG로 지칭된다. 분지형 PEG는, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥시드를 글리세롤, 펜타에리트리톨, 및 소르비톨을 비롯한 다양한 폴리올에 첨가함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 4-아암 분지형 PEG는 펜타에리트리톨 및 에틸렌 옥시드로부터 제조될 수 있다. 분지형 PEG는, 예를 들어, EP- A 0 473 084 및 US5,932,462에 기재되어 있으며, 이들 둘 다는 본원에 참조로 포함된다. PEG의 한 형태는 리신의 1차 아미노기를 통해 연결된 2개의 PEG 측쇄 (PEG2)를 포함한다 (Monfardini et al., Bioconjugate Chem 1995;6:62-9).

[0478] 특정 실시양태에서, PEG는 면역조정성 융합 단백질의 도메인 (예를 들어, 면역조정성 도메인 및 콜라겐-결합 도메인)의 N- 또는 C-말단에서 시스테인 모이어티에 접합된다. PEG 모이어티는 또한 아민에의 접합에 의해서를 비롯한 다른 화학에 의해 부착될 수 있다. 펩티드 또는 단백질에의 PEG 접합은 일반적으로 PEG의 활성화 및 활성화된 PEG-중간체의 직접적으로 표적 단백질/펩티드에의 또는 링커에의 커플링을 수반하며, 이는 이어서 활성화되고, 표적 단백질/펩티드에 커플링된다 (문헌 [Abuchowski et al., JBC 1977;252:3571 and JBC 1977;252:3582], 및 [Harris et al., in: Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications; (J. M. Harris ed.) Plenum Press: New York, 1992; Chap. 21 and 22] 참조). 예를 들어, 약 1,000 달톤 (Da) 내지 100,000 Da (n은 20 내지 2300임)의 PEG의 다양한 분자 질량 형태가 선택될 수 있다. PEG에서 반복 단위 "n"의 수는 달톤으로 기재된 분자 질량에 대해 근사된다.

[0479] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 예를 들어, 적어도 PEG 없는 면역조정성 융합 단백질의 분자 질량에 기반하여, PEG에 대한 적합한 분자 질량을 선택할 수 있다.

[0480] 특정 실시양태에서, PEG 분자는 활성화되어 도메인 상의 아미노기와, 예컨대 리신과 반응할 수 있다 (Bencham C. O. et al., Anal. Biochem., 131, 25 (1983); Veronese, F. M. et al., Appl. Biochem., 11, 141 (1985); Zalipsky, S. et al., Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems, adrs 9-110 ACS Symposium Series 469 (1999); Zalipsky, S. et al., Europ. Polym. J., 19, 1177-1183 (1983); Delgado, C. et al., Biotechnology and Applied Biochemistry, 12, 119-128 (1990)).

[0481] 특정 실시양태에서, PEG의 카르보네이트 에스테르는 PEG를 접합시키는데 사용된다. N,N'-디숙신이미딜카르보네이트 (DSC)는 PEG와의 반응에 사용되어 활성화 혼합된 PEG-숙신이미딜 카르보네이트를 형성할 수 있고, 이는 이어서 링커의 친핵성 기 또는 IL-2의 아미노기와 반응할 수 있다 (미국 특허 번호 5,281,698 및 미국 특허 번호 5,932,462 참조). 유사한 유형의 반응에서, 1,1'- (디벤조트리아졸릴)카르보네이트 및 디-(2-피리딜)카르보네이트는 PEG와 반응하여 각각 PEG-벤조트리아졸릴 및 PEG-피리딜 혼합된 카르보네이트를 형성할 수 있다 (미국 특허 번호 5,382,657). 폐길화는 관련 기술분야의 상태의 방법에 따라, 예를 들어, IL-2와 친전자적으로 활성화된 PEG의 반응에 의해 수행될 수 있다 (쉬어워터 코퍼레이션 (Shearwater Corp.), 미국, www.shearwatercorp.com). 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 바람직한 PEG 시약은, 예를 들어, N-히드록시숙신이미딜 프로피오네이트 (PEG-SPA), 부타노에이트 (PEG-SBA), PEG-숙신이미딜 프로피오네이트 또는 분지형 N-히드록시숙신이미드, 예컨대 mPEG2-NHS이다 (Monfardini, C. et al., Bioconjugate Chem. 6 (1995) 62-69).

[0482] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 링커는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US 7,176,278 및 US 8,158,579에 개시된 바와 같이 트랜스페린이다.

[0483] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 링커는 혈청 이뮤노글로불린 결합 단백질, 예컨대 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US2007/0178082에 개시된 것들이다.

[0484] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 링커는 글로불린, 예컨대 티록신-결합 글로불린, a2 마크로글로불린, 또는 합토글로불린이다.

[0485] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 링커는 피브로넥틴 (Fn)-기반 스캐폴드 도메인 단백질을, 예컨대 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US2012/0094909에 개시된 것들이다. 피브로넥틴-기반 스캐폴드 도메인 단백질을 제조하는 방법은 또한 US2012/0094909에 개시되어 있다. Fn3-기반 연장된-PK 기의 비-제한적 예는 Fn3(HSA)이다.

[0486] D. 다른 링커

[0487] 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 링커, 예를 들어, gly-ser 링커를 통해 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 도메인은 링커 (예를 들어, 혈청 알부민)를 통해 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되며, 여기서 링커는 추가의 링커 (예를 들어 gly-ser 링커)를 통해 콜라겐-결합

도메인 및 면역조절성 도메인에 연결된다. 콜라겐-결합 도메인 및 면역조절성 도메인을 융합시키기에, 또는 콜라겐-결합 도메인, 면역조절성 도메인, 및 링커 (예를 들어, 혈청 알부민)를 융합시키기에 적합한 링커는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, US2010/0210511 US2010/0179094, 및 US2012/0094909에 개시되어 있으며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 링커는 gly-ser 폴리펩티드 링커, 글리신-프롤린 폴리펩티드 링커, 및 프롤린-알라닌 폴리펩티드 링커를 포함한다. 특정 실시양태에서, 링커는 gly-ser 폴리펩티드 링커, 즉, 글리신 및 세린 잔기로 이루어진 펩티드이다.

[0488] 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 Ser(Gly₄Ser)_n을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이다. 특정 실시양태에서, n=2이다. 특정 실시양태에서, n=3, 즉, Ser(Gly₄Ser)₃이다. 특정 실시양태에서, n=4, 즉, Ser(Gly₄Ser)₄이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서, n=6이다. 특정 실시양태에서, n=7이다. 특정 실시양태에서, n=8이다. 특정 실시양태에서, n=9이다. 특정 실시양태에서, n=10이다. 또 다른 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 Ser(Gly₄Ser)_n을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이다. 특정 실시양태에서, n=2이다. 특정 실시양태에서, n=3이다. 특정 실시양태에서, n=4이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서, n=6이다. 또 다른 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 (Gly₄Ser)_n을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이다. 특정 실시양태에서, n=2이다. 특정 실시양태에서, n=3이다. 특정 실시양태에서, n=4이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서, n=6이다. 또 다른 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 (Gly₃Ser)_n을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이다. 특정 실시양태에서, n=2이다. 특정 실시양태에서, n=3이다. 특정 실시양태에서, n=4이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서, n=6이다.

[0489] 면역조절성 융합 단백질에 사용하기에 적합한 다른 링커, 예를 들어, US 5,525,491에 개시된 세린-풍부 링커, 문헌 [Arai et al., *Protein Eng* 2001;14:529-32]에 개시된 나선 형성 펩티드 링커 (예를 들어, A(EAAAK)_nA (n=2-5)), 및 문헌 [Chen et al., *Mol Pharm* 2011;8:457-65]에 개시된 안정한 링커, 즉, 디펩티드 링커 LE, 트로폰-민감성 디설파이드 시클로펩티드 링커, 및 알파-나선 형성 링커 LEA(EAAAK)₄LEA(EAAAK)₄LE (서열식별번호: 119)는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0490] 다른 예시적인 링커는 GS 링커 (즉, (GS)_n), GGSG 링커 (즉, (GGSG)_n), GSAT 링커, SEG 링커, 및 GGS 링커 (즉, (GGSGGS)_n)를 포함하며, 상기 식에서 n은 양의 정수 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5)이다. 하이브리드 뉴클레아제-알부민 분자에 사용하기 위한 다른 적합한 링커는 공개적으로 이용가능한 데이터베이스, 예컨대 링커 데이터베이스 (ibi.vu.nl/programs/linkerdbwww)를 사용하여 발견될 수 있다. 링커 데이터베이스는 신규한 융합 단백질에서 잠재적 링커로서 기능하는 다중-기능적 효소에서의 도메인간 링커의 데이터베이스이다 (예를 들어, 문헌 [George et al., *Protein Engineering* 2002;15:871-9] 참조).

[0491] 이들 예시적인 폴리펩티드 링커의 변이체 형태는 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실이 폴리펩티드 링커 내로 도입되도록, 1개 이상의 뉴클레오티드 치환, 부가 또는 결실을 폴리펩티드 링커를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 내로 도입함으로써 생성될 수 있음이 이해될 것이다. 돌연변이는 표준 기법, 예컨대 부위-지정된 돌연변이 유발 및 PCR-매개된 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있다.

[0492] 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 적어도 1개 아미노산의 길이이며, 다양한 길이의 것일 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 1개 내지 약 50개 아미노산의 길이이다. 이 맥락에서 사용된 바와 같은 용어 "약"은 +/- 2개의 아미노산 잔기를 지시한다. 링커 길이는 양의 정수여야 하기 때문에, 약 1개 내지 약 50개 아미노산의 길이의 길이는 1 내지 48-52개 아미노산의 길이의 길이를 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 10-20개 아미노산의 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 15개 내지 약 50개 아미노산의 길이이다.

[0493] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 20개 내지 약 45개 아미노산의 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 15개 내지 약 25개 아미노산의 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61개 또는 그 초과 아미노산의 길이이다.

[0494] 폴리펩티드 링커는 관련 기술분야에 공지된 기법을 사용하여 폴리펩티드 서열 내로 도입될 수 있다. 변형은

DNA 서열 분석에 의해 확인될 수 있다. 플라스미드 DNA는 생산되는 폴리펩티드의 안정한 생산을 위해 숙주 세포를 형질전환시키는데 사용될 수 있다.

[0495] **IV. 예시적인 면역조정성 융합 단백질**

[0496] 본 개시내용은 면역조정성 도메인 및 콜라겐-결합 도메인, 임의로 링커를 포함하며, 여기서 면역조정성 도메인은 링커로 또는 링커 없이 콜라겐-결합 도메인에 작동가능하게 연결되는 것인 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 본 개시내용의 면역조정성 융합 단백질은 모듈형이며, 다양한 개별적 도메인을 혼입하도록 구성될 수 있다.

[0497] **A. IL-2 융합 단백질**

[0498] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 IL-2 및 루미칸을 포함하며, 여기서 IL-2는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 알부민으로 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0499] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 1에 제시된 인간 IL-2 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 1에 제시된 인간 IL-2 서열을 포함한다.

[0500] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 IL-2 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 IL-2는 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 알부민으로 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0501] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 1에 제시된 인간 IL-2 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 1에 제시된 인간 IL-2 서열을 포함한다.

[0502] **B. IL-12 융합 단백질**

[0503] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 IL-12 및 루미칸을 포함하며, 여기서 IL-12는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 알부민으로 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0504] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3에 제시된 인간 IL-12 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3에 제시된 인간 IL-12 서열을 포함한다.

[0505] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 IL-12 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 IL-12는 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 알부민으로 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0506] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3에 제시된 인간 IL-12 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3에 제시된 인간 IL-12 서열을 포함한다.

[0507] **C. CCL-3 융합 단백질**

[0508] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 CCL-3 및 루미칸을 포함하며, 여기서 CCL-3은 루미칸에 작동가능

하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-3은 알부민으로 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-3은 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-3은 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0509] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 41에 제시된 인간 CCL-3 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 41에 제시된 인간 CCL-3 서열을 포함한다.

[0510] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 CCL-3 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 CCL-3은 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-3은 알부민으로 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-3은 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-3은 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0511] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 41에 제시된 인간 CCL-3 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 41에 제시된 인간 CCL-3 서열을 포함한다.

[0512] **D. CCL-4 융합 단백질**

[0513] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 CCL-4 및 루미칸을 포함하며, 여기서 CCL-4는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-4는 알부민으로 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-4는 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-4는 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0514] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 33에 제시된 인간 CCL-4 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 33에 제시된 인간 CCL-4 서열을 포함한다.

[0515] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 CCL-4 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 CCL-4는 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-4는 알부민으로 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-4는 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-4는 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0516] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 33에 제시된 인간 CCL-4 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 33에 제시된 인간 CCL-4 서열을 포함한다.

[0517] **E. CCL-5 융합 단백질**

[0518] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 CCL-5 및 루미칸을 포함하며, 여기서 CCL-5는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-5는 알부민으로 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-5는 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-5는 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0519] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 39에 제시된 인간 CCL-5 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 39에 제시된 인간 CCL-5 서열을 포함한다.

[0520] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 CCL-5 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 CCL-5는 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-5는 알부민으로 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-5는 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, CCL-5는 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

- [0521] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 39에 제시된 인간 CCL-5 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 39에 제시된 인간 CCL-5 서열을 포함한다.
- [0522] **F. 에오탁신 융합 단백질**
- [0523] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 에오탁신 및 루미칸을 포함하며, 여기서 에오탁신은 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 에오탁신은 알부민으로 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 에오탁신은 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 에오탁신은 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0524] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 38에 제시된 인간 에오탁신 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 107에 제시된 인간 루미칸 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 38에 제시된 인간 에오탁신 서열을 포함한다.
- [0525] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 에오탁신 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 에오탁신은 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 에오탁신은 알부민으로 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 에오탁신은 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 에오탁신은 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0526] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 38에 제시된 인간 에오탁신 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 서열식별번호: 42 및 서열식별번호: 43으로부터 선택된 인간 혈청 알부민 서열로 서열식별번호: 98에 제시된 인간 LAIR-1 서열에 작동가능하게 연결된 서열식별번호: 38에 제시된 인간 에오탁신 서열을 포함한다.
- [0527] **G. 항체 융합 단백질**
- [0528] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 항-CD3 항체 및 루미칸을 포함하며, 여기서 항-CD3 항체는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-CD3 항체는 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-CD3 항체는 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0529] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 항-CD3 항체 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 항-CD3 항체는 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-CD3 항체는 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-CD3 항체는 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0530] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 항-4-1-BB 항체 및 루미칸을 포함하며, 여기서 항-4-1-BB 항체는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-4-1-BB 항체는 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-4-1-BB 항체는 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0531] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 항-4-1-BB 항체 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 항-4-1-BB 항체는 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-4-1-BB 항체는 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-4-1-BB 항체는 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0532] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 항-CD40 항체 및 루미칸을 포함하며, 여기서 항-CD40 항체는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-CD40 항체는 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-CD40 항체는 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0533] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 항-CD40 항체 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 항-CD40 항체는 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-CD40 항체는 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-CD40 항체는 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0534] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 항-OX40 항체 및 루미칸을 포함하며, 여기서 항-OX40 항체는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 루미칸의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 루미칸의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0535] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 항-OX40 항체 및 LAIR-1을 포함하며, 여기서 항-OX40 항체는 LAIR-1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 LAIR-1의 N-말단에 작동가능하게 연결된다.

다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 LAIR-1의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0536] V. 면역조절성 융합 단백질을 제조하는 방법

[0537] 일부 측면에서, 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, 콜라겐-결합 도메인, 시토카인, 항체)는 재조합 DNA 기법을 사용하여 형질전환된 숙주 세포에서 제조된다. 그렇게 하기 위해, 펩티드를 코딩하는 재조합 DNA 분자를 제조한다. 이러한 DNA 분자를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 펩티드를 코딩하는 서열은 적합한 제한 효소를 사용하여 DNA로부터 절제될 수 있다. 대안적으로, DNA 분자는 화학적 합성 기법, 예컨대 포스포라미데이트 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 또한, 이들 기법의 조합이 사용될 수 있다.

[0538] 폴리펩티드를 제조하는 방법은 또한 적절한 숙주에서 펩티드를 발현할 수 있는 벡터를 포함한다. 벡터는 적절한 발현 제어 서열에 작동적으로 연결된 펩티드를 코딩하는 DNA 분자를 포함한다. DNA 분자가 벡터 내로 삽입되기 전에 또는 후에, 이 작동적 연결에 영향을 미치는 방법은 널리 공지되어 있다. 발현 제어 서열은 프로모터, 액티베이터, 인핸서, 오퍼레이터, 리보솜 뉴클레아제 도메인, 시작 신호, 정지 신호, 캡 신호, 폴리아데닐화 신호, 및 전사 또는 번역의 제어와 수반되는 다른 신호를 포함한다.

[0539] 그 상에 DNA 분자를 갖는 생성된 벡터는 적절한 숙주를 형질전환시키는데 사용된다. 이 형질전환은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0540] 다수의 이용가능하고 널리 공지된 숙주 세포 중 임의의 것은 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합할 수 있다. 특정한 숙주의 선택은 관련 기술분야에 의해 인식된 다수의 인자에 의존한다. 이들은, 예를 들어, 선택된 발현 벡터와의 혼화성, DNA 분자에 의해 코딩되는 펩티드의 독성, 형질전환의 속도, 펩티드의 회수의 용이성, 발현 특징, 생체-안전성 및 비용을 포함한다. 모든 숙주가 특정한 DNA 서열의 발현에 동등하게 유효할 수 있지는 않다는 이해와 함께 이들 인자의 균형이 발견되어야 한다. 이들 일반적 지침 내에서, 유용한 미생물 숙주는 박테리아 (예컨대 이. 콜라이 종), 효모 (예컨대 사카로미세스(Saccharomyces) 종) 및 다른 진균, 곤충, 식물, 배양 중인 포유동물 (인간을 포함함) 세포, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 숙주를 포함한다.

[0541] 다음으로, 형질전환된 숙주를 배양하고 정제한다. 숙주 세포는 요망되는 화합물이 발현되도록 통상적인 발효 조건 하에서 배양될 수 있다. 이러한 발효 조건은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 마지막으로, 펩티드를 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 배양물로부터 정제한다.

[0542] 화합물은 또한 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 고체 상 합성 기법이 사용될 수 있다. 적합한 기법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 문헌 [Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, pp. 335-61 (Katsoyannis and Panayotis eds.)]; [Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85: 2149]; [Davis et al. (1985), Biochem. Intl. 10: 394-414]; [Stewart and Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis]; 미국 특허 번호 3,941,763; 문헌 [Finn et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2: 105-253]; 및 [Erickson et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2: 257-527]에 기재된 것들을 포함한다. 고체 상 합성은 그것이 소형 펩티드를 제조하는 가장 비용-효과적인 방법이기 때문에 개별적 펩티드를 제조하는 바람직한 기법이다. 유도체화된 펩티드를 함유하거나 비-펩티드 기를 함유하는 화합물은 널리 공지된 유기 화학 기법에 의해 합성될 수 있다.

[0543] 분자 발현/합성의 다른 방법은 일반적으로 관련 기술분야에서 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0544] 상기 기재된 핵산 분자는, 예를 들어, 벡터로 형질도입된 세포에서 그들의 발현을 지정할 수 있는 벡터 내에 함유될 수 있다. 따라서, 폴리펩티드 돌연변이체 외에도, 돌연변이체를 코딩하는 핵산 분자를 함유하는 발현 벡터 및 이들 벡터로 형질감염된 세포는 특정 실시양태 중에 있다.

[0545] 사용하기에 적합한 벡터는 박테리아에서 사용하기 위한 T7-기반 벡터 (예를 들어, 문헌 [Rosenberg et al., Gene 56: 125, 1987] 참조), 포유동물 세포에서 사용하기 위한 pMSXND 발현 벡터 (Lee and Nathans, J. Biol. Chem. 263:3521, 1988), 및 곤충 세포에서 사용하기 위한 바콜로바이러스-유래된 벡터 (예를 들어 미국 캘리포니아주 팔로 알토에 소재하는 클론테크(Clontech)로부터의 발현 벡터 pBacPAKS)를 포함한다. 이러한 벡터에서 관심의 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 삽입물은, 예를 들어, 발현이 추구되는 세포 유형에 기반하여 선택된 프로모터에 작동가능하게 연결될 수 있다. 예를 들어, T7 프로모터는 박테리아에서 사용될 수 있고, 폴리헤드린 프로모터는 곤충 세포에서 사용될 수 있고, 시토크롬C 바콜로바이러스 또는 메탈로티오네인 프로모터는 포유동물 세포에서 사용될 수 있다. 또한, 고등 진핵생물의 경우, 조직-특이적 및 세포 유형- 특이적 프로모터는 폭넓게 이용 가능하다. 이들 프로모터는 신체 내의 주어진 조직 또는 세포 유형에서 핵산 분자의 발현을 지정하는 그들의 능력 때문에 그렇게 명명된다. 통상의 기술자는 핵산의 발현을 지정하는데 사용될 수 있는 다수의 프로모터 및

다른 조절 요소를 잘 알고 있다.

[0546] 삽입된 핵산 분자의 전사를 용이하게 하는 서열 외에도, 벡터는 복제 원점, 및 선택가능한 마커를 코딩하는 다 른 유전자를 함유할 수 있다. 예를 들어, 네오마이신-저항성(neo^r) 유전자는 그것이 발현되는 세포에게 G418 저항성을 부여하며, 따라서 형질감염된 세포의 표현형적 선택을 허용한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 주어진 조절 요소 또는 선택가능한 마커가 특정한 실험적 맥락에서 사용하기에 적합한지 여부를 용이하게 결정 할 수 있다.

[0547] 사용하기에 적합한 바이러스 벡터는, 예를 들어, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노-연관된 벡터, 포 진 바이러스, 시미안 바이러스 40 (SV40), 및 소 유두종 바이러스 벡터를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Gluzman (Ed.), Eukaryotic Viral Vectors, CSH Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.] 참조).

[0548] 폴리펩티드 돌연변이체를 코딩하는 핵산 분자를 함유하고 발현하는 원핵생물 또는 진핵생물 세포는 또한 사용하 기에 적합하다. 세포는 형질감염된 세포, 즉, 핵산 분자, 예를 들어 돌연변이체 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 분자가 재조합 DNA 기법에 의해 도입된 세포이다. 이러한 세포의 자손은 또한 본원에 개시된 방법에 사용하 기에 적합한 것으로 간주된다.

[0549] 발현 시스템의 정확한 구성성분은 중요하지 않다. 예를 들어, 폴리펩티드 돌연변이체는 원핵생물 숙주, 예컨대 박테리아 이. 콜라이에서, 또는 진핵생물 숙주, 예컨대 곤충 세포 (예를 들어, Sf21 세포), 또는 포유동물 세포 (예를 들어, COS 세포, NIH 3T3 세포, 또는 HeLa 세포)에서 생산될 수 있다. 이들 세포는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection) (미국 버지니아주 마나사스)을 비롯한 많은 공급원으로부터 이용가 능하다. 발현 시스템을 선택하는데 있어서, 단지 구성성분이 서로와 혼화성인지만이 중요하다. 통상의 기술자 는 이러한 결정을 할 수 있다. 더욱이, 지침이 발현 시스템을 선택하는데 요구되는 경우, 통상의 기술자는 문 헌 [Ausubel et al. (Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1993)] 및 [Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, 1985 Suppl. 1987)]을 찾아볼 수 있다.

[0550] 발현된 폴리펩티드는 통상적인 생화학 절차를 사용하여 발현 시스템으로부터 정제될 수 있으며, 예를 들어, 본 원에 기재된 바와 같이 치료제로서 사용될 수 있다.

[0551] 제약 조성물 및 투여의 방식

[0552] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 제약상 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제 및/또는 아주반트 를 갖는 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0553] 특정 실시양태에서, 허용되는 제형 물질은 바람직하게는 채용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이다. 특정 실시양태에서, 제형 물질(들)은 s.c. 및/또는 I.V. 투여를 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 제형 물질 (들)은 국소 투여, 예를 들어, 종양내 투여를 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은, 예를 들어, pH, 삼투압, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용해 또는 방출의 속도, 조성물의 흡착 또는 침투를 변형시키거나, 유지하거나 보존하기 위한 제형 물질을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 적합한 제 형 물질은 아미노산 (예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신); 항미생물제; 항산화제 (예컨 대 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제 (예컨대 보레이트, 비카르보네이트, 트리스 (Tris)-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 다른 유기산); 벌크화제 (예컨대 만니톨 또는 글리신); 킬레이트화제 (예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 착화제 (예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트 린 또는 히드록시프로필-베타- 시클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 다른 탄수화물 (예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질 (예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체 (예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온 (예컨대 나트륨); 보존제 (예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알콜, 메틸파라벤, 프로 필파라벤, 클로로헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매 (예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸 렌 글리콜); 당 알콜 (예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁화제; 계면활성제 또는 습윤화제 (예컨대 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사팔); 안정성 증진제 (예컨대 수크로스 또는 소르비톨); 긴장성 증진제 (예컨대 알칼 리 금속 할라이드, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 제약 아주반트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995)). 특정 실시양태에서, 제형은 PBS; 20 mM NaOAC, pH 5.2, 50 mM NaCl; 및/또는 10 mM NaOAC, pH 5.2, 9% 수크로스를 포함한다. 특정 실시양태에서, 최

적 제약 조성물은, 예를 들어, 의도된 투여의 경로, 전달 형식 및 요망되는 투여량에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, [Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 문헌]을 참조한다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물은 면역조정성 융합 단백질의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출의 속도 및 생체내 청소의 속도에 영향을 미칠 수 있다.

[0554] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 제형은 대상체에게 투여되는 경우 4℃ 내지 37℃이다.

[0555] 특정 실시양태에서, 제약 조성물 중의 주요한 비히클 또는 담체는 성질상 수성 또는 비-수성 중 어느 하나일 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 적합한 비히클 또는 담체는 가능하게는 비경구 투여를 위한 조성물에 통상적인 다른 물질로 보충된 주사용수, 생리 염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있다. 특정 실시양태에서, 염수는 등장성 포스페이트-완충된 염수를 포함한다. 특정 실시양태에서, 중성 완충된 염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 염수는 추가의 예시적인 비히클이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 pH 7.0-8.5의 트리스 완충제, 또는 약 pH 4.0-5.5의 아세테이트 완충제를 포함하며, 이는 따라서 소르비톨 또는 적합한 대체물을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 조성물은 요망되는 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물을 동결건조된 케이크 또는 수용액의 형태의 임의적 제형 작용제 ([Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 문헌])와 혼합함으로써 저장용으로 제조된다. 또한, 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 조성물은 적절한 부형제, 예컨대 수크로스를 사용하여 동결건조물로서 제형화된다.

[0556] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 비경구 전달을 위해 선택된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 흡입을 위해 또는 소화관을 통한, 예컨대 경구로의 전달을 위해 선택된다. 이러한 제약상 허용되는 조성물의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0557] 특정 실시양태에서, 제형 구성성분은 투여의 부위에 허용되는 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 완충제는 조성물을 생리학적 pH에서 또는 약간 더 낮은 pH에서, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내에서 유지하는데 사용된다.

[0558] 특정 실시양태에서, 비경구 투여가 고려되는 경우, 치료 조성물은 제약상 허용되는 비히클 중에 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 피로겐-무함유, 비경구로 허용되는 수용액의 형태이다. 특정 실시양태에서, 비경구 주사용 비히클은 면역조정성 융합 단백질이 적절하게 보존된 멸균, 등장성 용액으로서 제형화되는 멸균 증류수이다. 특정 실시양태에서, 제조는 생성물의 제어된 또는 지속 방출을 제공할 수 있고, 그 후 데포 주사를 통해 전달될 수 있는, 작용제, 예컨대 주사가 가능한 미소구, 생체-침식성 입자, 중합체성 화합물 (예컨대 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜을 갖는 요망되는 분자의 제형을 수반할 수 있다. 특정 실시양태에서, 히알루론산은 또한 사용될 수 있으며, 순환에서 지속되는 기간을 촉진시키는 효과를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 삼입가능한 약물 전달 장치는 요망되는 분자를 도입하는데 사용될 수 있다.

[0559] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 흡입용으로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 흡입용 건조 분말로서 제형화된다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 흡입 용액은 에어로졸 전달용 추진제로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 용액은 분무될 수 있다. 폐 투여는 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기재하는 PCT 출원 번호 PCT/US94/001875에 추가로 기재되어 있다.

[0560] 특정 실시양태에서, 제형은 경구로 투여되는 것이 고려된다. 특정 실시양태에서, 이 방식으로 투여되는 면역조정성 융합 단백질은 고체 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐의 배합에 통상적으로 사용되는 담체로 또는 없이 제형화된다. 특정 실시양태에서, 캡슐은 생체이용률이 최대화되고, 사전-전신 분해가 최소화되는 경우 위장관에 서의 지점에서 제형의 활성 부분을 방출하도록 디자인된다. 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질의 흡수를 용이하게 하는 적어도 1종의 추가의 작용제가 포함된다. 특정 실시양태에서, 희석제, 향미제, 저용점 왁스, 식물성유, 윤활제, 현탁화제, 정제 봉해제, 및 결합제는 또한 채용될 수 있다.

[0561] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 정제의 제조에 적합한 비-독성 부형제와의 혼합물 중에 유효량의 면역조정성 융합 단백질을 포함한다. 특정 실시양태에서, 정제를 멸균수, 또는 또 다른 적절한 비히클에 용해시킴으로써, 용액은 단위-용량 형태로 제조된다. 특정 실시양태에서, 적합한 부형제는 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 락토스, 또는 인산칼슘; 또는 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴, 또는 아카시아; 또는 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 또는 활석을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0562] 지속- 또는 제어-전달 제형 중의 면역조정성 융합 단백질을 수반하는 제형을 비롯한 추가의 제약 조성물은 관련

기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 특정 실시양태에서, 다양한 다른 지속- 또는 제어-전달 수단, 예컨대 리포솜 담체, 생체-침식성 미세입자 또는 다공성 비드 및 데포 주사를 제형화하는 기법은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 제약 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체성 미세입자의 제어 방출을 기재하는 PCT 출원 번호 PCT/US93/00829를 참조한다. 특정 실시양태에서, 지속-방출 제제는 형상화된 물품, 예를 들어 필름, 또는 미세캡슐의 형태의 반투과성 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 지속 방출 매트릭스는 폴리에스테르, 히드로겔, 폴리락티드 (미국 특허 번호 3,773,919 및 EP 058,481), L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체 (Sidman et al., Biopolymers, 22:547-556 (1983)), 폴리 (2-히드록시에틸-메타크릴레이트) (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15: 167-277 (1981) 및 Langer, Chem. Tech., 12:98- 105 (1982)), 에틸렌 비닐 아세테이트 (Langer et al., 상기 문헌) 또는 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산 (EP 133,988)을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 지속 방출 조성물은 관련 기술분야에 공지된 몇몇 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있는 리포솜을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Eppstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688-3692 (1985)]; EP 036,676; EP 088,046 및 EP 143,949를 참조한다.

[0563] 생체내 투여를 위해 사용되는 제약 조성물은 전형적으로 멸균성이다. 특정 실시양태에서, 이는 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 달성된다. 특정 실시양태에서, 조성물이 동결건조되는 경우, 이 방법을 사용한 멸균화는 동결건조 및 재구성 전에 또는 후에 수행된다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여용 조성물은 동결건조된 형태로 또는 용액으로 저장될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어, 피하 주사 바늘에 의해 천공가능한 스토퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알 내로 정치된다.

[0564] 특정 실시양태에서, 제약 조성물이 제형화되면, 이는 용액, 현탁액, 겔, 에멀전, 고체로서, 또는 탈수된 또는 동결건조된 분말로서 멸균 바이알에 저장될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 제형은 사용 준비된 형태로 또는 투여 전에 재구성되는 형태 (예를 들어, 동결건조됨)로 저장될 수 있다.

[0565] 특정 실시양태에서, 단일-용량 투여 단위를 제조하기 위한 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 건조된 단백질을 갖는 제1 용기 및 수성 제형을 갖는 제2 용기 둘 다를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 및 다중-챔버화된 사전-충전된 시린지 (예를 들어, 액체 시린지 및 리오시린지)를 함유하는 키트가 포함된다.

[0566] 특정 실시양태에서, 치료적으로 채용되는 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물의 유효량은, 예를 들어, 치료 맥락 및 목적에 의존할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 실시양태에 따라 치료를 위한 적절한 투여량 수준이 따라서 부분적으로, 전달되는 분자, 면역조정성 융합 단백질이 사용되고 있는 적응증, 투여의 경로, 및 크기 (체중, 신체 표면 또는 기관 크기) 및/또는 환자의 상태 (연령 및 일반적 건강)에 따라 다양할 것임을 인정할 것이다. 특정 실시양태에서, 임상적의 최적 치료 효과를 얻기 위해 투여량을 적정하고, 투여의 경로를 변형시킬 수 있다.

[0567] 특정 실시양태에서, 투여의 빈도는 사용되는 제형 중의 면역조정성 융합 단백질의 약동학적 파라미터를 고려할 것이다. 특정 실시양태에서, 임상적의 요망되는 효과를 달성하는 투여량이 도달될 때까지 조성물을 투여할 것이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 따라서 단일 용량으로서, 또는 시간 경과에 따라 2개 이상의 용량 (동일한 양의 요망되는 분자를 함유할 수 있거나 그렇지 않을 수 있음)으로서, 또는 삽입 장치 또는 카테터를 통한 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 적절한 투여량의 추가의 개량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이루어지며, 그들에 의해 통상적으로 수행되는 업무의 영역 내에 있다. 특정 실시양태에서, 적절한 투여량은 적절한 용량-반응 데이터의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0568] 특정 실시양태에서, 제약 조성물의 투여의 경로는 공지된 방법에 따르며, 예를 들어 경구로, 정맥내, 복강내, 뇌내 (실질내), 뇌실내, 근육내, 피하로, 안구내, 동맥내, 문맥내, 또는 병변내 경로에 의한 주사를 통해; 지속 방출 시스템에 의해 또는 삽입 장치에 의해서이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 볼루스 주사에 의해 또는 주입에 의해 연속적으로, 또는 삽입 장치에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조합 요법의 개별적 요소는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0569] 특정 실시양태에서, 조성물은 요망되는 분자가 흡수되거나 캡슐화된 막, 스폰지 또는 또 다른 적절한 물질의 삽입을 통해 국소적으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 삽입 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 기관 내로 삽입될 수 있으며, 요망되는 분자의 전달은 확산, 시한-방출 볼루스, 또는 연속 투여를 통해서일 수 있다. 특정 실시양태에서, 생체의 방식으로 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물을 사용하는 것이 요망될 수 있다. 이러한 예에서, 환자로부터 제거된 세포, 조직 및/또는 기관은 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물에 노출되고, 그 후 세포, 조직 및/또는 기관은 이어서 환자 내로 다시 삽입된다.

- [0570] 특정 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 본원에 기재된 것들과 같은 방법을 사용하여, 폴리펩티드를 발현하고 분비하도록 유전적으로 조작된 특정 세포를 삽입함으로써 전달된다. 특정 실시양태에서, 이러한 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있으며, 자가, 이종, 또는 이종발생성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포는 불멸화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역학적 반응의 기회를 감소시키기 위해, 세포는 주의의 조직의 침윤을 회피하도록 캡슐화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 캡슐화 물질은 전형적으로 단백질 생성물(들)의 방출을 허용하지만, 환자의 면역계에 의한 또는 주위의 조직으로부터의 다른 유해한 인자에 의한 세포의 파괴를 방지하는 생체적합성, 반-투과성 중합체성 내포물 또는 막이다.
- [0571] **치료 방법**
- [0572] 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질 및/또는 이들을 발현하는 핵산은 비정상적 세포자멸사 또는 분화성 프로세스 (예를 들어, 세포 증식성 장애 (예를 들어, 과다증식성 장애) 또는 세포 분화성 장애, 예컨대 암)와 연관된 장애를 치료하는데 유용하다. 본 개시내용의 방법으로서의 치료로 치료가능한 암의 비-제한적 예는 하기 기재된다.
- [0573] 세포 증식성 및/또는 분화성 장애의 예는 암 (예를 들어, 암종, 육종, 전이성 장애 또는 조혈 신생물성 장애, 예를 들어, 백혈병)을 포함한다. 전이성 종양은 전립선, 결장, 폐, 유방 및 간의 것들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다수의 1차 종양 유형으로부터 발생할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 본원에 사용된 조성물은 암을 갖는 환자에게 투여될 수 있다.
- [0574] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "암" (또는 "암성"), "과다증식성", 및 "신생물성"은 자율적 성장 (즉, 급속하게 증식하는 세포 성장을 특징으로 하는 비정상적 상태 또는 병태)에 대한 능력을 갖는 세포를 지칭한다. 과다증식성 및 신생물성 질환 상태는 병리학적인 (즉, 질환 상태를 특징규명하거나 구성함) 것으로 범주화될 수 있거나, 이들은 비-병리학적인 (즉, 정상으로부터 벗어나지만 질환 상태와 연관되지 않은) 것으로 범주화될 수 있다. 상기 용어는 조직병리학적 유형 또는 침습성의 단계와 무관하게, 암성 성장 또는 종양형성 프로세스, 전이성 조직 또는 악성으로 전환된 세포, 조직, 또는 기관의 모든 유형을 포함하는 것으로 의미된다. "병리학적 과다증식성" 세포는 악성 종양 성장을 특징으로 하는 질환 상태에서 일어난다. 비-병리학적 과다증식성 세포의 예는 상처 복구와 연관된 세포의 증식을 포함한다.
- [0575] 용어 "암" 또는 "신생물"은 폐, 유방, 갑상선, 림프선 및 림프 조직, 위장 기관, 및 비뇨생식관에 영향을 미치는 것들을 비롯한 다양한 기관계의 악성종양, 뿐만 아니라 일반적으로 악성종양, 예컨대 대부분의 결장암, 신세포 암종, 전립선암 및/또는 고환 종양, 폐의 비소세포 암종, 소장의 암 및 식도의 암을 포함하는 것으로 간주되는 선암종을 지칭하는데 사용된다.
- [0576] 용어 "암종"은 관련 기술분야에 인식되어 있으며, 호흡계 암종, 위장계 암종, 비뇨생식계 암종, 고환 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종, 및 흑색종을 비롯한 상피 또는 내분비 조직의 악성종양을 지칭한다. 면역조정성 융합 단백질은 신장 암종 또는 흑색종을 비롯한 임의의 유형의 암, 또는 임의의 바이러스성 질환을 갖거나, 가질 것으로 의심되거나, 발달시킬 높은 위험이 있을 수 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 예시적인 암종은 자궁경부, 폐, 전립선, 유방, 두경부, 결장 및 난소의 조직으로부터 형성되는 것들을 포함한다. 상기 용어는 또한 암종성 및 육종성 조직으로 구성된 악성 종양을 포함하는 암육종을 포함한다. "선암종"은 선 조직으로부터 유래되거나 종양 세포가 인식가능한 선 구조를 형성하는 암종을 지칭한다.
- [0577] 증식성 장애의 추가의 예는 조혈 신생물성 장애를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "조혈 신생물성 장애"는 조혈 기원의, 예를 들어, 골수, 림프 또는 적혈구 계통으로부터 발생하는 과다형성성/신생물성 세포, 또는 그의 전구체 세포를 포함하는 질환을 수반한다. 바람직하게는, 질환은 불량하게 분화된 급성 백혈병 (예를 들어, 적혈모구성 백혈병 및 급성 거대모구성 백혈병)으로부터 발생한다. 추가의 예시적인 골수 장애는 급성 전골수성 백혈병 (APML), 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 골수성 백혈병 (CML) (문헌 [Vaickus, L. (1991) Crit. Rev. in Oncol./Hematol. 11:267-97]에서 검토됨); B-계통 ALL 및 T-계통 ALL을 포함하는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 전림프구성 백혈병 (PLL), 털 세포 백혈병 (HLL) 및 발덴스트롬 마크로 글로불린혈증 (WM)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 림프성 악성종양을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 악성 림프종의 추가의 형태는 비-호지킨 림프종 및 그의 변이체, 말초 T 세포 림프종, 성인 T 세포 백혈병/림프종 (ATL), 피부 T 세포 림프종 (CTCL), 대형 과립 림프구성 백혈병 (LGF), 호지킨병 및 리드-슈테른베르크병을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0578] 종양 성장 및 크기를 감소시키는데 충분한 면역조정성 융합 단백질의 양, 또는 치료 유효량은 선택된 특정한 화

합물 또는 조성물, 뿐만 아니라 투여의 경로, 치료되는 병태의 성질, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 다양할 것이고, 궁극적으로 환자의 의사 또는 약사의 재량에 따라 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인정될 것이다. 화합물이 본 방법에 사용되는 시간의 길이는 개체 기초로 다양하게 주어질 것이다.

[0579] 본원에 사용된 B16 흑색종 모델은 고형 종양에 대한 일반화된 모델임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인정될 것이다. 즉, 이 모델에서의 치료의 효능은 또한 다른 비-흑색종 고형 종양에서의 치료의 효능의 예측제이다. 예를 들어, 문헌 [Baird et al. (J Immunology 2013; 190:469-78; Epub Dec 7, 2012)]에 기재된 바와 같이, B16F10 종양에 대한 항-종양 면역을 매개하는데 있어서, 적응 면역 반응을 유도하는 기생충 균주인 *cps*의 효능은 폐 암종 및 난소암의 모델을 비롯한 다른 고형 종양에 대해 일반화가능함이 밝혀졌다. 또 다른 예에서, VEGF 표적화 림프구로의 연구의 라인으로부터의 결과는 또한 B16F10 종양에서의 결과가 연구된 다른 종양 유형에 대해 일반화가능하였음을 제시한다 (Chinnasamy et al., *JCI* 2010;120:3953-68; Chinnasamy et al., *Clin Cancer Res* 2012;18:1672-83). 더 또 다른 예에서, LAG-3 및 PD-1을 수반하는 면역요법은 섬유육종 및 결장 선암종 세포주에서의 일반화가능한 결과와 함께, 감소된 종양 부하를 발생시켰다 (Woo et al., *Cancer Res* 2012;72:917-27).

[0580] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질은 암을 치료하는데 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질은 흑색종, 백혈병, 폐암, 유방암, 전립선암, 난소암, 결장암, 및 뇌암을 치료하는데 사용된다.

[0581] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질은 종양 세포의 성장 및/또는 증식을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질은 종양 크기를 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조정성 융합 단백질은 1차 종양의 전이를 억제한다.

[0582] 치료에 대한 본원의 언급은 언급된 암 및 증상의 예방 뿐만 아니라 치료로 확장됨이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인정될 것이다.

[0583] 조합 요법

[0584] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질은 다른 요법과 조합으로 사용된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 면역조정성 융합 단백질은 또 다른 면역요법과 조합으로 사용된다. 예시적인 면역요법은 키메라 항원 수용체 (CAR) T 세포 요법, 종양-연관된 항원 표적화 항체, 면역 체크포인트 억제제, 및 암 백신을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0585] I. 키메라 항원 수용체 (CAR) 이펙터 세포

[0586] 일부 측면에서, 본 개시내용은 키메라 항원 수용체 (CAR) 이펙터 세포 요법 (예를 들어, CAR T 세포)과 함께 사용되거나 수행되는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다.

[0587] 키메라 항원 수용체 (CAR)는 면역 이펙터 세포 (예를 들어 T 세포, 자연 킬러 세포 또는 다른 면역 세포) 상으로 리간드에 대한 임의적인 특이성을 부여하고, 인식 및 리간드에의 결합 시 이펙터 세포의 활성화를 발생시키는 유전적으로-조작된, 인공 막형단 수용체이다. 전형적으로 이들 수용체는 T 세포 상으로 모노클로날 항체의 항원 특이성을 부여하는데 사용된다.

[0588] 일부 실시양태에서, CAR은 3개의 도메인을 함유한다: 1) 전형적으로 신호 펩티드, 리간드 또는 항원 인식 영역 (예를 들어 scFv), 및 유연성 스페이서를 포함하는 엑토도메인; 2) 막형단 (TM) 도메인; 3) 전형적으로 1개 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 엔도도메인 (대안적으로 "활성화 도메인"으로 공지됨). CAR의 엑토도메인은 세포의 외부에 있으며, 세포외 공간으로 노출되고, 이에 의해 그것은 그의 동종체 리간드와의 상호작용을 위해 접근가능하다. TM 도메인은 CAR이 이펙터 세포의 세포막 내로 고정되는 것을 허용한다. 제3 엔도도메인 ("활성화 도메인"으로도 공지됨)은 그의 특이적 리간드에의 CAR의 결합 시 이펙터 세포 활성화를 보조한다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 활성화는 시토킨 및 케모카인 생산의 유도, 뿐만 아니라 세포의 세포용해 활성의 활성화를 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR은 종양 세포에 대한 세포독성을 재지정한다.

[0589] 일부 실시양태에서, CAR은 특이적 표적 리간드 또는 항원에 결합하는 리간드- 또는 항원- 특이적 인식 도메인 (결합 도메인으로도 지칭됨)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 단일-쇄 항체 가변 단편 (scFv), 결합된 리간드 또는 막형단 도메인에 융합된 공동-수용체의 세포외 도메인 (이는 다시 신호전달 도메인에 연결됨)이다. 일부 실시양태에서, 신호전달 도메인은 CD3 ζ 또는 FcR γ 로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, CAR은 단백질, 예컨대 CD28, CD137 (4-1BB로도 공지됨), CD134 (OX40로도 공지됨) 및 CD278 (ICOS로도 공지됨)

로부터 유래된 1개 이상의 공동-자극성 도메인을 포함한다.

[0590] 표적 세포의 표면 상의 그의 표적 항원과의 CAR의 항원 결합 도메인의 결합은 CAR의 클러스터링을 발생시키고, CAR-함유 세포에 활성화 자극을 전달한다. 일부 실시양태에서, CAR의 주요 특징은 면역 이펙터 세포 특이성을 재지정하며, 그에 의해 모노클로날 항체, 가용성 리간드 또는 세포 특이적 공동-수용체의 세포 특이적 표적화 능력을 이용하는 구조적합성 (MHC) 독립적 방식으로 표적 항원 발현 세포의 세포 사멸을 매개할 수 있는 분자의 증식, 시토카인 생산, 포식작용 또는 생산을 촉발시키는 그들의 능력이다. CD3 ζ 또는 FcR γ 로부터의 신호 전달 도메인을 함유하도록 조작된 scFv-기반 CAR은 T 세포 활성화 및 이펙터 기능을 위한 강력한 신호를 전달하는 것으로 나타났지만, 이들은 수반 공동-자극성 신호의 부재 하에서 T 세포 생존 및 확장을 촉진시키는 신호를 유발하는데 불충분하다. 1개 이상의 공동-자극성 신호전달 도메인 (예를 들어, CD28, CD137, CD134 및 CD278로부터 유래된 세포내 공동-자극성 도메인)과 함께 결합 도메인, 힌지, 막횡단 및 CD3 ζ 또는 FcR γ 로부터 유래된 신호전달 도메인을 함유하는 CAR의 새로운 세대는 시험관내에서 동물 모델 및 암 환자에서 항종양 활성 뿐만 아니라 CAR 발현 T 세포에서의 증가된 시토카인 분비, 용해 활성, 생존 및 증식을 보다 효과적으로 지정하는 것으로 나타났다 (Milone et al., Molecular Therapy, 2009; 17: 1453-1464; Zhong et al., Molecular Therapy, 2010; 18: 413-420; Carpenito et al., PNAS, 2009; 106:3360-3365).

[0591] 일부 실시양태에서, 키메라 항원 수용체-발현 이펙터 세포 (예를 들어 CAR-T 세포)는 질환 또는 병태를 갖는 환자로부터 유래되고, 리간드에 대한 임의적인 특이성을 갖는 적어도 1종의 CAR을 발현하도록 시험관내에서 유전적으로 변형된 세포이다. 세포는 CAR에의 리간드의 특이적 결합에 의해 자극되거나 유도되고, 동일한 환자의 질환 또는 병태의 치료에 유용한 적어도 1종의 이펙터 기능 (예를 들어 시토카인의 유도)을 수행한다. 이펙터 세포는 T 세포 (예를 들어 세포독성 T 세포 또는 헬퍼 T 세포)일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 다른 세포 유형 (예를 들어 자연 킬러 세포 또는 줄기 세포)이 CAR을 발현할 수 있고, 키메라 항원 수용체 이펙터 세포가 T 세포 이외의 이펙터 세포를 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포는 표적 또는 표적 세포 (예를 들어 암 세포)와 접촉하거나 근접할 경우 표적 세포에 대한 그의 이펙터 기능 (예를 들어 세포독성 T 세포 반응)을 발휘하는 T 세포 (예를 들어 세포독성 T 세포)이다 (예를 들어, 문헌 [Chang and Chen (2017) Trends Mol Med 23(5):430-450] 참조).

[0592] 그들의 동종체 항원과의 T 세포의 연장된 노출은 이펙터 기능의 소진을 발생시킬 수 있으며, 이는 감염되거나 형질전환된 세포의 존속을 가능하게 한다. 면역 체크포인트 차단을 유도하는 작용제를 사용하여 숙주 이펙터 기능을 자극하거나 또는 회복시키는 최근에 개발된 전략은 몇몇 암의 치료에 대한 성공을 발생시켰다. 신생 증가는 T 세포 소진이 또한 키메라 항원 수용체-발현 T 세포 (CAR-T 세포)에 의한 장기-지속되는 항종양 활성을 지속시키는데 있어서 중요한 장애를 나타낼 수 있음을 시사한다. 일부 실시양태에서, CAR 형질도입 전의 환자-수확된 T 세포의 분화 상태 및 CAR-T 세포를 재도입하기 전에 환자가 겪는 컨디션닝 레지멘 (예를 들어, 알킬화제, 플루다라빈, 전신 방사선조사의 부가 또는 제외)은 CAR-T 세포의 존속 및 세포독성 잠재성에 극심하게 영향을 미칠 수 있다. T 세포 집단을 자극하고 (항-CD3/CD28 또는 자극제 세포를 통해) 확장시키는 (시토카인, 예컨대 IL-2를 통해) 시험관내 배양 조건은 또한 CAR-T 세포의 분화 상태 및 이펙터 기능을 변경시킬 수 있다 (Ghoneim et al., (2016) Trends in Molecular Medicine 22(12):1000-1011).

[0593] 일부 실시양태에서, 특히 ALL 및/또는 NHL의 치료를 위해, 적합한 CAR은 CD19 또는 CD20을 표적화한다. 비-제한적 예는 하기 구조를 포함하는 CAR을 포함한다: (i) 항-CD19 scFv, CD8 H/TM 도메인, 4-1BB CS 도메인 및 CD3 ζ TCR 신호전달 도메인; (ii) 항-CD19 scFv, CD28 힌지 및 막횡단 도메인, CD28 공동-자극성 도메인 및 CD3 ζ TCR 신호전달 도메인; 및 (iii) 항-CD20 scFv, IgG 힌지 및 막횡단 도메인, CD28/4-1BB 공동-자극성 도메인 및 CD3 ζ TCR 신호전달 도메인. 일부 실시양태에서, 킴리아(Kymriah)TM (티사젠렐루셀; 노바티스(Novartis); 이전에 CTL019) 및 예스카르타(Yescarta)TM (악시카브타겐 실로렐루셀; 카이트 파마(Kite Pharma))를 포함하지만 이에 제한되지는 않는, 본원에 개시된 조합물 및 방법과의 조합에 적합한 CAR 이펙터 세포는 CD19 또는 CD20을 표적화한다.

[0594] A. 재-표적화된 CAR T 세포

[0595] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질과 조합으로 사용하기에 적합한 CAR-T 요법은 재-표적화된 CAR-T 세포이다. 일부 실시양태에서, 보편적인 면역 수용체, 태그, 스위치 또는 이뮤노글로불린 상의 Fc 영역에 결합하는 CAR을 발현하도록 변형된 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 본원에 기재된 방법에 적합하다.

[0596] 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 보편적인 면역 수용체 또는 UnivIR을 발현하도록 변형된다. UnivIR의 한 유형은 비오틴-결합 면역 수용체 (BBIR)이다 (예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함되

는 미국 특허 공개 US20140234348 A1 참조). 보편적인 키메라 수용체 및/또는 보편적인 키메라 수용체를 발현하는 이펙터 세포와 관련된 방법 및 조성물의 다른 예는 국제 특허 출원 WO2016123122A1, WO2017143094A1, WO2013074916A1, 미국 특허 출원 US20160348073A1에 기재되어 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0597] 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 보편적인, 모듈형, 항-태그 키메라 항원 수용체 (UniCAR)를 발현하도록 변형된다. 이 시스템은 다중 항원에 대한 UniCAR 이식된 면역 세포의 재표적화를 허용한다 (예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 공개 US20170240612 A1; 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Cartellieri et al., (2016) Blood Cancer Journal 6, e458] 참조).

[0598] 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 스위칭가능한 키메라 항원 수용체 및 키메라 항원 수용체 이펙터 세포 (CAR-EC) 스위치를 발현하도록 변형된다. 이 시스템에서, CAR-EC 스위치는 CAR-EC 상의 키메라 항원 수용체에 의해 결합되는 제1 영역 및 표적 세포 상의 세포 표면 분자에 결합하는 제2 영역을 포함하며, 그에 의해 결합된 표적 세포에 대해 세포독성인 CAR-EC로부터의 면역 반응을 자극한다. 일부 실시양태에서, CAR-EC는 T 세포이며, 여기서 CAR-EC 스위치는 CAR-EC 활성화에 대한 "온-스위치"로서 작용할 수 있다. 활성화는 스위치의 투여를 감소시키거나 또는 중단함으로써 "꺼질" 수 있다. 이들 CAR-EC 스위치는 질환 또는 병태, 예컨대 암의 치료를 위해 본원에 개시된 CAR-EC, 뿐만 아니라 기존의 CAR T-세포와 함께 사용될 수 있으며, 여기서 표적 세포는 악성 세포이다. 이러한 치료는 본원에서 스위칭가능한 면역요법으로 지칭될 수 있다 (그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 공개 US9624276 B2).

[0599] 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 인간 이뮤노글로불린의 Fc 부분에 결합하는 수용체 (예를 들어, CD16V-BB-ζ)를 발현하도록 변형된다 (그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Kudo et al., (2014) Cancer Res 74(1):93-103]).

[0600] 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 펩티드 네오-에피토프 (PNE)에 결합하는 보편적인 면역 수용체 (예를 들어, 스위칭가능한 CAR, sCAR)를 발현하도록 변형된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 네오-에피토프 (PNE)는 항원을 표적화하는 항체 (항체 스위치) 내의 한정된 상이한 위치에 혼입되었다. 따라서, sCAR-T-세포 특이성은 인간 프로테오미에서 발생하는 것이 아니라, 단지 PNE에 대해 재지정되며, 따라서 sCAR-T-세포 및 항체 스위치 사이의 직교 상호작용을 허용한다. 이렇게, sCAR-T 세포는 완전히 활성화되기 위해 항체 스위치의 존재에 엄격하게 의존하며, 따라서 항체 스위치의 부재 하에서의 내인성 조직 또는 항원의 CAR T-세포 오프-타겟 인식을 배제한다 (그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Arcangeli et al., (2016) Transl Cancer Res 5(Suppl 2):S174-S177]). 스위칭가능한 CAR의 다른 예는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 US20160272718A1에 의해 제공된다.

[0601] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "태그"는 상기 기재된 바와 같은 보편적인 면역 수용체, 태그, 스위치, 또는 이뮤노글로불린의 Fc 영역을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포는 태그 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하도록 변형된다. 일부 실시양태에서, CAR은 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC), 스트렙타비딘, 비오틴, 디니트로페놀, 페리딘 클로로필 단백질 복합체, 녹색 형광 단백질, 피코에리트린 (PE), 서양고추냉이 퍼옥시다제, 팔미토일화, 니트로실화, 알칼리성 포스파타제, 글루코스 옥시다제, 또는 말토스 결합 단백질에 결합한다.

[0602] B. 항-태그 키메라 항원 수용체 (AT-CAR)

[0603] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질과 조합으로 사용하기에 적합한 CAR-T 요법은 항-태그 CAR T 세포이다. CAR T 세포의 일반화된 임상적 적용에는 몇몇 제한이 있다. 예를 들어, 모든 암 유형에 의해 보편적으로 발현되는 단일 종양 항원이 없기 때문에, CAR 내의 각각의 scFv는 요망되는 종양 항원에 대한 특이성을 갖고 조작될 필요가 있다. 또한, CAR에 의해 표적화되는 종양 항원은 치료에 대한 반응에서 하향-조절되거나 돌연변이되어 종양 회피를 발생시킬 수 있다.

[0604] 대안으로서, 보편적인, 항-태그 키메라 항원 수용체 (AT-CAR) 및 CAR-T 세포가 개발되었다. 예를 들어, 인간 T 세포는 항-플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC) CAR (항-FITC-CAR로 지칭됨)을 발현하도록 조작되었다. 이 플랫폼은 항-FITC scFv (세포의 표면 상의) 및 FITC 사이의 고 친화도 상호작용 뿐만 아니라 FITC 분자 (또는 다른 태그)를 임의의 항암-기반 모노클로날 항체, 예컨대 세특시맵 (항-EGFR), 레툽시맵 (항-CD20) 및 헤르셉틴 (항-Her2)에 접합시키는 능력을 이용한다.

[0605] 따라서, 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 적어도 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO

2012082841 및 US20160129109A1에 기재된 바와 같이, 보편적인 항-태그 키메라 항원 수용체 (AT-CAR)를 발현하도록 변형된다. 이러한 AT-CAR 시스템에서, T 세포는 태그부착된 단백질, 예컨대 항체를 인식하고 그에 결합한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 AT-CAR T 세포는 태그-표지된 항체, 예컨대 FITC-표지된 항체를 인식한다. 일부 실시양태에서, 항-종양 항원 항체는 태그 (예를 들어, FITC)에 접합되고, AT-CAR 요법 전에, 공동으로, 또는 후에 투여된다. 항-종양 항원 항체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0606] 지시된 바와 같이, 태그-결합 도메인의 결합 특이성은 표적 세포에 결합하는데 사용되는 단백질에 접합되는 태그의 신원에 의존한다. 예를 들어, 본 개시내용의 일부 측면에서, 태그는 FITC이고, 태그-결합 도메인은 항-FITC scFv이다. 대안적으로, 본 개시내용의 일부 측면에서, 태그는 비오틴 또는 PE (피코에리트린)이고, 태그-결합 도메인은 항-비오틴 scFv 또는 항-PE scFv이다.

[0607] 일부 실시양태에서, 태그부착된 단백질의 각각의 제형의 단백질은 동일하거나 상이하고, 단백질은 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 측면에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 세톡시맵 (항-EGFR), 니모투주맵 (항-EGFR), 파니투무맵 (항-EGFR), 레톡시맵 (항-CD20), 오말리주맵 (항-CD20), 토시투모맵 (항-CD20), 트라스투주맵 (항-Her2), 겐투주맵 (항-CD33), 알렘투주맵 (항-CD52), 및 베바시주맵 (항-VEGF)이다.

[0608] 따라서, 일부 실시양태에서, 태그부착된 단백질은 FITC-접합된 항체, 비오틴-접합된 항체, PE-접합된 항체, 히스티딘-접합된 항체 및 스트렙타비딘-접합된 항체를 포함하며, 여기서 항체는 표적 세포에 의해 발현된 TAA 또는 TSA에 결합한다. 예를 들어, 태그부착된 단백질은 FITC-접합된 세톡시맵, FITC-접합된 레톡시맵, FITC-접합된 헤르셉틴, 비오틴-접합된 세톡시맵, 비오틴-접합된 레톡시맵, 비오틴-접합된 헤르셉틴, PE-접합된 세톡시맵, PE-접합된 레톡시맵, PE-접합된 헤르셉틴, 히스티딘-접합된 세톡시맵, 히스티딘-접합된 레톡시맵, 히스티딘-접합된 헤르셉틴, 스트렙타비딘-접합된 세톡시맵, 스트렙타비딘-접합된 레톡시맵, 및 스트렙타비딘-접합된 헤르셉틴을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0609] 일부 실시양태에서, AT-CAR-발현 T 세포의 각각의 집단의 AT-CAR은 동일하거나 상이하고, AT-CAR은 태그-결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 활성화 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 태그-결합 도메인은 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 측면에서, 태그-결합 도메인은 FITC, 비오틴, PE, 히스티딘 또는 스트렙타비딘에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서 태그-결합 도메인은 항원-결합 단편이고, 항원-결합 단편은 단일쇄가변 단편 (scFv), 예컨대 FITC, 비오틴, PE, 히스티딘 또는 스트렙타비딘에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시양태에서 막횡단 도메인은 인간 CD8 α 쉐의 힌지 및 막횡단 영역이다. 일부 실시양태에서, 활성화 도메인은 CD28의 세포질 영역, CD137 (41BB), OX40, HVEM, CD3 ζ 및 FcR ϵ 의 세포질 영역 중 하나 이상을 포함한다.

[0610] 일부 실시양태에서, 태그부착된 단백질의 각각의 제형의 태그는 동일하거나 상이하고, 태그는 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC), 스트렙타비딘, 비오틴, 히스티딘, 디니트로페놀, 페리디닌 클로로필 단백질 복합체, 녹색 형광 단백질, 피코에리트린 (PE), 서양고추냉이 퍼옥시다제, 팔미토일화, 니트로실화, 알칼리성 포스파타제, 글루코스 옥시다제, 및 말토스 결합 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0611] 태그는 화학적 커플링 및 화학적 가교제와 같은 기법을 사용하여 단백질에 접합될 수 있다. 대안적으로, 태그부착된 단백질을 융합 단백질로서 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 벡터가 제조될 수 있다. 그 후, 세포주는 태그부착된 단백질을 발현하도록 조작될 수 있고, 태그부착된 단백질은 배양 배지로부터 분리되고, 정제되고, 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있다.

[0612] 일부 실시양태에서, 태그부착된 단백질은 AT-CAR-발현 T 세포의 투여 전에, 또는 그와 공동으로, 또는 그 후에 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 (a) 태그부착된 단백질의 제형을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하며, 여기서 태그부착된 단백질은 대상체 내의 암 세포에 결합하고, (b) 항-태그 키메라 항원 수용체 (AT-CAR)-발현 T 세포의 치료-유효 집단을 대상체에게 투여하며, 여기서 AT-CAR-발현 T 세포는 태그부착된 단백질에 결합하고, 암 세포 사멸을 유도하며, 그에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0613] C. 탠덤 CAR (TanCAR) 이펙터 세포

[0614] 일부 실시양태에서, 면역조정성 융합 단백질과 조합으로 사용하기에 적합한 CAR-T 요법은 탠덤 CAR 이펙터 세포이다. 암 치료, 종양 이질성 및 면역편집을 위해 CAR 접근법을 사용하는 것은 CAR 치료로부터의 이탈을 유발할 수 있음이 관찰되었다 (Grupp et al., New Eng. J. Med (2013) 368:1509-1518). 대안적인 접근법으로서, 탠덤 CAR 또는 TanCAR로 공지된 이중특이적 CAR은 다중 암 특이적 마커를 동시에 표적화하려는 시도에서 개발되었다.

TanCAR에서, 세포의 도메인은 링커에 의해 연결된 탠덤으로 2개의 항원 결합 특이성을 포함한다. 2개의 결합 특이성 (scFv)은 따라서 둘 다 단일 막횡단 부분에 연결된다: 한 scFv는 막에 병치되고, 다른 것은 원위 위치에 있다. 예시적인 TanCAR로서, 문헌 [Grada et al. (Mol Ther Nucleic Acids (2013) 2, e105)]은 Gly-Ser 링커 및 HER2-특이적 scFv에 이어진 CD19-특이적 scFv를 포함하는 TanCAR을 기재한다. HER2-scFv는 막병치 위치에 있고, CD19-scFv는 원위 위치에 있었다. TanCAR은 2종의 종양 제한된 항원의 각각에 대해 별개의 T 세포 반응성을 유도하는 것으로 나타났다.

[0615] 따라서, 본 개시내용의 일부 측면은 T 세포의 이중특이적 활성화 및 표적화를 매개하는 탠덤 키메라 항원 수용체에 관한 것이다. 본 개시내용은 CAR에 대한 이중특이성을 언급하지만, 일부 측면에서 CAR은 3종, 4종 또는 그 초과 종양 항원을 표적화할 수 있다. CAR T 세포를 사용하여 다중 항원을 표적화하는 것은 T 세포 활성화를 증진시키고/거나, 항원 소실에 의한 종양 이탈을 상쇄할 수 있다. TanCAR은 또한 다중 발현된 항원을 표적화하고/거나, 폭넓은 특이성을 갖는 동일한 세포 생성물을 사용하여 다양한 종양을 표적화하고/거나, 다중 특이성으로 인한 동일한 결과를 달성하는 덜 강렬하게 신호전달하는 CAR로 보다 양호한 독성 프로파일을 제공할 수 있다.

[0616] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 2개의 표적화 도메인을 포함하는 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 3개 이상의 표적화 도메인을 포함하는 다중특이적 TanCAR을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 세포 표면에 제1 CAR 및 제2 CAR을 제공하고, 각각의 CAR은 항원-결합 도메인을 포함하며, 여기서 제1 CAR의 항원-결합 도메인은 제1 종양 항원 (예를 들어, CD19, CD20, CD22, HER2)에 결합하고, 제2 CAR의 항원-결합 도메인은 또 다른 (상이한) 종양 항원에 결합한다. TanCAR은 본원에 참조로 포함된 US20160303230A1 및 US20170340705A1에 기재되어 있다.

[0617] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 TanCAR은 2종 이상의 종양 항원을 표적화한다. 예시적인 종양 항원은 CD19, CD20, CD22, k 경쇄, CD30, CD33, CD123, CD38, ROR1, ErbB2, ErbB3/4, EGFR vIII, 암배아 항원, EGP2, EGP40, 메소텔린, TAG72, PSMA, NKG2D 리간드, B7-H6, IL-13 수용체 α 2, MUC1, MUC16, CA9, GD2, GD3, HMW-MAA, CD171, 루이스(Lewis) Y, G250/CALX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSC1, 플레이트 수용체- α , CD44v7/8, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, CD44v6, TEM1, 및/또는 TEM8 중 1종 이상을 포함한다.

[0618] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 CD19 및 또 다른 종양 항원을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 CD22 및 또 다른 종양 항원을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 HER2 및 또 다른 종양 항원을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 IL13R-알파2 및 또 다른 종양 항원을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 VEGF-A 및 또 다른 종양 항원을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 Tem8 및 또 다른 종양 항원을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 FAP 및 또 다른 종양 항원을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 EphA2 및 또 다른 종양 항원을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 종양 항원 중 1종 이상, 2종 이상, 3종 이상, 또는 4종 이상을 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다: CD19, CD22, HER2, IL13R-알파2, VEGF-A, Tem8, FAP, 또는 EphA2, 및 이들의 임의의 조합. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 HER2 및 IL13R-알파2를 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 CD19 및 CD22를 표적화하는 이중특이적 TanCAR을 제공한다.

[0619] D. 키메라 항원 수용체 및 CAR 이펙터 세포를 생성하는 방법

[0620] 일부 실시양태에서, 대상체의 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 키메라 항원 수용체로 유전적으로 변형된다 (Sadelain et al., *Cancer Discov.* 3:388-398, 2013). 예를 들어, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)가 제공되고, 키메라 항원 수용체를 코딩하는 재조합 핵산이 환자-유래된 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포) 내로 도입되어 CAR 세포를 생성한다. 일부 실시양태에서, 대상체로부터 유래되지 않은 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 키메라 항원 수용체로 유전적으로 변형된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 셀렉티스(Collectis)에 의해 개발된 바와 같이, "기성품" 입양 세포 요법, 예컨대 보편적인 키메라 항원 수용체 T 세포 (UCART)로서 사용되도록 조작된 동종이형 세포이다. UCART는 특정한 암 유형을 갖는 최대 수의 환자를 치료하기 위해 사용되도록 조작된 동종이형 CAR T 세포이다. 셀렉티스에 의해 개발 하에 있는 UCART의 비-제한적 예는 하기 종양 항원을 표적화하는 것들을 포함한다: CD19, CD123, CD22, CS1 및 CD38.

- [0621] 관련 기술분야에 공지된 다양한 상이한 방법은 본원에 개시된 핵산 또는 발현 벡터 중 임의의 것을 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포) 내로 도입하는데 사용될 수 있다. 핵산을 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포) 내로 도입하는 방법의 비-제한적 예는 리포펙션, 형질감염 (예를 들어, 인산칼슘 형질감염, 고도로 분지형 유기 화합물을 사용한 형질감염, 양이온성 중합체를 사용한 형질감염, 덴드리머-기반 형질감염, 광학 형질감염, 입자-기반 형질감염 (예를 들어, 나노입자 형질감염), 또는 리포솜 (예를 들어, 양이온성 리포솜)을 사용한 형질감염), 미세 주사, 전기천공, 세포 압착, 초음파천공, 원형질체 융합, 임페일펙션, 수력학적 전달, 유전자 총, 자기감염, 바이러스 형질감염, 및 뉴클레오펙션을 포함한다. 더욱이, 관련 기술분야에 공지된 CRISPR/Cas9 게놈 편집 기술은 CAR 핵산을 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포) 내로 도입하고/거나 다른 유전적 변형 (예를 들어, 하기 기재된 바와 같음)을 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포) 내로 도입하여 CAR 세포 활성을 증진시키는데 사용될 수 있다 (CAR T 세포와 관련한 CRISPR/Cas9 기술의 사용에 대해서는, 예를 들어, US 9,890,393; US 9,855,297; US 2017/0175128; US 2016/0184362; US 2016/0272999; WO 2015/161276; WO 2014/191128; CN 106755088; CN 106591363; CN 106480097; CN 106399375; CN 104894068 참조).
- [0622] 각각의 세포가 CAR (예를 들어, 본원에 기재된 CAR 중 임의의 것)을 발현할 수 있는 본원에 기재된 세포 또는 조성물 중 임의의 것을 생성하는데 사용될 수 있는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0623] 키메라 항원 수용체 (CAR)는 항원-결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 항원-결합 도메인이 항원에 결합하는 경우 T 세포를 자극하는데 충분한 CD3 ζ 서열의 세포질 서열을 포함하는 세포질 신호전달 도메인, 및 임의로, 항원-결합 도메인이 항원에 결합하는 경우 T 세포의 공동-자극을 제공하는 1종 이상의 (예를 들어, 2, 3, 또는 4종의) 공동-자극성 단백질의 세포질 서열 (예를 들어, B7-H3, BTLA, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD40L, CD80, CD160, CD244, ICOS, LAG3, LFA-1, LIGHT, NKG2C, 4-1BB, OX40, PD-1, PD-L1, TIM3, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 중 1종 이상의 세포질 서열)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR은 링커를 추가로 포함할 수 있다. CAR의 비-제한적 측면 및 특색은 하기 기재된다. 예시적인 항원-결합 도메인, 링커, 막횡단 도메인, 및 세포질 신호전달 도메인을 비롯한 CAR 및 CAR 세포의 추가의 측면은, 예를 들어, 문헌 [Kakarila et al., *Cancer J.* 20:151-155, 2014]; [Srivastava et al., *Trends Immunol.* 36:494-502, 2015]; [Nishio et al., *Oncoimmunology* 4(2): e988098, 2015]; [Ghorashian et al., *Br. J. Haematol.* 169:463-478, 2015]; [Levine, *Cancer Gene Ther.* 22:79-84, 2015]; [Jensen et al., *Curr. Opin. Immunol.* 33:9-15, 2015]; [Singh et al., *Cancer Gene Ther.* 22:95-100, 2015]; [Li et al., *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 22:1753-1756, 2014]; [Gill et al., *Immunol. Rev.* 263:68-89, 2015]; [Magee et al., *Discov. Med.* 18:265-271, 2014]; [Gargett et al., *Front. Pharmacol.* 5:235, 2014]; [Yuan et al., *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 22:1137-1141, 2014]; [Pedgram et al., *Cancer J.* 20:127-133, 2014]; [Eshhar et al., *Cancer J.* 20:123-126, 2014]; [Ramos et al., *Cancer J.* 20:112-118, 2014]; [Maus et al., *Blood* 123:2625-2635, 2014]; [Jena et al., *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 9:50-56, 2014]; [Maher et al., *Curr. Gene Ther.* 14:35-43, 2014]; [Riches et al., *Discov. Med.* 16:295-302, 2013]; [Cheadle et al., *Immunol. Rev.* 257:83-90, 2014]; [Davila et al., *Int. J. Hematol.* 99:361-371, 2014]; [Xu et al., *Cancer Lett.* 343:172-178, 2014]; [Kochenderfer et al., *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 10:267-276, 2013]; [Hosing et al., *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 8:60-70, 2013]; [Hombach et al., *Curr. Mol. Med.* 13:1079-1088, 2013]; [Xu et al., *Leuk. Lymphoma* 54:255-260, 2013]; [Gilham et al., *Trends Mol. Med.* 18:377-384, 2012]; [Lipowska-Bhalla et al., *Cancer Immunol. Immunother.* 61:953-962, 2012]; [Chmielewski et al., *Cancer Immunol. Immunother.* 61:1269-1277, 2013]; [Jena et al., *Blood* 116:1035-1044, 2010]; [Dotti et al., *Immunology Reviews* 257(1): 107-126, 2013]; [Dai et al., *Journal of the National Cancer Institute* 108(7): djv439, 2016]; [Wang and Riviere, *Molecular Therapy-Oncolytics* 3: 16015, 2016]; 미국 특허 출원 공개 번호 2018/0057609; 2018/0037625; 2017/0362295; 2017/0137783; 2016/0152723, 2016/0206656, 2016/0199412, 2016/0208018, 2015/0232880, 2015/0225480; 2015/0224143; 2015/0224142; 2015/0190428; 2015/0196599; 2015/0152181; 2015/0140023; 2015/0118202; 2015/0110760; 2015/0099299; 2015/0093822; 2015/0093401; 2015/0051266; 2015/0050729; 2015/0024482; 2015/0023937; 2015/0017141; 2015/0017136; 2015/0017120; 2014/0370045; 2014/0370017; 2014/0369977; 2014/0349402; 2014/0328812; 2014/0322275; 2014/0322216; 2014/0322212; 2014/0322183; 2014/0314795; 2014/0308259; 2014/0301993; 2014/0296492; 2014/0294784; 2014/0286973; 2014/0274909; 2014/0274801; 2014/0271635; 2014/0271582; 2014/0271581; 2014/0271579; 2014/0255363; 2014/0242701; 2014/0242049; 2014/0227272; 2014/0219975; 2014/0170114; 2014/0134720; 2014/0134142; 2014/0120622; 2014/0120136; 2014/0106449; 2014/0106449; 2014/0099340; 2014/0086828; 2014/0065629; 2014/0050708; 2014/0024809; 2013/0344039; 2013/0323214; 2013/0315884; 2013/0309258;

2013/0288368; 2013/0287752; 2013/0287748; 2013/0280221; 2013/0280220; 2013/0266551; 2013/0216528; 2013/0202622; 2013/0071414; 2012/0321667; 2012/0302466; 2012/0301448; 2012/0301447; 2012/0060230; 2011/0213288; 2011/0158957; 2011/0104128; 2011/0038836; 2007/0036773; 및 2004/0043401에 기재되어 있다. 예시적인 항원-결합 도메인, 링커, 막형단 도메인, 및 세포질 신호전달 도메인을 비롯한 CAR 및 CAR 세포의 추가의 측면은 WO 2016/168595; WO 12/079000; 2015/0141347; 2015/0031624; 2015/0030597; 2014/0378389; 2014/0219978; 2014/0206620; 2014/0037628; 2013/0274203; 2013/0225668; 2013/0116167; 2012/0230962; 2012/0213783; 2012/0093842; 2012/0071420; 2012/0015888; 2011/0268754; 2010/0297093; 2010/0158881; 2010/0034834; 2010/0015113; 2009/0304657; 2004/0043401; 2014/0322253; 2015/0118208; 2015/0038684; 2014/0024601; 2012/0148552; 2011/0223129; 2009/0257994; 2008/0160607; 2008/0003683; 2013/0121960; 2011/0052554; 및 2010/0178276에 기재되어 있다.

[0624] 항원 결합 도메인

[0625] 키메라 항원 수용체 (CAR)에 포함되는 항원 결합 도메인은 항원 (예를 들어, 종양 연관된 항원 (TAA) 또는 비-암성 세포 상에 발현되지 않는 항원) 또는 보편적인 수용체 (예를 들어, 태그)에 특이적으로 결합할 수 있다. 항원 결합 도메인의 비-제한적 예는 모노클로날 항체 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgE, 및 IgD) (예를 들어, 완전히 인간 또는 키메라 (예를 들어, 인간화) 항체), 항체의 항원 결합 단편 (예를 들어, Fab, Fab', 또는 F(ab')₂ 단편) (예를 들어, 완전히 인간 또는 키메라 (예를 들어, 인간화) 항체의 단편), 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, scFv, scFv-Fc, (scFv)₂, scFab, 비스-scFv, hc-IgG, BiTE, 단일 도메인 항체 (예를 들어, V-NAR 도메인 또는 V_hH 도메인), IgNAR, 및 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적 항체) 항체를 포함한다. 이들 항원-결합 도메인을 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0626] 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 표적 항원, 예컨대 이뮤노글로불린 분자 (예를 들어, 경쇄 또는 중쇄 이뮤노글로불린 분자) 및 이뮤노글로불린 분자의 면역-활성 (항원-결합) 단편에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 적어도 1개의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의) CDR (예를 들어, 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인으로부터의 3개의 CDR 중 임의의 것 또는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인으로부터의 3개의 CDR 중 임의의 것)을 포함한다.

[0627] 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 단일-쇄 항체 (예를 들어, V-NAR 도메인 또는 V_hH 도메인, 또는 본원에 기재된 바와 같은 단일-쇄 항체 중 임의의 것)이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 전체 항체 분자 (예를 들어, 인간, 인간화, 또는 키메라 항체) 또는 다량체성 항체 (예를 들어, 이중-특이적 항체)이다.

[0628] 일부 실시양태에서, 항원-결합 도메인은 항체 단편 및 다중-특이적 (예를 들어, 이중-특이적) 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 항체 및 그의 항원-결합 단편의 예는 단일-쇄 Fv (scFv), Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂, 디솔피드-연결된 Fv (sdFv), Fv, 및 VL 또는 VH 도메인 중 어느 하나를 함유하는 단편을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0629] 본원에서 제공된 추가의 항원 결합 도메인은 폴리클로날, 모노클로날, 다중-특이적 (다량체성, 예를 들어, 이중-특이적), 인간 항체, 키메라 항체 (예를 들어, 인간-마우스 키메라), 단일-쇄 항체, 세포내로-제조된 항체 (즉, 인트라바디), 및 그의 항원-결합 단편이다. 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 임의의 유형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂), 또는 하위부류의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 IgG₁ 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 예에서, 항원 결합 도메인은 IgG₄ 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이뮤노글로불린이다.

[0630] 항원 결합 도메인의 추가의 예는 IgG의 항원-결합 단편 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4의 항원-결합 단편) (예를 들어, 인간 또는 인간화 IgG, 예를 들어, 인간 또는 인간화 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4의 항원-결합 단편), IgA의 항원-결합 단편 (예를 들어, IgA1 또는 IgA2의 항원-결합 단편) (예를 들어, 인간 또는 인간화 IgA, 예를 들어, 인간 또는 인간화 IgA1 또는 IgA2의 항원-결합 단편), IgD의 항원-결합 단편 (예를 들어, 인간 또는 인간화 IgD의 항원-결합 단편), IgE의 항원-결합 단편 (예를 들어, 인간 또는 인간화 IgE의 항원-결합 단편), 또는 IgM의 항원-결합 단편 (예를 들어, 인간 또는 인간화 IgM의 항원-결합 단편)이다.

[0631] 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 염수에서 또는 포스페이트 완충된 염수에서 약 1×10^{-7} M

또는 그 미만 (예를 들어, 약 1×10^{-8} M 또는 그 미만, 약 5×10^{-9} M 또는 그 미만, 약 2×10^{-9} M 또는 그 미만, 또는 약 1×10^{-9} M 또는 그 미만)의 친화도 (K_D)로 특정한 항원 (예를 들어, 종양-연관된 항원)에 결합할 수 있다.

[0632] 일부 실시양태에서, CAR 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포)는 종양 항원에 결합하는 CAR 분자를 포함한다 (예를 들어, 종양 항원 결합 도메인을 포함한다). 일부 실시양태에서, CAR 분자는 고형 종양 (예를 들어, 유방암, 결장암 등)의 종양 항원을 인식하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR 분자는 적어도 2개의 항원 결합 도메인을 포함하는 상기 기재된 바와 같은 탠덤 CAR 분자이다. 일부 실시양태에서, CAR 분자는 혈액 악성종양 (예를 들어, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종, 1차 중추 신경계 림프종, 버킷 림프종 및 변연대 B 세포 림프종, 진성 적혈구증가증, 호지킨병, 비-호지킨병, 다발성 골수종 등)의 종양 항원을 인식하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0633] 일부 실시양태에서, 종양 항원은 종양-특이적 항원 (TSA)이다. TSA는 종양 세포에 대해 고유하며, 신체에서 다른 종양 세포 상에 발생하지 않는다. 일부 실시양태에서, 종양 항원은 종양-연관된 항원 (TAA)이다. TAA는 종양 세포에 대해 고유하지 않으며, 대신 또한 항원에 대한 면역학적 내성의 상태를 유도하는데 실패하는 조건 하에서 정상 세포 상에 발현된다. 종양 상의 항원의 발현은 면역계가 항원에 대해 반응하는 것을 가능하게 하는 조건 하에서 일어날 수 있다. 일부 실시양태에서, TAA는 면역계가 미성숙하고, 반응할 수 없는 태아 발달 동안 정상 세포 상에 발현되거나, 통상적으로 정상 세포 상에 극도로 낮은 수준으로 존재하지만, 종양 세포 상에 훨씬 더 높은 수준으로 발현된다.

[0634] 특정 실시양태에서, 종양-연관된 항원은 환자의 종양 세포를 시퀀싱하고, 단지 종양에서만 발견되는 돌연변이된 단백질을 확인함으로써 결정된다. 이들 항원은 "신생항원"으로 지칭된다. 신생항원이 확인되었으면, 그것에 대한 치료 항체가 생산되고, 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다.

[0635] 일부 실시양태에서, 종양 항원은 상피암 항원 (예를 들어, 유방, 위장, 폐), 전립선 특이적 암 항원 (PSA) 또는 전립선 특이적 막 항원 (PSMA), 방광암 항원, 폐 (예를 들어, 소세포 폐) 암 항원, 결장암 항원, 난소암 항원, 뇌암 항원, 위암 항원, 신세포 암종 항원, 췌장암 항원, 간암 항원, 식도암 항원, 두경부암 항원, 또는 결장직장암 항원이다. 특정 실시양태에서, 종양 항원은 림프종 항원 (예를 들어, 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종), B-세포 림프종 암 항원, 백혈병 항원, 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종 또는 형질 세포 골수종) 항원, 급성 림프구성 백혈병 항원, 만성 골수성 백혈병 항원, 또는 급성 골수성 백혈병 항원이다.

[0636] CAR 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포)에 의해 표적화될 수 있는 종양 항원 (예를 들어 종양-연관된 항원 (TAA) 및 종양-특이적 항원 (TSA))은 1GH-IGK, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 아시클로필린 C-연관된 단백질, 알파-페토탄백질 (AFP), α -액틴-4, A3, A33 항체에 대해 특이적인 항원, ART-4, B7, Ba 733, BAGE, BCR-ABL, 베타-카테닌, 베타-HCG, BrE3-항원, BCA225, BTAA, CA125, CA 15-3\CA 27.29\BCAA, CA195, CA242, CA-50, CAM43, CAMEL, CAP-1, 카르보닉 안히드라제 IX, c-Met, CA19-9, CA72-4, CAM 17.1, CASP-8/m, CCCL19, CCCL21, CD1, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11A, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD29, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD44, CD45, CD46, CD52, CD54, CD55, CD59, CD64, CD66a-e, CD67, CD68, CD70, CD70L, CD74, CD79a, CD79b, CD80, CD83, CD95, CD126, CD132, CD133, CD138, CD147, CD154, CDC27, CDK4, CDK4m, CDKN2A, CO-029, CTLA4, CXCR4, CXCR7, CXCL12, HIF-1a, 결장-특이적 항원-p (CSAp), CEA (CEACAM5), CEACAM6, c-Met, DAM, E2A-PRL, EGFR, EGFRvIII, EGP-1 (TROP-2), EGP-2, ELF2-M, Ep-CAM, 섬유모세포 성장 인자 (FGF), FGF-5, Flt-1, Flt-3, 플레이트 수용체, G250 항원, Ga733VepCAM, GAGE, gp100, GRO- β , H4-RET, HLA-DR, HM1.24, 인간 융모성 성선자극호르몬 (HCG) 및 그의 서브유닛, HER2/neu, HMGB-1, 저산소증 유도성 인자 (HIF-1), HSP70-2M, HST-2, HTgp-175, Ia, IGF-1R, IFN- γ , IFN- α , IFN- β , IFN- λ , IL-4R, IL-6R, IL-13R, IL-15R, IL-17R, IL-18R, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IL-25, 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1), KC4-항원, KSA, KS-1-항원, KS1-4, LAGE-1a, Le-Y, LDR/FUT, M344, MA-50, 대식세포 이동 억제 인자 (MIF), MAGE, MAGE-1, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, MART-1, MART-2, TRAG-3, mCRP, MCP-1, MIP-1A, MIP-1B, MIF, MG7-Ag, MOV18, MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5ac, MUC13, MUC16, MUM-1/2, MUM-3, MYL-RAR, NB/70K, Nm23H1, NuMA, NCA66, NCA95, NCA90, NY-ESO-1, p15, p16, p185erbB2, p180erbB3, PAM4 항원, 췌장암 무신, PD1 수용체 (PD-1), PD-1 수용체 리간드 1 (PD-L1), PD-1 수용체 리간드 2 (PD-L2), PI5, 태반 성장 인자, p53, PLAGL2, Pme117 전립선산 포스파타제, PSA, PRAME, PSMA, PIGF, ILGF, ILGF-1R, IL-6, IL-25, RCAS1, RS5, RAGE, RANTES, Ras, T101, SAGE, S100,

서비빈, 서비빈-2B, SDDCAG16, TA-90\Mac2 결합 단백질, TAAL6, TAC, TAG-72, TLP, 테나신, TRAIL 수용체, TRP-1, TRP-2, TSP-180, TNF- α , Tn 항원, 톨슨-프리덴라이히항원, 종양 괴사 항원, 티로시나제, VEGFR, ED-B 피브로넥틴, WT-1, 17-1A-항원, 보체 인자 C3, C3a, C3b, C5a, C5, 혈관신생 마커, bc1-2, bc1-6, 및 K-ras, 종양유전자 마커 및 종양유전자 생성물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어, 문헌 [Sensi et al., Clin Cancer Res 2006, 12:5023-32]; [Parmiani et al., J Immunol 2007, 178:1975-79]; [Novellino et al. Cancer Immunol Immunother 2005, 54:187-207] 참조).

[0637] 일부 실시양태에서, 종양 항원은 인간 만성 질환 또는 암 (예컨대 자궁경부암)과 연관된 바이러스로부터 유래된 바이러스 항원이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 바이러스 항원은 엡스타인-바 바이러스 (EBV), HPV 항원 E6 및/또는 E7, C형 간염 바이러스 (HCV), B형 간염 바이러스 (HBV), 또는 시토메갈로바이러스 (CMV)로부터 유래된다.

[0638] 이러한 종양과 연관된 예시적인 암 또는 종양 및 특이적 종양 항원 (그러나 배타적이지 않음)은 급성 림프모구성 백혈병 (etv6, aml1, 시클로필린 b), B 세포 림프종 (Ig-이디오타입), 신경교종 (E-카드헤린, α -카테닌, β -카테닌, γ -카테닌, p120ctn), 방광암 (p21ras), 담관암 (p21ras), 유방암 (MUC 패밀리, HER2/neu, c-erbB-2), 자궁경부 암종 (p53, p21ras), 결장 암종 (p21ras, HER2/neu, c-erbB-2, MUC 패밀리), 결장직장암 (결장직장 연관된 항원 (CRC)-CO17-1A/GA733, APC), 용모암종 (CEA), 상피 세포암 (시클로필린 b), 위암 (HER2/neu, c-erbB-2, ga733 당단백질), 간세포암 (α -페토단백질), 호지킨 림프종 (Imp-1, EBNA-1), 폐암 (CEA, MAGE-3, NY-ESO-1), 림프 세포-유래된 백혈병 (시클로필린 b), 흑색종 (p5 단백질, gp75, 종양태아 항원, GM2 및 GD2 ganglioside, 멜란-A/MART-1, cdc27, MAGE-3, p21ras, gp100), 근종 (MUC 패밀리, p21ras), 비소세포 폐 암종 (HER2/neu, c-erbB-2), 비인두암 (Imp-1, EBNA-1), 난소암 (MUC 패밀리, HER2/neu, c-erbB-2), 전립선암 (전립선 특이적 항원 (PSA) 및 그의 항원성 에피토프 PSA-1, PSA-2, 및 PSA-3, PSMA, HER2/neu, c-erbB-2, ga733 당단백질), 신장암 (HER2/neu, c-erbB-2), 자궁경부 및 식도의 편평 세포암, 고환암 (NY-ESO-1), 및 T 세포 백혈병 (HTLV-1 에피토프), 및 바이러스 생성물 또는 단백질을 포함한다.

[0639] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 유용한 CAR 분자를 포함하는 면역 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포)는 메소텔린 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현한다 (즉, CAR T 세포는 메소텔린을 특이적으로 인식한다). 메소텔린은 난소암, 폐암 및 췌장암을 비롯한 다양한 암에서 과발현되는 종양 항원이다.

[0640] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 유용한 CAR 분자를 포함하는 면역 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포)는 CD19 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 유용한 CAR 분자를 포함하는 면역 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포)는 HER2 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 유용한 CAR 분자를 포함하는 면역 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포)는 EGFR 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현한다.

[0641] 일부 실시양태에서, CD19 표적화 또는 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 CAR 이펙터 세포는 킴리아™ (티사젠렉루셀; 노바티스; 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2016109410 참조) 또는 에스카르타™ (악시카브타겐 실로루셀; 카이트; 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US 20160346326 참조)이다.

[0642] 링커

[0643] (1) 항원 결합 도메인 및 막횡단 도메인 사이에, 및/또는 (2) 막횡단 도메인 및 세포질 신호전달 도메인 사이에 임의로 링커를 포함할 수 있는 CAR이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 링커는 폴리펩티드 링커일 수 있다. 예를 들어, 링커는 약 1개 아미노산 내지 약 500개 아미노산, 약 400개 아미노산, 약 300개 아미노산, 약 200개 아미노산, 약 100개 아미노산, 약 90개 아미노산, 약 80개 아미노산, 약 70개 아미노산, 약 60개 아미노산, 약 50개 아미노산, 약 40개 아미노산, 약 35개 아미노산, 약 30개 아미노산, 약 25개 아미노산, 약 20개 아미노산, 약 18개 아미노산, 약 16개 아미노산, 약 14개 아미노산, 약 12개 아미노산, 약 10개 아미노산, 약 8개 아미노산, 약 6개 아미노산, 약 4개 아미노산, 또는 약 2개 아미노산; 약 2개 아미노산 내지 약 500개 아미노산, 약 400개 아미노산, 약 300개 아미노산, 약 200개 아미노산, 약 100개 아미노산, 약 90개 아미노산, 약 80개 아미노산, 약 70개 아미노산, 약 60개 아미노산, 약 50개 아미노산, 약 40개 아미노산, 약 35개 아미노산, 약 30개 아미노산, 약 25개 아미노산, 약 20개 아미노산, 약 18개 아미노산, 약 16개 아미노산, 약 14개 아미노산, 약 12개 아미노산, 약 10개 아미노산, 약 8개 아미노산, 약 6개 아미노산, 또는 약 4개 아미노산; 약 4개 아미노산 내지 약 500개 아미노산, 약 400개 아미노산, 약 300개 아미노산, 약 200개 아미노산, 약 100개 아미노산, 약 90개 아미노산, 약 80개 아미노산, 약 70개 아미노산, 약 60개 아미노산, 약 50개 아미노산, 약 40개 아미노산, 약 35개 아미노산, 약 30개 아미노산, 약 25개 아미노산, 약 20개 아미노산, 약 18개 아미노산,

[illegible]

[0644] 링커의 추가의 예 및 측면은 본원에 인용된 참고문헌에 기재되어 있으며, 따라서 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0645] 막횡단 도메인

[0646] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR은 또한 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 세포질 도메인 내의 서열과 천연적으로 연관된다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 다른 막횡단 도메인 (예를 들어, 동일하거나 상이한 표면 막 단백질의 막횡단 도메인)에의 도메인의 결합을 회피하여 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하도록 1개 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의) 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다.

[0647] 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 천연 공급원으로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 임의의 막-결합된 또는 막횡단 단백질로부터 유래될 수 있다. 본원에 사용될 수 있는 막횡단 도메인의 비-제한적 예는 T-세포 수용체의 알파, 베타, 또는 제타 체, CD28, CD3 엡실론, CD33, CD37, CD64, CD80, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD86, CD134, CD137 또는 CD154로부터 유래될 수 있다 (예를 들어, 그의 적어도 막횡단 서열 또는 막횡단 서열의 일부를 포함한다).

[0648] 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 합성일 수 있다. 예를 들어, 막횡단 도메인이 합성 공급원으로부터의 것인 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 소수성 잔기 (예를 들어, 류신 및 발린)를 포함할 (예를 들어, 우세하게 포함할) 수 있다. 일부 실시양태에서, 합성 막횡단 도메인은 합성 막횡단 도메인의 단부에 페닐알라닌, 트립토판, 및 발린의 적어도 1개의 (예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의) 삼중체를 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, CAR의 막횡단 도메인은 CD8 힌지 도메인을 포함할 수 있다.

[0649] 막횡단 도메인의 추가의 구체적인 예는 본원에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

[0650] 세포질 도메인

[0651] 예를 들어, 항원 결합 도메인이 항원에 결합하는 경우 T 세포를 자극하는데 충분한 CD3 ζ 의 세포질 서열, 및 임의로, T 세포의 공동-자극을 제공하는 공동-자극성 단백질 중 1종 이상의 세포질 서열 (예를 들어, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40L, CD40, PD-1, PD-L1, ICOS, LFA-1, CD2, CD7, CD160, LIGHT, BTLA, TIM3, CD244, CD80, LAG3, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, 및 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 ITAM 서열 중 임의의 것 중 1종 이상의 세포질 서열)을 포함하는 세포질 신호전달 도메인을 포함하는 CAR 분자가 또한 본원에서 제공된다. CAR 면역 이펙터 세포의 자극은 CAR 면역 이펙터 세포의 1종 이상의 항암 활성의 활성화를 발생시킬 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, CAR 면역 이펙터 세포의 자극은 시토키인의 분비를 비롯한, CAR 면역 이펙터 세포의 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성의 증가를 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 공동-자극성 단백질의 전체 세포내 신호전달 도메인은 세포질 신호전달 도메인에 포함된다. 일부 실시양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 공동-자극성 단백질의 세포내 신호전달 도메인의 말단절단된 부분 (예를 들어, CAR 면역 이펙터 세포에서 이펙터 기능 신호를 전달하는 세포내 신호전달 도메인의 말단절단된 부분)을 포함한다. 세포질 신호전달 도메인에 포함될 수 있는 세포내 신호전달 도메인의 비-제한적 예는 항원 수용체 결합 후 신호 전달을 개시하도록 협력하여 작용하는 T 세포 수용체 (TCR) 및 공동-수용체의 세포질 서열, 뿐만 아니라 적어도 1개의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의) 치환을 포함하고, 동일한 또는 대략 동일한 기능적 능력을 갖는 이들 서열의 임의의 변이체를 포함한다.

[0652] 일부 실시양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 2개의 별개의 부류의 세포질 신호전달 서열을 포함할 수 있다: TCR을 통해 항원-의존성 활성화를 개시하는 신호전달 서열 (1차 세포질 신호전달 서열) (예를 들어, CD3 ζ 세포질 신호전달 서열) 및 2차 또는 공동-자극성 신호를 제공하도록 항원-독립적 방식으로 작용하는 공동-자극성 단백질 중 1종 이상의 세포질 서열 (2차 세포질 신호전달 서열).

[0653] 일부 실시양태에서, CAR의 세포질 도메인은 CD3 ζ 신호전달 도메인 단독을 포함하도록 디자인되거나, 다른 CAR의 맥락에서 유용한 임의의 다른 요망되는 세포질 신호전달 서열(들)과 조합될 수 있다. 일부 예에서, CAR의 세포질 도메인은 CD3 ζ 체 부분 및 공동자극성 세포질 신호전달 서열을 포함할 수 있다. 공동자극성 세포질 신호전달 서열은 공동자극성 단백질 (예를 들어, CD27, CD28, 4-1BB (CD 137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관된 항원- 1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드)의 세포질 신호전달 서열을 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다.

[0654] 일부 실시양태에서, CAR의 세포질 신호전달 도메인 내의 세포질 신호전달 서열은 무작위적인 순서로 위치된다. 일부 실시양태에서, CAR의 세포질 신호전달 도메인 내의 세포질 신호전달 서열은 특정 순서로 서로에 연결된다. 일부 실시양태에서, 링커 (예를 들어, 본원에 기재된 링커 중 임의의 것)는 상이한 세포질 신호전달 서열 사이

의 연결을 형성하는데 사용될 수 있다.

- [0655] 일부 실시양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 CD3 ζ 의 세포질 신호전달 서열 및 공동자극성 단백질 CD28의 세포질 신호전달 서열을 포함하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 CD3 ζ 의 세포질 신호전달 서열 및 공동자극성 단백질 4-1BB의 세포질 신호전달 서열을 포함하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 CD3 ζ 의 세포질 신호전달 서열 및 공동자극성 단백질 CD28 및 4-1BB의 세포질 신호전달 서열을 포함하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 4-1BB의 세포질 신호전달 서열을 포함하지 않는다.
- [0656] CAR T 세포의 추가의 변형
- [0657] 또 다른 실시양태에서, CAR 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포)의 치료 효능은 PCT 공개 WO 2017/049166에 기재된 바와 같이, 증진된 증식과 연관된 5-히드록시메틸시토신의 감소된 총 수준, 이펙터 시토카인 생산의 조절 및 탈과립화를 발생시키며, 그에 의해 CAR 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포) 증식 및/또는 기능을 증가시키는 메틸시토신 디옥시게나제 유전자 (예를 들어, Tet1, Tet2, Tet3)의 방해에 의해 증진된다. 따라서, 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)는 CAR을 발현하도록 조작될 수 있으며, 여기서 상기 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)에서의 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 발현 및/또는 기능은 감소되거나 제거되었다.
- [0658] 또 다른 실시양태에서, CAR 이펙터 세포 (예를 들어, CAR T 세포)의 치료 효능은 PCT 공개 WO 2016/126608 및 미국 공개 번호 2018/0044424에 기재된 바와 같이, CAR을 구성적으로 발현하고 (비조건적 CAR로 지칭됨), 암을 치료하는데 유용한 또 다른 작용제를 조건적으로 발현하는 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)를 사용함으로써 증진된다. 이러한 실시양태에서, 조건적으로 발현된 작용제는 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)의 활성화, 예를 들어, 그의 표적에의 비조건적 CAR의 결합 시 발현된다. 한 실시양태에서, 조건적으로 발현된 작용제는 CAR (본원에서 조건적 CAR로 지칭됨)이다. 또 다른 실시양태에서, 조건적으로 발현된 작용제는 면역 반응의 체크포인트 억제제를 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 조건적으로 발현된 작용제는 CAR의 효능을 개선시키거나 또는 증진시키며, 시토카인을 포함할 수 있다.
- [0659] 또 다른 실시양태에서, CAR T 세포의 치료 효능은 PCT 공개 WO 2016/069282 및 미국 공개 번호 2017/0335331에 기재된 바와 같이, TCR α 쇄, TCR β 쇄, 베타-2 마이크로글로불린, HLA 분자, CTLA-4, PD1, 및 FAS로 이루어진 군으로부터 선택된 내인성 유전자의 발현을 변경시킬 (예를 들어, 하향조정할) 수 있는 핵산으로 CAR T 세포를 변형시킴으로써 증진된다.
- [0660] 또 다른 실시양태에서, CAR T 세포의 치료 효능은 PCT 공개 WO 2015/112626 및 미국 공개 번호 2016/0340406에 기재된 바와 같이, CAR 및 T 세포 프라이밍의 1종 이상의 인핸서 ("ETP")를 T 세포에서 공동-발현시킴으로써 증진된다. CAR T 세포에의 ETP 구성성분의 첨가는 증진된 "전문적인" 항원-제시 세포 (APC) 기능을 부여한다. 한 실시양태에서, CAR 및 1종 이상의 ETP는 T 세포에서 일시적으로 공동-발현된다. 따라서, 조작된 T 세포는 안전하며 (CAR/ETP 발현의 일시적 성질을 고려하면), APC 기능을 통해 연장된 면역을 유도한다.
- [0661] 또 다른 실시양태에서, CAR T 세포의 치료 효능은 PCT 공개 WO 2016/055551 및 미국 공개 번호 2017/0292118에 기재된 바와 같이, CAR 및 결합 (또는 이량체화) 도메인을 포함하는 억제성 막 단백질 (IMP)을 T 세포에서 공동-발현시킴으로써 증진된다. CAR 및 IMP는 특히 CAR 내에 포함된 제2 결합 도메인을 통해 가용성 화합물에 둘 다 반응성이며, 그에 의해 CAR 활성화를 약하게 하는 효과를 갖는, IMP에 의해 보유된 억제성 신호전달 도메인의 및 CAR에 의해 보유된 신호 전달 도메인의 이량체화 또는 리간드 인식에 의해 공동-국재화를 허용한다. 억제성 신호전달 도메인은 바람직하게는 IL-2 생산 및 T-세포 증식의 T-세포 수용체 (TCR)-매개된 활성화를 약화시키는 프로그램된 사멸-1 (PD-1)이다.
- [0662] 또 다른 실시양태에서, CAR T 세포의 치료 효능은 PCT 공개 WO 2017/032777에 기재된 바와 같이, 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 세포의 부분의 입체형태에서의 제어된 변이가 소형 분자의 첨가 시 수득되는 시스템을 사용하여 증진된다. 이 통합된 시스템은 온/오프 상태 사이의 항원 및 항원 결합 도메인 사이의 상호작용을 스위칭한다. CAR의 세포의 부분의 입체형태를 제어할 수 있음으로써, CAR T 세포의 하류 기능, 예컨대 세포독성은 직접적으로 조정될 수 있다. 따라서, CAR은 그것이 a) i) 세포의 항원 결합 도메인; 및 ii) 미리 결정된 다가 리간드에 결합하여 상기 2개의 결합 도메인 및 그들이 결합할 수 있는 다가 리간드를 포함하는 다량체를 형성할 수 있는 적어도 제1 다량체화 리간드-결합 도메인 및 제2 다량체화 리간드-결합 도메인을 포함하는 스위치 도메인을 포함하는 적어도 1개의 엑토도메인; b) 적어도 1개의 막횡단 도메인; 및 c) 신호 전달 도메인 및 임의로 공동-자극성 도메인을 포함하는 적어도 1개의 엔도도메인을 포함하며; 여기서 스위치 도메인은 세포의 항원

결합 도메인 및 막횡단 도메인 사이에 위치하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0663] **II. 종양-연관된 항원 표적화 항체**

[0664] 일부 측면에서, 본 개시내용은 종양 항원을 표적화하는 항체와 함께 사용되거나 수행되는 면역조정성 융합 단백질 제공한다.

[0665] 치료 모노클로날 항체는 종양 선택적 항원 또는 에피토프를 표적화함으로써 종양 선택적 치료를 허용할 것인 제약 활성제의 부류로서 상정되었다.

[0666] 항체, 및 그의 항원-결합 단편을 생산하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,247,301, 번호 7,923,221, 및 미국 특허 출원 2008/0138336에 개시되어 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0667] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 치료 항체는 임상 시험에서, 또는 임상적 사용을 위한 개발에서 사용하기 위해 승인된 관련 기술분야에 인식된 항암 항체 중 임의의 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 1종 초과 항암 항체는 본 개시내용의 조합 요법에 포함될 수 있다.

[0668] 항암 항체의 비-제한적 예는 제한 없이 하기를 포함한다: HER-2/neu 양성 유방암 또는 전이성 유방암을 치료하는데 사용되는 트라스투주맙 (미국 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코에 소재하는 제넨테크(Genentech)에 의한 헤르셉틴™); 결장직장암, 전이성 결장직장암, 유방암, 전이성 유방암, 비-소세포 폐암, 또는 신세포 암종을 치료하는데 사용되는 베바시주맙 (제넨테크에 의한 아바스틴(AVASTIN)™); 비-호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병을 치료하는데 사용되는 리툭시맙 (제넨테크에 의한 리툭산(RITUXAN)™); 유방암, 전립선암, 비소세포 폐암, 또는 난소암을 치료하는데 사용되는 페르투주맙 (제넨테크에 의한 옴니타르그(OMNITARG)™); 결장직장암, 전이성 결장직장암, 폐암, 두경부암, 결장암, 유방암, 전립선암, 위암, 난소암, 뇌암, 췌장암, 식도암, 신세포암, 전립선암, 자궁경부암, 또는 방광암을 치료하는데 사용될 수 있는 세록시맙 (미국 뉴욕주 뉴욕에 소재하는 임클론 시스템즈 인코포레이티드(ImClone Systems Incorporated)에 의한 에르비투스(ERBITUX)™); 결장직장암, 두경부암, 뿐만 아니라 다른 잠재적 암 표적을 치료하는데 사용되는 IMC-1C11 (임클론 시스템즈 인코포레이티드); 그의 질환이 리툭시맙에 대해 불응성이고, 화학요법 후에 재발된 전환이 있는 및 없는 CD20 양성, 소포성, 비-호지킨 림프종일 수 있는 비-호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 토시투모맙 및 토시투모맙 및 아이오딘 I 131 (미국 워싱턴주 시애틀에 소재하는 코릭사 코퍼레이션(Corixa Corporation)에 의한 벅사르(BEXXAR) XM); In^{111} 이비르투모맙 티옥세탄; Y^{90} 이비르투모맙 티옥세탄; In^{111} 이비르투모맙 티옥세탄 및 Y^{90} 이비르투모맙 티옥세탄 (미국 매사추세츠주 캄브리지에 소재하는 바이오젠 아이디(Biogen Idee)에 의한 제발린(ZEVALIN)™) (이는 제발린 소포성 림프종; 제발린 또는 불응성, 저 등급 또는 소포성 비-호지킨 림프종; 또는 형질전환된 B-세포 비-호지킨 림프종을 포함할 수 있는 림프종 또는 비-호지킨 림프종을 치료하는데 사용됨); 비소세포 폐암 또는 자궁경부암을 치료하는데 사용되는 EMD 7200 (미국 노스 캐롤라이나주 더럼에 소재하는 이엠디 파마슈티칼스(EMD Pharmaceuticals)); 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 SGN-30 (미국 워싱턴주 보셀에 소재하는 시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)에 의한 CD30 항원에 표적화된 유전적으로 조작된 모노클로날 항체); 비소세포 폐암을 치료하는데 사용되는 SGN-15 (시애틀 제네틱스에 의한 독소루비신에 접합된 루이시(Lewisy)-관련된 항원에 표적화된 유전적으로 조작된 모노클로날 항체); 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 골수형성이상 증후군 (MDS)을 치료하는데 사용되는 SGN-33 (시애틀 제네틱스에 의한 CD33 항원에 표적화된 인간화 항체); 다발성 골수종 또는 비-호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 SGN-40 (시애틀 제네틱스에 의한 CD40 항원에 표적화된 인간화 모노클로날 항체); 비-호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 SGN-35 (시애틀 제네틱스에 의한 아우리스타틴 E에 접합된 CD30 항원에 표적화된 유전적으로 조작된 모노클로날 항체); 신장암 및 비인두 암종을 치료하는데 사용되는 SGN-70 (시애틀 제네틱스에 의한 CD70 항원에 표적화된 인간화 항체); SGN-75 (시애틀 제네틱스에 의한 SGN70 항체 및 아우리스타틴 유도체로 구성된 접합체); 및 흑색종 또는 전이성 흑색종을 치료하는데 사용되는 SGN-17/19 (시애틀 제네틱스에 의한 멜팔란 프로드러그에 접합된 항체 및 효소를 함유하는 융합 단백질).

[0669] 본 개시내용의 방법에 사용되는 치료 항체는 상기 기재된 것들에 제한되지는 않음이 이해되어야 한다. 예를 들어, 하기 승인된 치료 항체는 또한 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다: 역형성 거대 세포 림프종 및 호지킨 림프종을 위한 브렌투시맙 베도틴 (아드세트리스(ADCETRIS)™), 흑색종을 위한 이필리무맙 (MDX-101; 예르보이(YERVOY)™), 만성 림프구성 백혈병을 위한 오파투무맙 (아르제라(AZZERRA)™), 결장직장암을 위한 파니투무맙 (벡티빅스(VECTIBIX)™), 만성 림프구성 백혈병을 위한 알렘투주맙 (캄파트(CAMPATH)™), 만성 림프구성 백혈병

을 위한 오파투무맙 (아르제라™), 급성 골수성 백혈병을 위한 겐투주맙 오조가미신 (밀로타르그(MYLOTARG)™).

[0670] 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 항체는 또한 면역 세포에 의해 발현되는 분자를 표적화할 수 있다. 예컨대 OX40을 표적화하고, 종양 부위에서 항원- 특이적 CD8+ T 세포를 증가시키고, 종양 거부를 증진시키는 OX86; CD137을 표적화하고, 확립된 종양의 퇴행, 뿐만 아니라 CD8+ T 세포의 확장 및 유지를 유발하는 BMS-663513, 및 CD25를 표적화하고, CD4+CD25+FOXP3+Treg의 일시적 고갈을 유발하고, 종양 퇴행을 증진시키고, 이펙터 T 세포의 수를 증가시키는 다클리주맙 (제나팍스(ZENAPAX)™) (그러나 이에 제한되지는 않음). 이들 항체의 보다 상세한 논의는, 예를 들어, 문헌 [Weiner et al., Nature Rev. Immunol 2010;10:317-27]에서 발견될 수 있다.

[0671] 종양 항원 (예를 들어, 상이한 유형의 암, 예컨대 암종, 육종, 골수종, 백혈병, 림프종, 및 이들의 조합과 연관된 종양 항원)을 표적화하는 다른 치료 항체는 확인될 수 있다. 예를 들어, 하기 종양 항원은 본원에 개시된 방법에서 치료 항체에 의해 표적화될 수 있다.

[0672] 종양 항원은 상피암 항원, (예를 들어, 유방, 위장, 폐), 전립선 특이적 암 항원 (PSA) 또는 전립선 특이적 막 항원 (PSMA), 방광암 항원, 폐 (예를 들어, 소세포 폐) 암 항원, 결장암 항원, 난소암 항원, 뇌암 항원, 위암 항원, 신세포 암종 항원, 췌장암 항원, 간암 항원, 식도암 항원, 두경부암 항원, 또는 결장직장암 항원일 수 있다. 특정 실시양태에서, 종양 항원은 림프종 항원 (예를 들어, 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종), B-세포 림프종 암 항원, 백혈병 항원, 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종 또는 형질 세포 골수종) 항원, 급성 림프모구성 백혈병 항원, 만성 골수성 백혈병 항원, 또는 급성 골수성 백혈병 항원이다. 기재된 종양 항원은 단지 예시적이며, 임의의 종양 항원은 본원에 개시된 방법에 사용하기 위해 표적화될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0673] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 대부분의 또는 모든 인간 선암종 상에 발견되는 뮤신-1 단백질 또는 펩티드 (MUC-1)이다: 다발성 골수종 및 일부 B 세포 림프종을 포함하는 췌장, 결장, 유방, 난소, 폐, 전립선, 두경부. 크론병 또는 췌양성 결장염 중 어느 하나인 염증성 장 질환을 갖는 환자는 결장직장 암종을 발달시킬 증가될 위험이 있다. MUC-1은 유형 I 막형단 당단백질이다. MUC-1의 주요 세포외 부분은 면역원성 에피토프를 포함하는 20개의 아미노산으로 이루어진 다수의 탠덤 반복부를 갖는다. 일부 암에서 이는 면역계에 의해 인식되는 비글리코실화된 형태로 노출된다 (Gendler et al., J Biol Chem 1990;265:15286-15293).

[0674] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 흑색종 및 결장암과 연관된 돌연변이된 B-Raf 항원이다. 이들 돌연변이의 대다수는 B-Raf의 활성화 절편 내의 잔기 599에서 발현의 글루탐산으로의 변화를 발생시키는 뉴클레오티드 1796에서의 T-A의 단일 뉴클레오티드 변화를 나타낸다. Raf 단백질은 또한 모든 인간 암의 대략 1/3에 존재하는 종양 유전자 형태인 활성화된 Ras 단백질의 이펙터로서 암과 간접적으로 연관된다. 정상적인 비-돌연변이된 B-Raf는 세포 막으로부터 핵으로 신호를 중계하는 세포 신호전달에 수반된다. 단백질은 통상적으로 단지 신호를 중계하는데 필요할 경우 활성화이다. 대조적으로, 돌연변이체 B-Raf는 항상 활성이어서, 신호전달 중계를 방해하는 것으로 보고되었다 (Mercer and Pritchard, Biochim Biophys Acta (2003) 1653(1):25-40; Sharkey et al., Cancer Res. (2004) 64(5):1595-1599).

[0675] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 인간 표피 성장 인자 수용체-2 (HER-2/neu) 항원이다. HER-2/neu를 과발현하는 세포를 갖는 암은 HER-2/neu⁺ 암으로 지칭된다. 예시적인 HER-2/neu⁺ 암은 전립선암, 폐암, 유방암, 난소암, 췌장암, 피부암, 간암 (예를 들어, 간세포 선암종), 장암, 및 방광암을 포함한다.

[0676] HER-2/neu는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)와 40% 상동성을 갖는 대략 645 aa의 세포외 결합 도메인 (ECD), 고도로 소수성 막형단 앵커 도메인 (TMD), 및 EGFR과 80% 상동성을 갖는 대략 580 aa의 카르복시말단 세포내 도메인 (ICD)을 갖는다. HER-2/neu의 뉴클레오티드 서열은 진뱅크™에서 이용가능하다. 수탁 번호 AH002823 (인간 HER-2 유전자, 프로모터 영역 및 엑손 1); M16792 (인간 HER-2 유전자, 엑손 4); M16791 (인간 HER-2 유전자, 엑손 3); M16790 (인간 HER-2 유전자, 엑손 2); 및 M16789 (인간 HER-2 유전자, 프로모터 영역 및 엑손 1). HER-2/neu 단백질에 대한 아미노산 서열은 진뱅크™에서 이용가능하다. 수탁 번호 AAA58637. 이들 서열에 기반하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 유효한 면역 반응을 생성하는 적절한 에피토프를 발견하는 공지된 검정을 사용하여 HER-2/neu 항원을 개발할 수 있다. 예시적인 HER-2/neu 항원은 p369-377 (HER-2/neu 유래된 HLA-A2 펩티드); dHER2 (코릭사 코포레이션); li-Key MHC 부류 II 에피토프 하이브리드 (제네렉스 바이오테크놀로지 코포레이션(Generex Biotechnology Corporation)); 펩티드 P4 (아미노산 378-398); 펩티드 P7 (아미노산 610-623); 펩티드 P6 (아미노산 544-560) 및 P7의 혼합물; 펩티드 P4, P6 및 P7의 혼합물; HER2 [9754] 등을 포함한다.

- [0677] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 항원이다. EGFR 항원은 EGFR 변이체 1 항원, EGFR 변이체 2 항원, EGFR 변이체 3 항원 및/또는 EGFR 변이체 4 항원일 수 있다. EGFR을 과발현하는 세포를 갖는 암은 EGFR⁺ 암으로 지칭된다. 예시적인 EGFR⁺ 암은 폐암, 두경부암, 결장암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 위암, 난소암, 뇌암 및 방광암을 포함한다.
- [0678] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 항원이다. VEGFR은 암-유도된 혈관신생의 조절제인 것으로 간주된다. VEGFR을 과발현하는 세포를 갖는 암은 VEGFR⁺ 암으로 지칭된다. 예시적인 VEGFR⁺ 암은 유방암, 폐암, 소세포 폐암, 결장암, 결장직장암, 신장암, 백혈병, 및 림프구성 백혈병을 포함한다.
- [0679] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 안드로젠-독립성 전립선암에서 만연하게 발현되는 전립선-특이적 항원 (PSA) 및/또는 전립선-특이적 막 항원 (PSMA)이다.
- [0680] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 흑색종과 연관된 종양-특이적 항원인 당단백질 100 (gp 100)이다.
- [0681] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 암배아 (CEA) 항원이다. CEA를 과발현하는 세포를 갖는 암은 CEA⁺ 암으로 지칭된다. 예시적인 CEA⁺ 암은 결장직장암, 위암 및 췌장암을 포함한다. 예시적인 CEA 항원은 CAP-1 (즉, CEA aa 571-579), CAP1-6D, CAP-2 (즉, CEA aa 555-579), CAP-3 (즉, CEA aa 87-89), CAP-4 (CEA aa 1-11), CAP-5 (즉, CEA aa 345-354), CAP-6 (즉, CEA aa 19-28) 및 CAP-7을 포함한다.
- [0682] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 탄수화물 항원 10.9 (CA 19.9)이다. CA 19.9는 루이스 A 혈액형 물질과 관련된 올리고당류이며, 결장직장암과 연관된다.
- [0683] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 흑색종 암 항원이다. 흑색종 암 항원은 흑색종을 치료하는데 유용하다. 예시적인 흑색종 암 항원은 MART-1 (예를 들어, MART-1 26-35 펩티드, MART-1 27-35 펩티드); MART-1/멜란 A; pMel17; pMel17/gp100; gp100 (예를 들어, gp 100 펩티드 280-288, gp 100 펩티드 154-162, gp 100 펩티드 457-467); TRP-1; TRP-2; NY-ESO-1; p16; 베타-카테닌; mum-1 등을 포함한다.
- [0684] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 돌연변이체 또는 야생형 ras 펩티드이다. 돌연변이체 ras 펩티드는 돌연변이체 K-ras 펩티드, 돌연변이체 N-ras 펩티드 및/또는 돌연변이체 H-ras 펩티드일 수 있다. ras 단백질에서의 돌연변이는 전형적으로 위치 12 (예를 들어, 글리신에 대해 치환된 아르기닌 또는 발린), 13 (예를 들어, 글리신에 대해 아스파라긴), 61 (예를 들어, 류신으로의 글루타민) 및/또는 59에서 발생한다. 돌연변이체 ras 펩티드는 폐암 항원, 위장암 항원, 간암 항원, 골수암 항원 (예를 들어, 급성 백혈병, 골수형성이상), 피부암 항원 (예를 들어, 흑색종, 기저 세포, 편평 세포), 방광암 항원, 결장암 항원, 결장직장암 항원, 및 신세포암 항원으로서 유용할 수 있다.
- [0685] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 돌연변이체 및/또는 야생형 p53 펩티드이다. p53 펩티드는 결장암 항원, 폐암 항원, 유방암 항원, 간세포 암종 암 항원, 림프종 암 항원, 전립선암 항원, 갑상선암 항원, 방광암 항원, 췌장암 항원 및 난소암 항원으로서 사용될 수 있다.
- [0686] 추가의 종양 항원은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 신경교종-연관된 항원, 암배아 항원 (CEA), β -인간 용모성 성선자극호르몬, 알파페토단백질 (AFP), 렉틴-반응성 AFP, 티로글로불린, RAGE-1, MN-CA IX, 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제, RU1, RU2 (AS), 장 카르복시 에스테라제, mut hsp70-2, M-CSF, 프로스타제, 전립선-특이적 항원 (PSA), PAP, NY-ESO-1, LAGE-1a, p53, 티로시나제, 프로스테인, PSMA, ras, Her2/neu, TRP-1, TRP-2, TAG-72, KSA, CA-125, PSA, BRCI, BRC-II, bcr-abl, pax3-fkhr, ews-fli-1, 서비빈 및 텔로머라제, 전립선-암종 종양 항원-1 (PCTA-1), MAGE, GAGE, GP-100, MUC-1, MUC-2, ELF2M, 호중구 엘라스타제, 에프린B2, CD22, 인슐린 성장 인자 (IGF)-I, IGF-II, IGF-I 수용체, 및 메소텔린을 포함한다.
- [0687] 특정 실시양태에서, 종양 항원은 악성 종양과 연관된 1개 이상의 항원성 암 에피토프를 포함한다. 악성 종양은 면역 공격에 대한 표적 항원으로서 기능할 수 있는 다수의 단백질을 발현한다. 이들 분자는 조직-특이적 항원, 예컨대 흑색종에서의 MART-1, 티로시나제 및 GP 100 및 전립선암에서의 전립선산 포스파타제 (PAP) 및 전립선-특이적 항원 (PSA)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 다른 표적 분자는 형질전환-관련된 분자, 예컨대 종양유전자 HER-2/Neu ErbB-2의 그룹에 속한다. 표적 항원의 더 또 다른 그룹은 종양-태아 항원, 예컨대 암배아 항원 (CEA)이다. B-세포 림프종에서 종양-특이적 이디오타입 이뮤노글로불린은 개별적 종양에 고유한 진정한 종양-특이적 이뮤노글로불린 항원을 구성한다. B-세포 분화 항원, 예컨대 CD19, CD20 및 CD37은 B-세포 림

프종에서의 표적 항원에 대한 다른 후보이다. 이들 항원 중 일부 (CEA, HER-2, CD19, CD20, 이디오타입)는 제한된 성공을 갖는 모노클로날 항체로의 수동 면역요법을 위한 표적으로서 사용되었다.

[0688] 종양 항원은 또한 종양-특이적 항원 (TSA) 또는 종양-연관된 항원 (TAA)일 수 있다. TSA는 종양 세포에 대해 고유하며, 신체에서 다른 세포 상에 발생하지 않는다. TAA 연관된 항원은 종양 세포에 대해 고유하지 않으며, 대신 또한 항원에 대한 면역학적 내성의 상태를 유도하는데 실패하는 조건 하에서 정상 세포 상에 발현된다. 종양 상의 항원의 발현은 면역계가 항원에 대해 반응하는 것을 가능하게 하는 조건 하에서 일어날 수 있다. TAA는 면역계가 미성숙하고, 반응할 수 없는 태아 발달 동안 정상 세포 상에 발현되는 항원일 수 있거나, 이들은 통상적으로 정상 세포 상에 극도로 낮은 수준으로 존재하지만, 종양 세포 상에 훨씬 더 높은 수준으로 발현되는 항원일 수 있다.

[0689] TSA 또는 TAA 항원의 비-제한적 예는 하기를 포함한다: 분화 항원, 예컨대 MART-1/멜란A (MART-1), Pmel 17, 티로시나제, TRP-1, TRP-2 및 종양-특이적 다제통 항원, 예컨대 MAGE-1, MAGE-3, BAGE, GAGE- 1, GAGE-2, p15; 과발현된 배아 항원, 예컨대 CEA; 과발현된 종양유전자 및 돌연변이된 종양-서프레스 유전자, 예컨대 p53, Ras, HER-2/neu; 염색체 전위로부터 발생하는 고유한 종양 항원, 예컨대 BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, 1GH-IGK, MYL-RAR; 및 바이러스 항원, 예컨대 엡스타인 바 바이러스 항원 EBVA 및 인간 유두종바이러스 (HPV) 항원 E6 및 E7. 다른 거대 단백질-기반 항원은 TSP- 180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE- 6, RAGE, NY-ESO, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H 1, PSA, TAG-72, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 베타-카테닌, CDK4, Mum-1, p15, p16, 43-9F, 5T4(791Tgp72), 알파-페토단백질, 베타-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3\CA 27.29\BCAA, CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\ I, CO-029, FGF-5, G250, Ga733VEpCAM, HTgp- 175, M344, MA-50, MG7- Ag, MOV 18, NB/70K, NY-CO- 1, RCAS 1, SDCCAG16, TA-90\Mac-2 결합 단백질, 아시클로필린 C-연관된 단백질, TAAL6, TAG72, TLP, 및 TPS를 포함한다.

[0690] 특정 실시양태에서, 종양-연관된 항원은 환자의 종양 세포를 시퀀싱하고, 단지 종양에서만 발견되는 돌연변이된 단백질을 확인함으로써 결정된다. 이들 항원은 "신생항원"으로 지칭된다. 신생항원이 확인되었으면, 그것에 대한 치료 항체가 생산되고, 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다.

[0691] 치료 항체는 항체의 단편; 항체를 포함하는 복합체; 또는 항체를 포함하는 접합체일 수 있다. 항체는 임의로 키메라 또는 인간화 또는 완전히 인간일 수 있다.

[0692] III. 면역 체크포인트 차단

[0693] 일부 측면에서, 본 개시내용은 면역 체크포인트 억제제 또는 면역 체크포인트 차단제와 함께 사용되거나 수행되는 면역조절성 융합 단백질을 제공한다.

[0694] T 세포 활성화 및 이펙터 기능은 "면역 체크포인트"로 지칭되는 공동-자극성 및 억제성 신호에 의해 균형화된다. T 세포 이펙터 기능을 조절하는 억제성 리간드 및 수용체는 종양 세포 상에 과발현된다. 이어서, 공동-자극성 수용체의 효능제 또는 억제성 신호의 길항제는 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 발생시킨다. 종양 세포를 직접적으로 표적화하는 치료 항체와 대조적으로, 면역 체크포인트 차단제는 내인성 항-종양 활성을 증진시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 면역 체크포인트 차단제는 억제성 신호의 길항제, 예를 들어, 예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3, B7-H3, B7-H4, 또는 TIM3를 표적화하는 항체이다. 이들 리간드 및 수용체는 문헌 [Pardoll, D., Nature. 12: 252-264, 2012]에 검토되어 있다.

[0695] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 억제성 면역조절제로부터의 신호전달을 방해하거나 또는 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분이다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 억제성 면역조절제로부터의 신호전달을 방해하거나 또는 억제하는 소형 분자이다.

[0696] 특정 실시양태에서, 억제성 면역조절제 (면역 체크포인트 차단제)는 PD-1/PD-L1 신호전달 경로의 구성성분이다. 따라서, 본 개시내용의 특정 실시양태는 PD-1 수용체 및 그의 리간드, PD-L1 사이의 상호작용을 방해하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 암에 걸린 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 대상체의 면역요법을 위한 방법을 제공한다. PD-1에 결합하고, PD-1 및 그의 리간드, PD-L1 사이의 상호작용을 방해하고, 항-종양 면역 반응을 자극하는 관련 기술분야에 공지된 항체는 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합하다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 PD-1에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, PD-1을 표적화하고, 임상 시험 중에 있는 항체는, 예를 들어, 니볼루맵 (BMS-936558, 브리스톨-마이어스 스퀴브 (Bristol-Myers Squibb)) 및 캄브롤리주맵 (람브롤리주맵, MK03475, 머크(Merck))을 포함한다. 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 다른 적합한 항체는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 항-PD-1

항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 PD-L1에 특이적으로 결합하고, PD-1과의 그의 상호작용을 억제하며, 그에 의해 면역 활성을 증가시킨다. PD-L1에 결합하고, PD-1 및 PD-L1 사이의 상호작용을 방해하고, 항-종양 면역 반응을 자극하는 관련 기술분야에 공지된 항체는 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합하다. 예를 들어, PD-L1을 표적화하고, 임상 시험 중인 항체는 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스킵) 및 MPDL3280A (진테크(Genentech))를 포함한다. PD-L1을 표적화하는 다른 적합한 항체는 미국 특허 번호 7,943,743에 개시되어 있다. PD-1 또는 PD-L1에 결합하고, PD-1/PD-L1 상호작용을 방해하고, 항-종양 면역 반응을 자극하는 임의의 항체는 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합함이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0697] 특정 실시양태에서, 억제성 면역조절제는 CTLA-4 신호전달 경로의 구성성분이다. 따라서, 본 개시내용의 특정 실시양태는 CTLA-4를 표적화하고, CD80 및 CD86과의 그의 상호작용을 방해하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 암에 걸린 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 대상체의 면역요법을 위한 방법을 제공한다. CTLA-4를 표적화하는 예시적인 항체는 FDA 승인된 이필리무맵 (MDX-010, MDX-101, 브리스톨-마이어스 스킵), 및 현재 인간 시험을 거치고 있는 트레멜리무맵 (티실리무맵, CP-675, 206, 화이자(Pfizer))을 포함한다. CTLA-4를 표적화하는 다른 적합한 항체는 본원에 참조로 포함되는 WO 2012/120125, 미국 특허 번호 6,984,720, 번호 6,682,7368, 및 미국 특허 출원 2002/0039581, 2002/0086014, 및 2005/0201994에 개시되어 있다. CTLA-4에 결합하고, CD80 및 CD86과의 그의 상호작용을 방해하고, 항-종양 면역 반응을 자극하는 임의의 항체는 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합함이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0698] 특정 실시양태에서, 억제성 면역조절제는 LAG3 (림프구 활성화 유전자 3) 신호전달 경로의 구성성분이다. 따라서, 본 개시내용의 특정 실시양태는 LAG3을 표적화하고, MHC 부류 II 분자와의 그의 상호작용을 방해하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 암에 걸린 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 대상체의 면역요법을 위한 방법을 제공한다. LAG3을 표적화하는 예시적인 항체는 현재 인간 시험을 거치고 있는 IMP321 (이뮤텡(Immutep))이다. LAG3을 표적화하는 다른 적합한 항체는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 2011/0150892에 개시되어 있다. LAG3에 결합하고, MHC 부류 II 분자와의 그의 상호작용을 방해하고, 항-종양 면역 반응을 자극하는 임의의 항체는 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합함이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0699] 특정 실시양태에서, 억제성 면역조절제는 B7 패밀리 신호전달 경로의 구성성분이다. 특정 실시양태에서, B7 패밀리 구성원은 B7-H3 및 B7-H4이다. 따라서, 본 개시내용의 특정 실시양태는 B7-H3 또는 H4를 표적화하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 암에 걸린 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 대상체의 면역요법을 위한 방법을 제공한다. B7 패밀리는 임의의 한정된 수용체를 갖지 않지만, 이들 리간드는 종양 세포 또는 종양-침윤 세포 상에 상향조절된다. 전임상 마우스 모델은 이들 리간드의 차단이 항-종양 면역을 증진시킬 수 있음을 나타내었다. B7-H3을 표적화하는 예시적인 항체는 현재 인간 시험을 거치고 있는 MGA271 (마크로제닉스(Macrogenics))이다. LAG3을 표적화하는 다른 적합한 항체는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 2013/0149236에 개시되어 있다. B7-H3 또는 H4에 결합하고, 항-종양 면역 반응을 자극하는 임의의 항체는 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합함이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0700] 특정 실시양태에서, 억제성 면역조절제는 TIM3 (T 세포 막 단백질 3) 신호전달 경로의 구성성분이다. 따라서, 본 개시내용의 특정 실시양태는 LAG3을 표적화하고, 갈렉틴 9와의 그의 상호작용을 방해하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 암에 걸린 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 대상체의 면역요법을 위한 방법을 제공한다. TIM3을 표적화하는 적합한 항체는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 2013/0022623에 개시되어 있다. TIM3에 결합하고, 갈렉틴 9와의 그의 상호작용을 방해하고, 항-종양 면역 반응을 자극하는 임의의 항체는 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합함이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0701] 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 면역 체크포인트를 표적화하는 항체는 상기 기재된 것들에 제한되지는 않음이 이해되어야 한다. 더욱이, 표적화가 예를 들어, T 세포 증식의 증가, 증진된 T 세포 활성화, 및/또는 증가된 시토카인 생산 (예를 들어, IFN- γ , IL-2)에서 반영된 바와 같이 항-종양 면역 반응의 자극을 발생시킨다면, 다른 면역 체크포인트 표적은 또한 본원에 기재된 방법에서 길항제 또는 항체에 의해 표적화될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0702] IV. 암 백신

[0703] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암 백신과 함께 사용되거나 수행되는 면역조정성 융합 단백질을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암 백신은 특이적 표적, 예컨대 종양-연관된 항원에 대한 특이적 면역 반응을 자극한다.

- [0704] 특정 실시양태에서, 암 백신은 재조합 유전자를 항원 제시 세포 (APC)에 전달하는 바이러스, 박테리아 또는 효모 벡터를 포함한다.
- [0705] 특정 실시양태에서 암 백신은 자가 또는 동종이형 종양 세포를 사용한다. 특정 실시양태에서, 이들 종양 세포는 MHC, 공동자극성 분자, 또는 시토카인의 발현을 위해 변형될 수 있다.
- [0706] 특정 실시양태에서, 종양-연관된 항원은 환자의 종양 세포를 시퀀싱하고, 단지 종양에서만 발견되는 돌연변이된 단백질을 확인함으로써 결정된다. 이들 항원은 "신생항원"으로 지칭된다. 신생항원이 확인되었으면, 이는 백신을 위한 항원으로서 또는 신생항원과 특이적으로 반응성인 모노클로날 항체를 개발하기 위해 사용될 수 있다.
- [0707] 특정 실시양태에서, 백신은 시토카인, 예컨대 GM-CSF로 형질도입되거나, 아주반트 화합물, 예컨대 GM-CSF-분비 종양 세포 백신 GVAX로 로딩된 방사선조사된 종양 세포를 포함한다 (*Immunological Reviews*, 222(1): 287-298, 2008). 특정 실시양태에서 백신은 임의로 아주반트와 조합으로 면역원성 조성물의 형태로의 1종 이상의 종양-연관된 항원을 포함한다. 예를 들어, HPV-16 종양단백질에 대한 백신접종은 외음부 상피내 신생물에 대한 양성 임상 결과를 발생시켰다 (*The New England Journal of Medicine*, 361(19), 1838-1847, 2012). 또한, 단일-용량 시클로포스파미드 후의 암 백신 IMA901에 대한 다중펩티드 면역 반응은 보다 긴 환자 생존과 연관된다 (*Nature Medicine*, 18(8): 1254-61, 2012). 대안적으로, DNA-기반 접근법은 환자를 1종 이상의 종양-연관된 항원으로 면역화하는데 사용될 수 있다. 무린 흑색종에서 항-티로시나제 관련된 단백질-1 모노클로날 항체와 조합으로 DNA 백신을 사용하여 개선된 종양 면역이 관찰된다 (*Cancer Research*, 68(23), 9884-9891, 2008).
- [0708] 다른 백신 접근법은 종양-연관된 항원과 함께 배양되어, 면역계를 자극하고, 관심의 항원을 표적화할 항원 제시 세포를 생산할 수 있는 환자 면역 세포, 예컨대 수지상 세포를 이용한다. 이 접근법을 사용한 현재 FDA 승인된 암 치료 백신은 전이성 전립선암을 갖는 일부 남성에서 사용하기 위해 승인된 프로벤지(Provenge)® (덴드레온(Dendreon))이다. 이 백신은 대부분의 전립선암 세포 상에 발견되는 항원인 전립선산 포스파타제 (PAP)에 대한 면역 반응을 자극한다. 백신은 특이적인 환자의 면역 세포를 분리하고, 수지상 세포를 PAP와 함께 배양하여, 면역계를 자극하고, PAP를 표적화할 항원 제시 세포를 생산함으로써 생성된다. 이들 및 다른 암 백신은 본원에 기재된 바와 같은 다른 치료와 조합으로 사용될 수 있다.
- [0709] **A. 친양쪽성 백신**
- [0710] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질과 함께 사용하기에 적합한 암 백신은 본원에 참조로 포함되는 US 2013/0295129에 기재된 바와 같은 친양쪽성 백신이다. 친양쪽성 백신은 알부민-결합 지질 및 펩티드 항원 또는 분자 아주반트를 조합하여 생체내에서 펩티드 또는 아주반트를 림프절에 유효하게 표적화한다. 지질 접합체는 내인성 알부민에 결합하고, 이는 이들을 이들이 항원 제시 세포에 의한 알부민의 여과로 인해 축적되는 림프 및 배수 림프절에 표적화한다. 지질 접합체가 항원성 펩티드 또는 분자 아주반트를 포함하는 경우, 접합체는 왕성한 면역 반응을 유도하거나 또는 증진시킨다.
- [0711] 림프절-표적화 접합체는 전형적으로 3개의 도메인을 포함한다: 고도로 친지질성, 알부민-결합 도메인 (예를 들어, 알부민-결합 지질), 카고, 예컨대 분자 아주반트 또는 펩티드 항원, 및 접합체의 가용성을 촉진시키고, 세포 형질막 내로 삽입하는 지질의 능력을 감소시키는 극성 블록 링커. 따라서, 특정 실시양태에서, 접합체의 일반적 구조는 L-P-C이며, 여기서 "L"은 알부민-결합 지질이고, "P"는 극성 블록이고, "C"는 카고, 예컨대 분자 아주반트 또는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 카고 자체는 또한 극성 블록 도메인으로서 기능할 수 있으며, 별개의 극성 블록 도메인은 요구되지 않는다. 따라서, 특정 실시양태에서 접합체는 단지 2개의 도메인을 갖는다: 알부민-결합 지질 및 카고.
- [0712] 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 접합체의 카고는 전형적으로 분자 아주반트, 예컨대 면역자극성 올리고뉴클레오타이드, 또는 펩티드 항원이다. 그러나, 카고는 또한 림프절에 대한 유효한 트래피킹을 요구하는 다른 올리고뉴클레오타이드, 펩티드, 톨-유사 수용체 효능제 또는 다른 면역조정성 화합물, 염료, MRI 조영제, 형광단 또는 소형 분자 약물일 수 있다.
- [0713] 특정 실시양태에서, 지질-올리고뉴클레오타이드 접합체는 지질에 직접적으로 접합되거나, 지질에 접합된 링커에 연결된 면역자극성 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 실시양태는 지질에 직접적으로 접합되거나, 지질에 접합된 링커에 연결된 항원성 펩티드를 포함하는 지질-펩티드 접합체에 관한 것이다.
- [0714] 지질
- [0715] 지질 접합체는 전형적으로 소수성 지질을 포함한다. 지질은 선형, 분지형, 또는 환형일 수 있다. 지질은 바람

직하게는 적어도 17 내지 18개 탄소의 길이이지만, 그것이 양호한 알부민 결합 및 림프절에의 적당한 표적화를 나타내는 경우 더 짧을 수 있다. 림프절-표적화 접합체는 림프를 통한 림프절에의 전달의 부위로부터 트래피킹 될 수 있는 지질-올리고뉴클레오타이드 접합체 및 지질-펩티드 접합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 활성은 부분적으로 대상체의 혈액 중의 알부민과 회합하는 접합체의 능력에 의존한다. 따라서, 림프절-표적화된 접합체는 전형적으로 생리학적 조건 하에서 알부민에 결합할 수 있는 지질을 포함한다. 림프절을 표적화하는데 적합한 지질은 알부민에 결합하는 지질 또는 지질을 포함하는 지질 접합체의 능력에 기반하여 선택될 수 있다. 알부민에 결합하는 지질 또는 지질 접합체의 능력을 시험하기 위한 적합한 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0716] 예를 들어, 특정 실시양태에서, 복수의 지질 접합체는 수용액에서 자발적으로 미셀을 형성하도록 허용된다. 미셀은 알부민, 또는 알부민을 포함하는 용액, 예컨대 소 태아 혈청 (FBS)과 함께 인큐베이션된다. 샘플은, 예를 들어, ELISA, 크기 배제 크로마토그래피 또는 결합이 발생하였는지를 결정하는 다른 방법에 의해 분석될 수 있다. 지질 접합체는 알부민, 또는 알부민을 포함하는 용액, 예컨대 소 태아 혈청 (FBS)의 존재 하에서, 상기 논의된 바와 같이 미셀이 해리되고, 지질 접합체가 알부민에 결합하는 경우, 림프절-표적화 접합체로서 선택될 수 있다.

[0717] 림프절 표적화 지질 접합체에 사용하기 위한 바람직한 지질의 예는 선형, 불포화 및 포화 지방산, 분지형 포화 및 불포화 지방산, 및 지방산 유도체, 예컨대 지방산 에스테르, 지방산 아미드, 및 지방산 티오에스테르, 디아실 지질, 콜레스테롤, 콜레스테롤 유도체, 및 스테로이드 산, 예컨대 담즙산, 지질 A 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 8-30개의 탄소의 지방족 꼬리를 갖는 지방산을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0718] 특정 실시양태에서, 지질은 디아실 지질 또는 2개의 꼬리를 갖는 지질이다. 일부 실시양태에서, 디아실 지질 중의 꼬리는 약 8개 내지 약 30개의 탄소를 함유하며, 포화, 불포화, 또는 이들의 조합일 수 있다. 꼬리는 에스테르 결합 연결, 아미드 결합 연결, 티오에스테르 결합 연결, 또는 이들의 조합을 통해 헤드 기에 커플링될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 디아실 지질은 포스페이트 지질, 당지질, 스펅고지질, 또는 이들의 조합이다.

[0719] 바람직하게는, 림프절-표적화 접합체는 8개 이상의 탄소 단위의 길이인 지질을 포함한다. 지질 단위의 수를 증가시키는 것은 세포의 형질막 내로의 지질의 삽입을 감소시켜, 지질 접합체가 알부민에 자유롭게 결합하도록 남아 있게 하고, 림프절에 운송하는 것을 허용할 수 있다고 믿어진다.

[0720] 예를 들어, 지질은 2개의 C18 탄화수소 꼬리로 구성된 디아실 지질일 수 있다. 특정 실시양태에서, 림프절 표적화 지질 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 지질은 단일 쇠 탄화수소 (예를 들어, C18), 또는 콜레스테롤이 아니다. 콜레스테롤 접합은 분자 아주반트, 예컨대 CpG의 면역조정 및 펩티드의 면역원성을 증진시키는 것으로 탐구되었지만, 지질단백질과 잘 회합하지만 알부민과는 불량하게 회합하는 콜레스테롤 접합체는 최적 알부민-결합 접합체에 비해 불량한 림프절 표적화 및 백신에서의 낮은 면역원성을 나타낸다.

[0721] 분자 아주반트

[0722] 특정 실시양태에서, 지질-올리고뉴클레오타이드 접합체는 백신에 사용된다. 올리고뉴클레오타이드 접합체는 전형적으로 면역자극성 올리고뉴클레오타이드를 함유한다.

[0723] 특정 실시양태에서, 면역자극성 올리고뉴클레오타이드는 패턴 인식 수용체 (PRR)에 대한 리간드로서 기능할 수 있다. PRR의 예는 선천 면역 반응의 개시에서 역할을 하고, 또한 나중에 및 보다 많은 항원 특이적 적응 면역 반응에 영향을 미치는 신호전달 분자의 톨-유사 패밀리를 포함한다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드는 톨-유사 패밀리 신호전달 분자, 예컨대 톨-유사 수용체 9 (TLR9)에 대한 리간드로서 기능할 수 있다.

[0724] 예를 들어, 비메틸화된 CpG 부위는 인간에서 형질세포양 수지상 세포 및 B 세포 상의 TLR9에 의해 검출될 수 있다 (Zaida, et al., *Infection and Immunity*, 76(5):2123-2129, (2008)). 따라서, 올리고뉴클레오타이드의 서열은 1개 이상의 비메틸화된 시토신-구아닌 (CG 또는 CpG, 상호교환가능하게 사용됨) 디뉴클레오타이드 모티프를 포함할 수 있다. 'p'는 하기에 보다 상세하게 논의된 바와 같이, DNA의 포스포디에스테르 백본을 지칭하며, CG를 포함하는 일부 올리고뉴클레오타이드는 변형된 백본, 예를 들어 포스포로티오에이트 (PS) 백본을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역자극성 올리고뉴클레오타이드는 개재하는 뉴클레오타이드(들)에 의해 인접하게 또는 분리되어 배열된 1개 초과 CG 디뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. CpG 모티프(들)은 올리고뉴클레오타이드 서열의 내부에 있을 수 있다. 다수의 뉴클레오타이드 서열은 CG 디뉴클레오타이드(들)의 수 및 위치에 있어서의 변이를 갖는 TLR9, 뿐만 아니라 CG 이량체에 플랭킹된 정확한 염기 서열을 자극한다.

- [0725] 전형적으로, CG ODN은 그들의 서열, 2차 구조, 및 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)에 대한 효과에 기반하여 분류된다. 5가지 부류는 부류 A (유형 D), 부류 B (유형 K), 부류 C, 부류 P, 및 부류 S이다 (본원에 참조로 포함되는 문헌 [Vollmer, J & Krieg, A M, *Advanced drug delivery reviews* 61(3): 195-204 (2009)]). CG ODN은 유형 I 인터페론 (예를 들어, IFN α)의 생산을 자극하고, 수지상 세포 (DC)의 성숙을 유도할 수 있다. 일부 부류의 ODN은 또한 간접적 시토키인 신호전달을 통한 자연 킬러 (NK) 세포의 강한 활성화제이다. 일부 부류는 인간 B 세포 및 단핵구 성숙의 강한 자극제이다 (Weiner, G L, *PNAS USA* 94(20): 10833-7 (1997); Dalpke, A H, *Immunology* 106(1): 102-12 (2002); Hartmann, G, *J of Immun.* 164(3):1617-2 (2000), 이들 각각은 본원에 참조로 포함됨).
- [0726] 일부 실시양태에 따르면, 친지질성-CpG 올리고뉴클레오타이드 접합체는 펩티드 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는데 사용된다. 친지질성-CpG 올리고뉴클레오타이드는 하기로 나타내어지며, 여기서 "L"은 친지질성 화합물, 예컨대 디아실 지질이고, "G_n"은 구아닌 반복 링커이고, "n"은 1, 2, 3, 4, 또는 5를 나타낸다.
- [0727] 5'-L-G_nTCCATGACGTTCTCTGACGTT-3'
- [0728] 다른 PRR 톨-유사 수용체는 각각 이중-가닥 RNA, 단일-가닥 및 짧은 이중-가닥 RNA를 인식할 수 있는 TLR3, 및 TLR7, 및 시토솔에서 RNA-센싱 수용체로서 가장 잘 공지되어 있는 레티노산-유도성 유전자 I (RIG-I)-유사 수용체, 즉 RIG-I 및 흑색종 분화-연관된 유전자 5 (MDA5)를 포함한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 TLR3, TLR7, 또는 RIG-I-유사 수용체, 또는 이들의 조합에 대한 기능적 리간드를 함유한다.
- [0729] 면역자극성 올리고뉴클레오타이드의 예, 및 이를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Bodera, P. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 5(1):87-93 (2011)]을 참조한다.
- [0730] 특정 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드 카고는 2개 이상의 면역자극성 서열을 포함한다.
- [0731] 올리고뉴클레오타이드는 2-100개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 예컨대 예를 들어, 5개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 10개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 15개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 20개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 25개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 30개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 35개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 40개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 45개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 50개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 60개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 70개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 80개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 90개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 95개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 98개 뉴클레오타이드 염기의 길이, 100개 뉴클레오타이드 염기의 길이 또는 그 초과일 수 있다.
- [0732] 올리고뉴클레오타이드의 3' 단부 또는 5' 단부는 극성 블록 또는 지질에 접합될 수 있다. 특정 실시양태에서 올리고뉴클레오타이드의 5' 단부는 극성 블록 또는 지질에 연결된다.
- [0733] 올리고뉴클레오타이드는 전형적으로 헤테로시클릭 염기 (핵산 염기), 헤테로시클릭 염기에 부착된 당 모이어티, 및 당 모이어티의 히드록실 관능을 에스트르화하는 포스페이트 모이어티를 포함하는 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드일 수 있다. 주요한 천연-발생 뉴클레오타이드는 헤테로시클릭 염기로서 우라실, 티민, 시토신, 아데닌 및 구아닌, 및 포스포디에스테르 결합에 의해 연결된 리보스 또는 데옥시리보스 당을 포함한다. 특정 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA 대응물에 비해 안정성, 반감기, 또는 표적 수용체에 대한 특이성 또는 친화도를 개선시키도록 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드 유사체로 구성된다. 화학적 변형은 핵염기, 당 모이어티, 뉴클레오타이드 연결, 또는 이들의 조합의 화학적 변형을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "변형된 뉴클레오타이드" 또는 "화학적으로 변형된 뉴클레오타이드"는 헤테로시클릭 염기, 당 모이어티 또는 포스페이트 모이어티 구성요소 중 1종 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오타이드를 정의한다. 특정 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드의 전하는 동일한 핵염기 서열의 DNA 또는 RNA 올리고뉴클레오타이드에 비해 감소된다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 낮은 음 전하, 전하 없음, 또는 양전하를 가질 수 있다.
- [0734] 전형적으로, 뉴클레오타이드 유사체는 표준 폴리뉴클레오타이드 염기에 대한 왓슨-크릭 염기 쌍형성에 의한 수소 결합이 가능한 염기를 지지하며, 여기서 유사체 백본은 표준 폴리뉴클레오타이드 (예를 들어, 단일-가닥 RNA 또는 단일-가닥 DNA)에서 올리고뉴클레오타이드 유사체 분자 및 염기 사이에 서열-특이적 방식으로 이러한 수소 결합을 허용하는 방식으로 염기를 제시한다. 특정 실시양태에서, 유사체는 실질적으로 비하전된, 인 함유 백본을 갖는다.
- [0735] 펩티드 항원

- [0736] 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 펩티드 접합체는 전형적으로 항원성 단백질 또는 폴리펩티드, 예컨대 종양-연관된 항원 또는 그의 부분을 포함한다.
- [0737] 펩티드는, 예를 들어, 5개 아미노산, 10개 아미노산, 15개 아미노산, 20개 아미노산, 25개 아미노산, 30개 아미노산, 35개 아미노산, 40개 아미노산, 45개 아미노산, 또는 50개 아미노산을 비롯한 2-100개 아미노산일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩티드는 50개 초과인 아미노산일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩티드는 >100개 아미노산일 수 있다. 단백질/펩티드는 선형, 분지형 또는 환형일 수 있다. 펩티드는 D 아미노산, L 아미노산, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 펩티드 또는 단백질은 펩티드 또는 단백질의 N-말단 또는 C-말단에서 극성 블록 또는 지질에 접합될 수 있다.
- [0738] 단백질 또는 폴리펩티드는 항체를 발달시키는 면역계의 능력 및 단백질 또는 펩티드에 대한 T-세포 반응을 유도하거나 또는 증가시킬 수 있는 임의의 단백질 또는 펩티드일 수 있다. 암 항원은 전형적으로 우선적으로 암 세포에 의해 발현되고 (즉, 이는 비-암 세포 상에서보다 암 세포에서 더 높은 수준으로 발현되고), 일부 예에서 이는 단지 암 세포에 의해 발현되는 항원이다. 암 항원은 암 세포 내에 또는 암 세포의 표면 상에 발현될 수 있다. 암 항원은 TRP-1, TRP-2, MART-1/멜란-A, gp100, 아데노신 데아미나제-결합 단백질 (ADAbp), FAP, 시클로필린 b, 결장직장 연관된 항원 (CRC)-CO17-1A/GA733, 암배아 항원 (CEA), CAP-1, CAP-2, etv6, AML1, 전립선 특이적 항원 (PSA), PSA-1, PSA-2, PSA-3, 전립선-특이적 막 항원 (PSMA), T 세포 수용체/CD3-제타 체, 및 CD20일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 암 항원은 MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-O5), GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9, BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, 티로시나제, p53, MUC 패밀리의, HER2/neu, p21ras, RCAS1, α-페토단백질, E-카드헤린, α-카테닌, β-카테닌, γ-카테닌, p120ctn, gp100Pmel117, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, 선종성 결장 폴립증 단백질 (APC), 포도린, 콘넥신 37, Ig-이디오타입, p15, gp75, GM2 강글리오시드, GD2 강글리오시드, 인간 유두종 바이러스 단백질, Smad 패밀리의 종양 항원, Imp-1, P1A, EBV-코딩된 핵 항원 (EBNA)-1, 너 글리코겐 포스포릴라제, SSX-1, SSX-2 (HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 및 CT-7, CD20, 또는 c-erbB-2로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 추가의 암 항원은 본원에 기재된 종양 항원을 포함한다.
- [0739] 적합한 항원은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 상업적 정부 및 과학적 공급원으로부터 이용가능하다. 특정 실시양태에서, 항원은 전체 불활성화되거나 방사선조사된 종양 세포이다. 항원은 종양으로부터 유래된 정제되거나 부분적으로 정제된 폴리펩티드일 수 있다. 항원은 이중 발현 시스템에서 폴리펩티드 항원을 코딩하는 DNA를 발현시킴으로써 생산된 재조합 폴리펩티드일 수 있다. 항원은 항원성 단백질의 전부 또는 일부를 코딩하는 DNA일 수 있다. DNA는 벡터 DNA, 예컨대 플라스미드 DNA의 형태일 수 있다.
- [0740] 특정 실시양태에서, 항원은 단일 항원으로서 제공될 수 있거나, 조합으로 제공될 수 있다. 항원은 또한 폴리펩티드 또는 핵산의 복합체 혼합물로서 제공될 수 있다.
- [0741] 극성 블록/링커
- [0742] 접합체가 림프절에 유효하게 트래피킹되기 위해, 접합체는 가용성으로 잔류해야 한다. 따라서, 극성 블록 링커는 접합체의 용해도를 증가시키기 위해 카고 및 지질 사이에 포함될 수 있다. 극성 블록은 세포, 예컨대 주사 부위에 인접한 조직 내의 세포의 형질막 내로 삽입하는 지질의 능력을 감소시키거나 또는 방지한다. 극성 블록은 또한 투여의 부위에서 세포외 매트릭스 단백질과 비-특이적으로 회합되는 것으로부터, 카고, 예컨대 PS 백본을 함유하는 합성 올리고뉴클레오타이드의 능력을 감소시키거나 또는 방지할 수 있다. 극성 블록은 알부민에 결합하는 그의 능력을 방지하지 않으면서 접합체의 용해도를 증가시킨다. 이 특징의 조합은 접합체가 혈청 또는 간질액에 존재하는 알부민에 결합하고, 알부민이 트래피킹되고, 림프절에 보유될 때까지 순환에 잔류하는 것을 허용한다고 믿어진다. 극성 블록의 길이 및 조성은 선택된 지질 및 카고에 기반하여 조정될 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드 접합체에 대해, 올리고뉴클레오타이드 자체는 접합체, 예를 들어, 10, 15, 20개 또는 그 초과인 뉴클레오타이드의 길이인 올리고뉴클레오타이드의 용해도를 보장하기에 충분히 극성일 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 추가의 극성 블록 링커는 요구되지 않는다. 그러나, 아미노산 서열에 따라, 일부 지질화된 펩티드는 본질적으로 불용성일 수 있다. 이들의 경우, 극성 올리고뉴클레오타이드의 효과를 모방하는 극성 블록을 포함하는 것이 요망될 수 있다.
- [0743] 극성 블록은 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 지질 접합체, 예를 들어, 세포 막 삽입/알부민 상으로의 우선적 분배를 감소시키는 지질-올리고뉴클레오타이드 접합체 및 지질-펩티드 접합체 중 임의의 것의 일부로서 사

용될 수 있다. 적합한 극성 블록은 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 상기 논의된 것들, 폴리(에틸렌 글리콜) (MW: 500 Da 내지 20,000 Da), 폴리아크릴아미드 (MW: 500 Da 내지 20,000 Da), 폴리아크릴산을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 친수성 중합체; 친수성 아미노산의 스트링, 예컨대 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 이들의 조합, 텍스트란 (MW: 1,000 Da 내지 2,000,000 Da)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다당류, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0744] 소수성 지질 및 링커/카고는 공유 연결된다. 공유 결합은 비-절단가능한 연결 또는 절단가능한 연결일 수 있다. 비-절단가능한 연결은 아마이드 결합 또는 포스페이트 결합을 포함할 수 있고, 절단가능한 연결은 디설피드 결합, 산-절단가능한 연결, 에스테르 결합, 무수물 결합, 생체분해성 결합, 또는 효소-절단가능한 연결을 포함할 수 있다.

[0745] **a. 에틸렌 글리콜 링커**

[0746] 특정 실시양태에서, 극성 블록은 1개 이상의 에틸렌 글리콜 (EG) 단위, 보다 바람직하게는 2개 이상의 EG 단위 (즉, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG))이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 펩티드 접합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 분자 또는 그의 유도체 또는 유사체에 의해 연결된 단백질 또는 펩티드 (예를 들어, 펩티드 항원) 및 소수성 지질을 포함한다.

[0747] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 단백질 접합체는 PEG에 연결되고, 이는 다시 공유적으로 또는 올리고 미셀에 혼성화하는 단백질-올리고 접합체의 형성을 통해 소수성 지질, 또는 지질-Gn-ON 접합체에 연결된 단백질 항원을 함유한다. EG 단위의 정확한 수는 지질 및 카고에 의존하지만, 전형적으로, 극성 블록은 약 1개 내지 약 100개, 약 20개 내지 약 80개, 약 30개 내지 약 70개, 또는 약 40개 내지 약 60개의 EG 단위를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 극성 블록은 약 45개 내지 55개의 EG 단위를 갖는다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 극성 블록은 48개의 EG 단위를 갖는다.

[0748] **b. 올리고뉴클레오타이드 링커**

[0749] 상기 논의된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 극성 블록은 올리고뉴클레오타이드이다. 극성 블록 링커는 임의의 서열을 가질 수 있으며, 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드의 서열은 무작위 서열, 또는 그의 분자적 또는 생화학적 특성 (예를 들어, 고도로 극성)을 위해 특이적으로 선택된 서열일 수 있다. 특정 실시양태에서, 극성 블록 링커는 1개 이상의 계열의 연이은 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T), 우라실 (U), 또는 그의 유사체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 극성 블록 링커는 일련의 연이은 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T), 우라실 (U), 또는 그의 유사체로 이루어진다.

[0750] 특정 실시양태에서, 링커는 1개 이상의 구아닌, 예를 들어 1-10개의 구아닌이다. 카고, 예컨대 CpG 올리고뉴클레오타이드, 및 지질 꼬리 사이의 구아닌의 수를 변경시키는 것은 혈청 단백질의 존재 하에서 미셀 안정성을 제어하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 링커 중의 구아닌의 수는 혈청 단백질, 예컨대 알부민에 대한 접합체의 요망되는 친화도에 기반하여 선택될 수 있다. 카고가 CpG 면역자극성 올리고뉴클레오타이드이고, 지질 꼬리가 디아실 지질인 경우, 구아닌의 수는 혈청의 존재 하에서 해리하는 수용액에서 형성된 미셀의 능력에 영향을 미친다: 비-안정화된 미셀 (리포-G₆T₁₀-CG)의 20%는 무손상인 반면, 나머지 80%는 파괴되고, FBS 구성성분과 결합하였다. 구아닌의 존재 하에서, 무손상 미셀의 백분율은 36% (리포-G₂T₈-CG)에서 73% (리포-G₄T₆-CG)로 증가하였으며, 마지막으로 90% (리포-G₆T₄-CG)에 도달하였다. 구아닌의 수를 8개 (리포-G₈T₂-CG) 및 10개 (리포-G₁₀T₀-CG)로 증가시키는 것은 미셀 안정성을 추가로 증진시키지 않았다.

[0751] 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 림프절-표적화 접합체 중의 링커는 0, 1, 또는 2개의 구아닌을 포함할 수 있다. 하기에 보다 상세하게 논의된 바와 같이, 3개 이상의 연이은 구아닌을 포함하는 링커는 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 특성을 갖는 미셀-안정화 접합체를 형성하는데 사용될 수 있다.

[0752] **B. 면역원성 조성물**

[0753] 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 접합체는 면역원성 조성물에 또는 백신에서의 구성성분으로서 사용될 수 있다. 전형적으로, 본원에 개시된 면역원성 조성물은 아주반트, 항원, 또는 이들의 조합을 포함한다. 아주반트 및 항원의 조합은 백신으로 지칭될 수 있다. 조합으로 대상체에게 투여되는 경우, 아주반트 및 항원은 별개의 제약 조성물에서 투여될 수 있거나, 이들은 동일한 제약 조성물에서 함께 투여될 수 있다. 조합으로 투여

되는 경우, 아주반트는 지질 접합체일 수 있거나, 항원은 지질 접합체일 수 있거나, 아주반트 및 항원은 둘 다 지질 접합체일 수 있다.

[0754] 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 면역원성 조성물은 단독으로, 또는 아주반트와 조합으로 투여되는, 항원, 예컨대 항원성 폴리펩티드-지질 접합체인 지질 접합체를 포함할 수 있다. 아주반트는 제한 없이 백반 (예를 들어, 수산화알루미늄, 인산알루미늄); 큐. 사포나리아(*Q. saponaria*) 나무의 껍질로부터 정제된 사포닌, 예컨대 QS21 (HPLC 분별로 제21 피크에서 용리하는 당지질; 안티제닉스, 인크.(Antigenics, Inc.), 미국 매사추세츠주 워세스터); 폴리[디(카르복실라토페녹시)포스포젠 (PCPP 중합체; 바이러스 리서치 인스티튜트(Virus Research Institute), 미국), Flt3 리간드, 리슈마니아(*Leishmania*) 신장 인자 (정제된 리슈마니아 단백질; 코릭사 코포레이션, 미국 워싱턴주 시애틀), ISCOMS (혼합된 사포닌, 지질을 함유하고, 항원을 보유할 수 있는 기공을 갖는 바이러스-크기의 입자를 형성하는 면역자극 복합체; CSL, 오스트레일리아 멜버른), Pam3Cys, SB-AS4 (백반 및 MPL을 함유하는 스미스클라인 비참(SmithKline Beecham) 아주반트 시스템 #4; SBB, 벨기에), 미셀을 형성하는 비-이온성 블록 공중합체, 예컨대 CRL 1005 (이들은 폴리옥시에틸렌의 쇄에 의해 플렉킹된 소수성 폴리옥시프로필렌의 선형 쇄를 함유함, 백셀, 인크.(Vaxcel, Inc.), 미국 조지아주 노르크로스), 및 몬타니드 IMS (예를 들어, IMS 1312, 가용성 면역자극제와 조합된 수-기반 나노입자, 셉픽(Seppic))일 수 있다.

[0755] 아주반트는 TLR 리간드, 예컨대 상기 논의된 것들일 수 있다. TLR3을 통해 작용하는 아주반트는 제한 없이, 이중-가닥 RNA를 포함한다. TLR4를 통해 작용하는 아주반트는 제한 없이, 지질다당류의 유도체, 예컨대 모노포스포릴 지질 A (MPLA; 리비 이뮤노켄 리서치, 인크.(Ribi ImmunoChem Research, Inc.), 미국 몬타나주 해밀톤) 및 무라밀 디펩티드 (MDP; 리비) 및 트레오닐-무라밀 디펩티드 (t-MDP; 리비); OM-174 (지질 A와 관련된 글루코사민 이당류; 오엠 파마 에스에이(OM Pharma SA), 스위스 메이린)를 포함한다. TLR5를 통해 작용하는 아주반트는 제한 없이, 플라젤린을 포함한다. TLR7 및/또는 TLR8을 통해 작용하는 아주반트는 단일-가닥 RNA, 올리고리보뉴클레오티드 (ORN), 합성 저분자량 화합물, 예컨대 이미다조퀴놀린아민 (예를 들어, 이미퀴모드 (R-837), 레시퀴모드 (R-848))을 포함한다. TLR9를 통해 작용하는 아주반트는 바이러스 또는 박테리아 기원의 DNA, 또는 합성 올리고데옥시뉴클레오티드 (ODN), 예컨대 CpG ODN을 포함한다. 또 다른 아주반트 부류는 포스포로티오에이트 함유 분자, 예컨대 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 유사체 및 포스포로티오에이트 백본 연결을 함유하는 핵산이다.

[0756] 아주반트는 또한 오일 에멀전 (예를 들어, 프로인트 아주반트); 사포닌 제형; 비로숨 및 바이러스-유사 입자; 박테리아 및 미생물 유도체; 면역자극성 올리고뉴클레오티드; ADP-리보실화 독소 및 해독된 유도체; 백반; BCG; 광물-함유 조성물 (예를 들어, 광물 염, 예컨대 알루미늄 염 및 칼슘 염, 히드록시드, 포스페이트, 술페이트 등); 생체접착물질 및/또는 점막접착물질; 미세입자; 리포솜; 폴리옥시에틸렌 에테르 및 폴리옥시에틸렌 에스테르 제형; 폴리포스포젠; 무라밀 펩티드; 이미다조퀴놀론 화합물; 및 표면 활성 물질 (예를 들어 리소레스틴, 플루로닉 폴리올, 다가음이온, 펩티드, 오일 에멀전, 키텔 림펫 헤모시아닌, 및 디니트로페놀)일 수 있다.

[0757] 아주반트는 또한 면역조절제, 예컨대 시토카인, 인터류킨 (예를 들어, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 등), 인터페론 (예를 들어, 인터페론- γ), 대식세포 콜로니 자극 인자, 및 종양 괴사 인자를 포함할 수 있다.

[0758] 키트

[0759] 일부 측면에서, 본 개시내용은 적어도 본원에 기재된 면역조절성 융합 단백질 및 사용을 위한 지시서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 적합한 용기에, 면역조절성 융합 단백질, 1종 이상의 대조군, 및 다양한 완충제, 시약, 효소 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 표준 성분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 면역요법과 조합으로 사용하기 위한 지시서를 추가로 포함한다.

[0760] 일부 실시양태에서, 용기는 면역조절성 융합 단백질이 정치될 수 있고, 일부 예에서, 적합하게 분취되는 적어도 하나의 바이알, 웰, 시험 튜브, 플라스크, 보틀, 시린지, 또는 다른 용기 수단이다. 추가의 구성성분이 제공되는 경우, 키트는 이 화합물이 정치될 수 있는 추가의 용기를 함유할 수 있다. 키트는 또한 면역조절성 융합 단백질을 함유하기 위한 수단, 및 상업적 판매를 위한 긴밀히 감금된 임의의 다른 시약 용기를 포함할 수 있다. 이러한 용기는 요망되는 바이알이 보유되는 주사 또는 취입-성형된 플라스틱 용기를 포함할 수 있다. 용기 및/또는 키트는 사용을 위한 지시서 및/또는 경고를 갖는 라벨링을 포함할 수 있다.

[0761] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 면역조절성 융합 단백질, 임의적 제약상 허용되는 담체, 및 면역요법 (예를 들어, CAR-T 세포, 암 백신, 항-종양 연관된 항원 항체, 및/또는 면역 체크포인트 차단)을 받는

개체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키기 위한 조성물의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 용기를 포함하는 키트를 제공한다.

[0762] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 CAR-T 세포 요법을 받는 개체에서 암을 치료하거나 그의 진행을 지연시키기 위한, 본원에 기재된 면역조정성 융합 단백질을 포함하는 의약, 임의적 제약상 허용되는 담체, 및 단독으로 또는 면역요법 (예를 들어, CAR-T 세포, 암 백신, 항-종양 연관된 항원 항체, 및/또는 면역 체크포인트 차단)과 조합으로 의약의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0763] **다른 실시양태 - 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질**

[0764] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 Ig-결합 도메인 및 콜라겐-결합 도메인을 포함하는 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질을 제공한다. 본 개시내용에 의해 제공되는 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질은 투여되는 경우 IgG (예를 들어, 면역조정성 IgG)에 및 콜라겐에 결합하며, 그에 의해 IgG를 종양 내에 국재화시키거나 또는 격리시킨다.

[0765] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 도메인은 상기 기재된 바와 같은 콜라겐-결합 도메인이다. 예시적인 IgG 결합 도메인은 이량체화된 Z 도메인 (단백질 A의 5가지 IgG 결합 도메인 중 하나, 본원에서 "ZZ"로 지칭됨) (Jendeborg et al., (1995) J Mol Recognit 8:270-278), 단백질 G의 이량체화된 IgG 결합 도메인 (본원에서 "SpG2"로 지칭됨) (Jung et al., (2009) Anal Chem 81:936-942), Sso7d 효모 디스플레이 라이브러리로부터 단리된 IgG 결합제 (Gera et al., (2011) J Mol Biol 409:601-616), 피브로넥틴 유형 III 도메인 (Fn3) 효모 디스플레이 라이브러리로부터 단리된 IgG 결합제 (Hackel et al., (2010) J Mol Biol 401:84-96), 및 IgG Fc 영역에 결합하도록 디자인된 2종의 소형 펩티드 (본원에서 "Fc-III-4C" 및 "RRGW"로 지칭됨) (Gong et al., (2015) Bioconjug Chem 27:1569-1573; Tsai et al., (2014) Anal Chem 86:2931-2938)를 포함한다.

[0766] 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질은 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에 사용하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질은 치료 항체 (예를 들어, 면역조정성 항체)와 조합으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질은 암의 치료를 위한 치료 항체와 조합으로 투여된다.

[0767] **실시예**

[0768] 본 개시내용은 그의 구체적인 실시양태에 관하여 기재되었지만, 본 개시내용의 진정한 정신 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화가 이루어질 수 있고, 등가물이 치환될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되어야 한다. 또한, 본 개시내용의 목적, 정신 및 범위에 대해 특정한 상황, 물질, 물질의 조성물, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 개조하도록 많은 변형이 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0769] **실시예 1: 포유동물 세포에서의 콜라겐-결합 융합 단백질의 재조합 발현**

[0770] 포유동물 세포에서 콜라겐-결합 면역조정성 분자를 발현하는 능력을 평가하기 위해, 가우시아 루시페라제 (Gluc)에 융합된 5가지 His-태그부착된 콜라겐-결합 폴리펩티드 (콜라겐 영상화 프로브 (CNA35-Gluc), 박테리아 콜라게나제 ColG 도메인 s3a/s3b (ColG s3a/s3b-Gluc), 뮤린 태반 성장 인자-2의 헤파린 결합 도메인 (PLGF2HBD-Gluc), 박테리아 콜라게나제 ColH 도메인 s3 (ColH s3-Gluc), 및 뮤린 단백질 루미칸 (루미칸-Gluc))를 인간 배아 신장 293 (HEK293) 세포에서 일시적으로 발현시켰다. 이들 구축물에 대한 아미노산 서열은 서열식별번호: 128-132에 제시된다. 간략하게, HEK293 세포 (100만개 세포/mL 밀도로)를 옵티프로(OptiPro) 혈청-무함유 배지 (세포 배양물 리터당 20 mL) (썸모 피셔(Thermo Fisher)) 중 폴리에틸렌민 (세포 배양물 리터당 2 mg)을 사용하여 멸균-여과된 플라스미드 DNA (세포 배양물 리터당 1 mg)로 형질감염시켰다. TA99를 이전에 기재된 바와 같이 (Zhu et al. 2015) r단백질 A 세포로스 패스트 플로우(rProtein A Sepharose Fast Flow) 수지 (지이 헬스케어(GE Healthcare))를 사용하여 정제하였다. His-태그부착된 단백질을 탈론(TALON) 금속 친화도 수지 (타카라 바이오 인크.(Takara Bio Inc.))를 사용하여 HEK293 상청액으로부터 단리하였다. 그 후, 시토키인-융합 단백질을 1 M NaOH로 4시간 동안 사전처리된 AKTA FPLC 시스템 (지이 헬스케어) 상의 하이로드 (HiLoad) 16/600 슈퍼덱스(Superdex) 200 pg 컬럼을 사용하여 크기 배제 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 내독소를 제거하고, 이어서 멸균 PBS (코닝(Corning))에서 평형화하였다. 정제 후, 모든 단백질을 멸균 PBS (코닝) 내로 완충제 교환하고, 0.2 마이크로미터 멸균-여과하고 (폴 코포레이션(Pall Corporation)), 발색 LAL 검정 (론자(Lonza))를 사용하여 최소 수준의 내독소 (주사당 <0.1 EU)를 함유함을 확인하였다. 그들의 분자량을 확인하기 위해, 단백질을 1% MES 실행 완충제를 갖는 4-12% NuPAGE 비스-트리스(Bis-Tris) 단백질 겔 (라이

프 테크놀로지스(Life Technologies)) 상의 노백스 사전염색된 샤프 단백질 래더(Novex Prestained Sharp Protein Ladder)와 나란히 실행하였다. 모든 단백질을 4℃에서 저장하고, 그러나 치료 주사 전에, 시토카인 용합 단백질을 실온으로 가온하여 루미칸을 구조하였으며, 이는 가역적 저온 변성을 입증한다. 생성된 용리액 중의 His-태그부착된 콜라겐-결합 용합 단백질의 상대 발현 수준을 SDS-PAGE에 의해 및 탈론-정제 용리액의 크기-배제 크로마토그래피 후 흡수 분광광도법에 의해 평가하였다.

[0771] HEK 세포 용해물로부터 정제된 His-태그부착된 단백질의 SDS-PAGE 분석에 의해 결정된 바와 같이, HEK293 세포에서의 Gluc (19.8 kDa) 단독 뿐만 아니라 Gluc-용합된 콜라겐-결합 폴리펩티드 ColG s3a/s3b-Gluc (46.1 kDa), ColH s3-Gluc (32.8kDa), 및 루미칸-Gluc (56.6 kDa)의 일시적 발현이 달성되었다. 각각의 용합 단백질의 각각의 예상된 분자량에서의 또는 부근에서의 단백질 염색이 관찰되었다 (데이터는 제시되지 않음). 그러나, HEK 세포 용해물로부터 정제된 단백질의 SDS-PAGE에 의해 측정된 바와 같이 CNA35-Gluc (54.4 kDa) 또는 PLGF2HBD-Gluc (22.8 kDa)에 대한 발현은 관찰되지 않았다 (데이터는 제시되지 않음).

[0772] 재조합적으로 발현되고 정제된 His-태그부착된 단백질의 크기 배제 크로마토그래피 동안 흡수 분광광도법에 의해 결정된 바와 같이, HEK293 세포에서의 Gluc, ColG s3a/s3b-Gluc, ColH s3-Gluc, 및 루미칸-Gluc의 일시적 발현이 달성되었다. 280 nm에서의 UV 방사선 흡수 (A280)의 단량체성 피크가 각각의 용합 단백질에 대해 관찰되었다 (데이터는 제시되지 않음). CNA35-Gluc 또는 PLGF2HBD-Gluc에 대해 흡광도 피크는 검출되지 않았다.

[0773] 루미칸 외에도, 다른 포유동물 콜라겐-결합 폴리펩티드는 콜라겐-결합 용합 단백질로서 발현될 수 있다. 포유동물 백혈구-연관된 이뮤노글로불린-유사 수용체 1 (LAIR-1) 단백질의 세포외 도메인은 콜라겐에 결합하는 것으로 공지되어 있다 (Lebbink et al., (2006) J Exp Med 203(6):1419-1425). 재조합적으로 발현된 단백질의 크기 배제 크로마토그래피 동안 흡수 분광광도법에 의해 결정된 바와 같이, 상기 기재된 바와 같은 HEK293에서의 His-태그부착된 류린 LAIR-1 (서열식별번호: 181에 제시된 아미노산 서열)의 세포외 도메인의 일시적 발현이 달성되었다. LAIR-1은 280 nm에서의 UV 방사선 흡수 (A280)에 의해 측정된 바와 같이 단량체성 피크로서 용리되었다 (데이터는 제시되지 않음).

[0774] 이들 결과는 원핵생물 또는 포유동물 콜라겐-결합 폴리펩티드를 포함하는 콜라겐-결합 용합 단백질이 포유동물 세포에서 발현됨을 입증한다. HEK293 세포에서의 His-태그부착된 콜라겐-결합 용합 단백질 ColG s3a/s3b-Gluc, ColH s3-Gluc, 및 루미칸-Gluc 뿐만 아니라 Gluc 단독의 발현이 달성된 반면, CNA35-Gluc 또는 PLGF2HBD-Gluc의 발현은 관찰되지 않았다. 또한, HEK293 세포에서 His-태그부착된 LAIR-1의 세포외 도메인이 발현되고, 정제되었다. 이들 결과는 원핵생물 또는 포유동물 콜라겐-결합 폴리펩티드 (예를 들어, ColG s3a/s3b, ColH s3, 루미칸 또는 LAIR)를 포함하는 콜라겐-결합 면역조정성 분자가 포유동물 세포에서 발현될 것임을 시사한다.

[0775] **실시예 2: 재조합 콜라겐-결합 용합 단백질은 시험관내에서 콜라겐에 결합한다**

[0776] 콜라겐에 결합하는 콜라겐-결합 면역조정성 분자의 능력을 평가하기 위해, **실시예 1**에 기재된 바와 같이 발현되고 정제된 콜라겐-결합 용합 단백질을 ELISA에 의해 콜라겐 I- 및 콜라겐 IV-코팅된 플레이트에 결합하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, 콜라겐 I (지브코(Gibco)) 및 콜라겐 IV (코닝) 코팅된 96 웰-플레이트를 실온에서 1시간 동안 PBS + 0.1% wt/vol 소 혈청 알부민 (BSA) + 0.05% wt/vol 트윈(Tween)-20 (PBSTA)으로 차단한 후, PBSTA 중 다양한 농도의 루미칸과 함께 실온에서 3시간 동안 인큐베이션하였다. 루미칸을 37℃에서 10분 동안 사전사온하여 저온에 의해 매개된 그의 변성을 방지시켰다. 웰을 PBSTA로 세척한 후, 서양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 폴리클로날 항-6xHis (ab1187, 앵캠(Abcam))와 함께 실온에서 1시간 동안 PBSTA에서 1:4000 희석으로 인큐베이션하였다. 웰을 PBSTA로 다시 세척한 후, 1-단계 울트라(1-Step Ultra) TMB-ELISA 기질 용액 (써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))을 10분 동안, 이어서 1 M 황산을 첨가하여 발색 반응을 정지시켰다. 450 nm에서의 흡광도 (570 nm에서의 참조 흡광도로 보정됨)를 인피니트(Infinite) M1000 마이크로플레이트 판독기 (테칸(Tecan))를 사용하여 측정하였다. MSA의 적정을 갖는 웰은 음성 대조군으로서 기능하였다.

[0777] 정제된 His-태그부착된 콜라겐-결합 용합 단백질 루미칸-Gluc, ColG s3a/s3b-Gluc, 및 ColH s3-Gluc를 ELISA에 의해 콜라겐 I 코팅된 플레이트 상에서 평가하였다. **도 1A**에 제시된 바와 같이, 단지 루미칸-Gluc 및 ColG s3a/s3b-Gluc만이 각각 130 nM 및 139 nM의 KD로 콜라겐 I에 결합하였다. ColH s3-Gluc는 Gluc 배경 결합에 비해 특이적으로 콜라겐 I에 결합하지 않았다.

[0778] 정제된 His-태그부착된 콜라겐-결합 용합 단백질 루미칸-Gluc, ColG s3a/s3b-Gluc, 및 ColH s3-Gluc를 ELISA에 의해 콜라겐 IV 코팅된 플레이트 상에서 평가하였다. **도 1B**에 제시된 바와 같이, 루미칸-Gluc는 600 nM의 KD로 콜라겐 IV에 결합하였다. ColG s3a/s3b-Gluc 또는 ColH s3-Gluc는 Gluc 배경 결합에 비해 특이적으로 콜라겐

IV에 결합하지 않았다.

- [0779] 정제된 His-태그부착된 뮤린 LAIR-1 (mLAIR1-His로 표시됨) 및 His-태그부착된 비오틴화된 루미칸 (Lwt-His-b로 표시됨)을 콜라겐 유형 I에의 결합에 대해 ELISA에 의해 농도의 함수로서 평가하였다. 결합을 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)에 접합된 항-His 항체를 사용하여 ELISA에 의해 결정하였다. 도 1C에 제시된 바와 같이, LAIR-1 및 루미칸은 콜라겐 유형 I에 대한 유사한 결합 친화도를 가졌다. 소 혈청 알부민으로 차단된 플레이트에의 결합을 또한 ELISA에 의해 평가하였다. 어느 단백질에 대해서도 결합이 관찰되지 않았으며, 이는 콜라겐 유형 I에의 측정된 결합이 특이적이었음을 지시한다.
- [0780] 상기 기재된 포유동물 콜라겐-결합 폴리펩티드의 콜라겐-결합 활성을 추가로 입증하기 위해, 콜라겐에 경쟁적으로 결합하는 실시예 1에 기재된 정제된 His-태그부착된 LAIR-1 및 루미칸 콜라겐-결합 폴리펩티드의 능력을 시험하였다. 간략하게, 콜라겐 I (지브코) 96 웰-플레이트를 실온에서 1시간 동안 PBS + 0.1% wt/vol 소 혈청 알부민 (BSA) + 0.05% wt/vol 트윈-20 (PBSTA)으로 차단한 후, 실온에서 3시간 동안 PBSTA 중 50 nM의 비오틴화된 루미칸의 존재 하에서 다양한 농도의 LAIR과 함께 인큐베이션하였다. 루미칸 및 LAIR을 37°C에서 10분 동안 사전가온하여 저온에 의해 매개된 그의 변성을 방지시켰다. 웰을 PBSTA로 세척한 후, 서양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 폴리클로날 스트렙타비딘-HRP와 함께 실온에서 1시간 동안 PBSTA에서 1:400 희석으로 인큐베이션하였다. 웰을 PBSTA로 다시 세척한 후, 1-단계 울트라 TMB-ELISA 기질 용액 (써모 피셔 사이언티픽)을 10분 동안, 이어서 1 M 황산을 첨가하여 발색 반응을 정지시켰다. 450 nm에서의 흡광도 (570 nm에서의 참조 흡광도로 보정됨)를 인피니트 M1000 마이크로플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 측정하였다. MSA의 적정을 갖는 웰은 음성 대조군으로서 기능하였다. 콜라겐 코팅된 플레이트 상의 다양한 농도의 LAIR의 존재 하에서 루미칸 결합을 검출하는 경쟁 ELISA의 결과는 도 1D에 제시되어 있다.
- [0781] 정제 후 콜라겐-결합 폴리펩티드의 안정성을 평가하기 위해, 용액에서 동결된 상태로부터 해동시킨 후 루미칸의 콜라겐-결합 활성을 시험하였다. 간략하게, 3주 동안 37°C (청색), 3주 동안 4°C (회색), 2주 동안 4°C, 이어서 1주 동안 37°C (적색) 동결물로부터 해동시킨 후 상이한 조건에서 다양한 부형제 (트레할로스 (T), BSA (B), 콜라겐 (C), 단백질 단독 (P))와 함께 인큐베이션된 루미칸의 콜라겐 I 친화도 (K_D). 동결물로부터 해동시킨 후 콜라겐 I에 대한, 부형제 (트레할로스, 소 혈청 알부민, 및 콜라겐)의 존재 하에서의 루미칸의 결합 친화도를 이전에 기재된 바와 같이 ELISA에 의해 결정하였다. 친화도 (K_D)의 결합은 어느 부형제가 사용되었는지와 무관하게 유사하게 남아 있었다. 그러나, 결합 친화도는 루미칸이 측정 전에 37°C로 가온되지 않은 경우 대략 50배 감소되었다 (데이터는 제시되지 않음).
- [0782] 이들 결과는 원핵생물 (예를 들어, ColG s3a/s3b) 또는 포유동물 (예를 들어, 루미칸) 콜라겐-결합 폴리펩티드를 포함하는 콜라겐-결합 융합 단백질이 콜라겐 I에 결합함을 입증한다 (도 1A). 이들 결과는 또한 포유동물 콜라겐-결합 폴리펩티드 (예를 들어, 루미칸)를 포함하는 콜라겐-결합 융합 단백질이 콜라겐 I 및 IV 둘 다에 결합함을 입증한다 (도 1B). 또한, 이들 결과는 LAIR-1 및 루미칸의 세포외 도메인이 콜라겐 I에의 결합에 대해 경쟁함을 입증한다 (도 1C, 1D). 이들 결과는 원핵생물 또는 포유동물 콜라겐-결합 폴리펩티드 (예를 들어, ColG s3a/s3b, 루미칸, 및 LAIR-1)를 포함하는 콜라겐-결합 면역조정성 분자가 콜라겐에 결합할 것임을 시사한다.
- [0783] 실시예 3: 재조합 콜라겐-결합 융합 단백질은 종양내 주사 후 체류된다
- [0784] 콜라겐 유형 I 및 IV는 각각 종양을 둘러싼 두꺼운 섬유증 캡슐 및 혈관주위 기저막의 구성성분이다. 마우스 종양에서 콜라겐 유형 I 및 IV의 발현을 평가하기 위해, 마우스를 제0일에 100만개의 4T1, MC38 또는 B16F10 종양 세포로 접종하였다. 종양을 제10일에 절제하고, 10% 중성 완충된 포르말린에서 밤새 고정시킨 후, 파라핀에 포매시키고, 5 마이크로미터 두께로 섹션화하였다 (크리오스타(CryoStar) NX70). 종양 횡단면을 면역조직화학에 의해 콜라겐 유형 I 및 IV의 존재에 대해 평가하였다. 간략하게, 섹션을 0.1% vol/vol 트윈-20을 갖는 트리스-완충된 염수에서 1:500 희석으로 콜라겐 유형 I (ab34710, 앱캠) 및 콜라겐 유형 IV (ab6586, 앱캠)에 대한 토끼 항체로 염색하고, 이어서 염소 HRP-접합된 항-토끼 항체 (ab6721, 앱캠)를 사용하여 2차 염색하였다. 4T1 (좌측), MC38 (중간), 및 B16F10 (우측) 종양의 횡단면은 콜라겐 유형 I (상부) 및 콜라겐 유형 IV (하부)에 대한 양성 염색을 나타내었다 (데이터는 제시되지 않음). 따라서, 콜라겐 유형 I 및 IV는 몇몇 동계 뮤린 종양 모델에서 풍부하게 발현된다.
- [0785] 콜라겐-결합 면역조정성 분자의 종양내 체류를 평가하기 위해, 실시예 2에서 콜라겐 I에 결합된 콜라겐-결합 융합 단백질 (루미칸-Gluc 및 ColG s3a/s3b-Gluc)을 생체내 형광 영상화에 의해 종양내 주사의 부위에서 회합되어

관류하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, 5×10^5 개의 4T1 세포 (뮤린 유방 암종 세포)를 BALB/c 마우스의 유방 지방 패드 내로 주사하고, 이어서 종양 세포 주사 후 제7일에 Gluc 단독, ColG s3a/s3b-Gluc, 또는 루미칸-Gluc를 종양내 주사하였다. 종양내 주사 직후, 각각의 마우스를 생체내 생체발광 영상화 (상방-조명, 자동노출 설정)에 의해 모니터링하였다.

[0786] Gluc 단독으로 주사된 마우스로부터의 생체발광 신호는 주사 후 대략 36시간에 배경 수준으로 감소하였다 (데이터는 제시되지 않음). ColG s3a/s3b-Gluc로 주사된 마우스로부터의 신호는 주사 후 대략 8.5일에 배경 수준으로 감소하였다 (데이터는 제시되지 않음). 루미칸-Gluc로 주사된 마우스로부터의 신호는 실험의 기간 동안 배경 수준 미만으로 감소하지 않았다 (주사 후 대략 16.5일, 데이터는 제시되지 않음).

[0787] 이들 결과는 콜라겐-결합 융합 단백질 ColG s3a/s3b-Gluc 및 루미칸-Gluc가 시간 경과에 따라 종양내 주사의 부위에서 물리적으로 체류됨을 입증한다. 이들 결과는 원핵생물 또는 포유동물 콜라겐-결합 폴리펩티드 (예를 들어, ColG s3a/s3b 또는 루미칸)를 포함하는 콜라겐-결합 면역조정성 분자가 종양내 체류 및 제한된 전신 과중을 나타낼 것임을 시사한다.

[0788] **실시예 4: 콜라겐-결합 융합 단백질의 종양내 체류는 분자량 및 콜라겐 결합 활성에 의존한다**

[0789] 몇몇 인자는 콜라겐-결합 융합 단백질의 종양내 체류를 좌우할 수 있다: 콜라겐에 대한 친화도, 콜라겐 농도, 확산 또는 대류에 의한 크기-의존적 이탈, 및 단백질 회전율. 60 kDa 아래의 단백질로서, 루미칸 (37 kDa)은 혈관 내피를 가로지르는 높은 투과성에 직면하고, 순환 내로의 흡수에 취약하며, 이는 주사 부위로부터 떨어진 분포 및 종양내 체류의 감소에 기여할 수 있다 (McLennan et al., (2005) Drug Discov Today Technol 2:89-96; Egawa et al., (2013) Sci Rep 3:1932).

[0790] 콜라겐-결합 면역조정성 분자의 종양내 체류 및 전신 분포에 대한 분자량의 효과를 평가하기 위해, 종양내 주사 후 67 kDa 마우스 혈청 알부민 (MSA) 단백질에 융합된 콜라겐-결합 폴리펩티드 루미칸의 체류를 생체내 형광 영상화에 의해 결정하였다. 간략하게, B16F10-Trp2K0의 종양 접종을 위해, 50 μ L의 멸균 PBS에 재현탁된 10^6 개 세포를 C57BL/6 암컷 마우스의 우측 옆구리 내로 피하로 주사하였다. 융합 단백질을 pH 8로 조정된 PBS에서 30 분 동안 5-몰 과량의 알렉사 플루오르 647 NHS 에스테르 (라이프 테크놀로지스)로 표지하였다. 과량의 염료를 PD10 탈염 컬럼 (지이 헬스케어)을 사용하여 제거하고, 각각의 단백질에 대한 표지화의 정도 (DOL)를 계산하였다. 체류 연구에서 비교된 단백질은 등몰량의 염료를 함유하였다. 루미칸-MSA (서열식별번호: 126) 및 MSA (서열식별번호: 183)에 대해, 0.11 nmol의 각각의 구축물 (110 μ g의 루미칸-MSA 및 71.7 μ g의 MSA를 투여하였음)을 접종 후 5일에 B16F10-Trp2K0 종양을 보유하는 마우스 내로 종양내로 주사하였다.

[0791] 융합 단백질 체류를 평가하기 위해, 마우스를 제노겐(Xenogen) IVIS 영상화 시스템 100 (제노겐)으로 지시된 시점에서 자동-노출 상방-조명 형광 설정 하에서 영상화하였다. 이 시간 동안, 마우스를 알팔파-무함유 카세인 식사 (테스트 다이어트(Test Diet)) 상에 유지하여 위장 배경 형광을 최소화하였다. 총 방사 효율을 결정하기 위한 영상 분석을 리빙 이미지(Living Image) (캘리퍼 라이프 사이언시즈(Caliper Life Sciences))를 사용하여 수행하였다. 형광 신호-대-잡음을 최대화하기 위해, 티로시나제-관련된 단백질-2를 결여한 B16F10 세포, B16F10-Trp2K0를 사용하여 색소침착 없이 종양을 접종하였다.

[0792] 형광-표지된 루미칸, 루미칸-MSA, 또는 MSA를 종양내로 주사하고, 마우스를 시간 경과에 따른 총 방사 효율에 대해 모니터링하였다. 루미칸 (37 kDa)으로부터의 형광 신호는 루미칸의 보다 작은 분자량에도 불구하고 주사 후 최초 5시간 동안 MSA (67 kDa)로부터의 형광 신호보다 더 큰 정도로 체류되었다 (데이터는 제시되지 않음). 이들 데이터는 루미칸의 종양내 체류가 적어도 부분적으로 그의 콜라겐 결합 활성에 의존함을 시사한다. 루미칸-MSA로부터의 형광 신호는 또한 MSA로부터의 형광 신호보다 더 큰 정도로 체류되었다 (도 2A). 루미칸-MSA (104 kDa)는 루미칸 (37 kDa)보다 유의하게 더 크고, 이들은 각각 동일한 콜라겐 결합 부위를 갖지만, 루미칸-MSA는 아마도 보다 작은 루미칸 구축물의 보다 급속한 청소로 인해 루미칸 단독보다 더 큰 정도로 체류된다 (도 2A).

[0793] 전신 분포에 대한 분자량의 효과를 추가로 평가하기 위해, 시간 경과에 따른 MSA에 융합된 형광-표지된 루미칸으로 주사된 마우스의 혈청으로부터의 형광의 양을 결정하였다. 형광-표지된 MSA를 비교자로서 사용하였다. 주사 후 혈청 형광을 평가하기 위해, 작은 부피의 혈액 (<10 μ L)을 지시된 시점에서 꼬리의 끝으로부터 모세관 작용에 의해 유리 미세-적혈구용적물 해파린 코팅된 튜브 (VWR) 내로 채혈하였다. 튜브를 한쪽 단부에서 파라필름으로 밀봉하고, 중력에 의한 응고된 혈액으로부터의 혈청 분리를 허용하기 위해 4°C에서 광으로부터 보호하여 수직으로 저장하였다. 튜브를 평판 타이폰 트리오 가변 모드 이미지(Typhoon Trio Variable Mode Imager)

(지이 헬스케어) (여기 레이저: 633 nm; 방출 필터: 670 BP; PMT: 450 - 500 V)를 사용하여 스캐닝하고, 형광 형광을 피지(Fiji) 영상 분석 소프트웨어를 사용하여 정량화하였다.

[0794] 도 2B에 제시된 바와 같이, 루미칸-MSA로 주사된 마우스의 혈청으로부터의 형광 신호는 주사된 용량의 %로서 MSA로 주사된 마우스의 혈청으로부터의 형광 신호에 비해 시간 경과에 따라 더 낮았다. 이들 결과는 루미칸-MSA가 MSA 단독보다 더 적은 전신 분포를 나타냄을 입증한다.

[0795] 콜라겐 유형 I 및 IV와의 루미칸 공동-국재화를 종양내 투여 후 면역형광 영상화에 의해 평가하였다. 간략하게, B16F10 종양을 형광-표지된 루미칸의 종양내 주사 후 절제하였다. 종양을 4℃에서 피아이오테이트-리신-파라포름알데하이드에서 밤새 보존한 후, PBS 중 30% 수크로스로 4℃에서 8시간 동안 냉동보호한 후, 드라이아이스 상에서 100% OCT 화합물을 함유하는 크리오몰드 (사쿠라 파인텍 유에스에이 인크.(Sakura Finetek USA Inc.))에서 서서히 동결시켰다. 동결된 종양 물질을 50 마이크로미터 두께로 섹션화하고 (크리스타(CryStar) NX70), 섹션을 항원 회수 전 1시간 동안 실온에서 건조시켰다. 항원 회수를 위해, 조직 섹션을 1시간 동안 0.05% 트윈20을 갖는 10 mM 시트르산나트륨에서 60℃에서 가열하고, PBS에서 세척한 후, 2 mg/mL의 히알루로니다제로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 섹션을 이뮤노믹스 (0.2% wt/vol 소 혈청 알부민, 0.05% wt/vol 아지드화나트륨, 0.3% vol/vol 트리톤(Triton) X-10, 10% vol/vol 당나귀 혈청을 함유하는 PBS)에서 세척한 후, 저온 아세톤으로 -20℃에서 10분 동안 투과화한 후, 이뮤노믹스에서 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 염색을 콜라겐 유형 I (ab34710, 앱캠) 및 콜라겐 유형 IV (ab6586, 앱캠)에 대한 토끼 항체로 습화 챔버에서 실온에서 밤새 이뮤노믹스에서 1:200 희석으로 수행하였다. 수 회 PBS 세척 후, 섹션을 2차 AF488-접합된 염소 항-토끼 항체로 습화 챔버에서 실온에서 밤새 이뮤노믹스에서 1:500 희석으로 염색하였다. 수 회 세척 후, 섹션을 PBS 중 1% 중성 완충된 포르말린에서 고정시키고, 벡타실드(VECTASHIELD) 안티-페이드 마운팅 배지에 실장하였다. 섹션을 공초점 현미경검사에 의해 영상화하였다. 콜라겐 유형 I 또는 유형 IV의 형광 신호를 루미칸의 형광 신호와 중첩시킴으로써, 루미칸은 B16F10 종양에서 콜라겐 유형 I 및 유형 IV와 높은 정도로 공동-국재화된 것으로 결정되었다 (데이터는 제시되지 않음).

[0796] 이들 결과는 콜라겐에 대한 친화도 및 증가된 분자량 둘 다 콜라겐-결합 융합 단백질의 종양내 체류 및 전신 분포에 기여함을 입증한다. 이들 결과는 콜라겐-결합 면역조정성 분자의 콜라겐에 대한 친화도 및 분자량을 증가시키는 것이 종양내 체류를 증가시키고, 전신 분포를 감소시키며, 그에 의해 치료 효과를 증가시킬 것임을 시사한다.

[0797] 실시예 5: 결합된 콜라겐에의 근접성은 콜라겐-결합 융합 단백질의 페이로드 활성을 감소시킨다

[0798] 페이로드 활성에 대한 콜라겐-결합의 효과를 평가하기 위해, ColG-Gluc에 비해 루미칸-Gluc의 종양내 생체발광을 생체내에서 비교하였다. 간략하게, 등분량 (0.3 nmol)의 루미칸-Gluc 또는 ColG-Gluc를 B16F10 흑색종 종양-보유 마우스 내로 종양내로 주사하였다. 등분량 (0.3 nmol) 주사에도 불구하고 ColG-Gluc에 비해 루미칸-Gluc로 더 적은 종양내 생체발광이 관찰되었다. 구체적으로, ColG-Gluc로 주사된 4/5마리의 마우스는 배경에 비해 검출가능한 생체발광을 가진 반면, 루미칸-Gluc로 주사된 단지 1/5마리의 마우스는 배경에 비해 검출가능한 생체발광을 가졌다 (데이터는 제시되지 않음). 흥미롭게도, 생체발광 신호는 아마도 종양으로부터 누출된 구축물로부터, 단지 종양 외부에서만 검출되었다. 콜라겐-결합된 구축물로부터의 종양내 생체발광의 결여는 효소가 콜라겐에 가까이 근접하도록 강제된 경우 최적으로 기능적이지 않음을 시사한다. 이 결과는 임의의 장래의 페이로드로부터 콜라겐을 더 잘 분리하는 것을 돕기 위한 MSA와 같은 스페이서 단백질에 대한 필요를 알려준다.

[0799] 콜라겐은 불용성 단백질이고, 따라서 근위 가용성 단백질의 표면 흡착과 같은 고체-상 거동에 민감하기 때문에, MSA는 페이로드를 흡착 및 기능적 변성으로부터 보호하는 페이로드 및 루미칸 사이의 거대 친수성 스페이서 단백질로서 작용한다. 본 발명자들의 국제화 접근법을 위해, 임의의 가용성 페이로드는 루미칸에 의해 고체-액체 계면 내로 강제되고, 콜라겐 섬유 상으로 흡착되어, 잠재적으로 이를 기능적으로 불활성이 되게 할 수 있다 (Gluc로 보여진 바와 같음). 콜라겐 상으로의 본 발명자들의 페이로드의 흡착을 방지하기 위해, 본 발명자들은 마우스 혈청 알부민 (MSA)을 페이로드 및 콜라겐 사이의 거대 스페이서 단백질로서 루미칸에 작동가능하게 연결한다.

[0800] 실시예 6: 마우스 흑색종 종양 모델에서의 면역조정성 콜라겐-결합 분자 및 항-종양 항원 항체의 상승작용적 효과

[0801] 항-종양 항원 항체 및 인터류킨-2 (IL-2) 사이의 상승작용은 널리 특징규명되어 있다 (Zhu et al., (2015) Cancer Cell 27:489-501). IL-2를 콜라겐-결합 분자에 융합시키는 것의 효과를 루미칸-MSA의 C-말단에 융합된

IL-2를 제조함으로써 평가하였다. 콜라겐 원섬유에 결합되는 경우 IL-2에 대한 수용체의 입체적 접근을 보장하고, 또한 구축물의 분자량을 증가시키며, 그에 의해 종양으로부터의 확산 유량을 감소시키기 위해 MSA를 혼입하였다. 동등하게 생체활성인 비교자로서, IL-2를 MSA에 대한 융합물질로서 발현시켰으며 (MSA-IL2), 이는 콜라겐 결합의 효과가 야생형 IL-2와 같은 소형 시토카인의 종양 체류의 크기-기반 개선으로부터 크게 분리되는 것을 허용하였다. 따라서, IL-2를 **실시예 1**에 기재된 방법을 사용하여 MSA 단독에 대한 융합물질로서 또는 루미칸-MSA의 C-말단에 대한 융합물질로서 발현시켰다. His-태그부착된 시토카인-융합 단백질을 **실시예 1**에 기재된 바와 같이 탈론 금속 친화도 수지에 의해 정제하였다. 시토카인-융합 단백질을 1M NaOH로 4시간 동안 사전-처리된 크기 배제 크로마토그래피 컬럼 (하이로드 16/600 슈퍼텍스 200 pg)을 사용하여 FPLC (AKTA, 지이 헬스케어)에 의해 추가로 정제하여 내독소를 제거한 후, 이어서 멸균 PBS에서 평형화하였다. 정제 후, 단백질을 멸균 PBS로 완충제 교환하고, 0.2 마이크로미터 막 필터 (폴 코포레이션)에 의해 멸균 여과하고, 발색 LAL 검정 (론자)을 사용하여 최소 내독소 (용량당 <0.1EU)를 함유함을 확인하였다.

[0802] 단백질은 크기 배제 크로마토그래피 동안 280 nm에서의 흡광도에 의해 평가된 경우 >90% 단량체 발현을 입증하였다 (데이터는 제시되지 않음). 추가적으로, 세포 증식을 유도하는 단백질의 능력을 평가하였다. CTLL-2 세포를 비코팅되거나 5000개 세포/웰의 밀도로 콜라겐 유형 IV로 코팅된 조직 배양 플레이트 상에 시딩하였다. 세포를 다양한 농도의 MSA-IL2, 루미칸-MSA-IL2, 또는 루미칸으로 48시간 동안 자극하였다. 세포 증식을 WST-1 기반 측색 검정 (로슈(Roche))에 의해 제조업자의 지시서에 따라 결정하였다. 루미칸은 증식을 발생시키지 않은 반면, MSA-IL2 및 루미칸-MSA-IL2로의 처리는 콜라겐 유형 IV의 존재 또는 부재와 무관하게 유사한 수준의 세포 증식을 발생시켰다 (데이터는 제시되지 않음). 따라서, MSA-IL2 및 루미칸-MSA-IL2는 등가의 생체활성을 갖는다.

[0803] 추가적으로, 종양내 주사 후 IL-2 융합물질의 혈청 수준을 실시예 4에 기재된 바와 같이 정량화하였다. 형광-표지된 루미칸-MSA-IL2 및 MSA-IL2를 B16F10-Trp2K0 종양 내로 주사하고, 혈청 형광 수준을 주사 후 상이한 시점에서 정량화하였다. 루미칸-MSA-IL2로 주사된 마우스의 혈청으로부터의 형광 신호는 주사된 용량의 %로서 측정되는 경우 MSA-IL2로 주사된 마우스의 혈청으로부터의 형광 신호에 비해 시간 경과에 따라 더 낮았다 (데이터는 제시되지 않음). 이들 결과는 루미칸-MSA-IL2가 생체내에서 종양내 콜라겐에 결합하고, 그 결과 MSA-IL2 단독보다 더 적은 전신 분포를 나타냄을 입증한다.

[0804] 면역조성성 콜라겐-결합 분자와 종양 항원-표적화 항체의 조합의 항-종양 효능을 특징규명하기 위해, 시토카인 IL-2에 융합된 콜라겐-결합 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 B16-F10 흑색종 모델에서 마우스 모노클로날 항-TYRP1 항체 (TY99)와의 상승작용에 대해 평가하였다.

[0805] 간략하게, 6-8주령 C57BL/6 마우스를 50 μ L 멸균 PBS 중 1×10^6 개의 B16-F10 마우스 흑색종 세포 (ATCC)로 우측 옆구리 내로 피하로 주사하였다. 확립된 B16-F10 흑색종 종양을 갖는 마우스를 복강내 (i.p.) 주사를 통해 100 μ g/용량 항-TYRP-1 항체 (TA99)로 및 종양내 주사 (i.tu.)를 통해 13 μ g/용량의 콜라겐-결합 IL-2 융합 단백질 루미칸-MSA-IL2로 전신적으로 처리하였다. MSA-IL2 (서열식별번호: 121) (9 μ g/용량) 또는 루미칸 (서열식별번호: 182) (4 μ g/용량)으로 주사된 마우스를 비교자로서 사용하였다. IL-2 융합 단백질 (루미칸-MSA-IL2 (서열식별번호: 120) 또는 MSA-IL2)로 주사된 마우스는 등가의 0.11 nmol/용량의 IL-2를 받았다. 동물을 20% 총 체중 감소 또는 100 mm² (길이 x 폭)를 초과하는 종양 면적 중 어느 하나인 안락사 종점에서 안락사시켰다.

[0806] 단독으로 또는 TA99와 조합으로 MSA-IL2, 루미칸-MSA-IL2, 루미칸으로 처리된 종양을 갖는 마우스의 퍼센트 생존율은 **도 3A-3B**에 제시되어 있다. 루미칸-MSA-IL2 또는 MSA-IL2 단독으로 투여된 마우스의 단독요법은 제한된 생존율 유익을 제공하였다 (**도 3A**). TA99 및 루미칸의 조합은 생존율 유익을 제공하지 않았지만 (**도 3B**), TA99 및 MSA-IL-2 또는 루미칸-MSA-IL2 중 어느 하나의 조합의 투여는 마우스에 대해 상승작용적 생존율 유익을 나타내었다 (**도 3B**). 루미칸-MSA-IL2와의 조합은 MSA-IL2와의 조합에 비해 더 큰 생존율 유익을 제공하였다 (**도 3B**).

[0807] 처리의 중단 후, 몇몇 마우스는 멜라닌세포-특이적 T 세포 반응의 지표인 국제화된 피부 탈색 또는 백반증을 발달시켰다. 루미칸-MSA-IL2 및 TA99로 주사된 거의 모든 마우스는 주사의 부위에 국제화된 백반증의 패치를 발달시킨 반면 (17마리의 마우스 중 16마리), MSA-IL2 및 TA99로 처리된 17마리의 마우스 중 단지 1마리만이 이 부작용을 디스플레이하였다. 함께, 이들 관찰은 루미칸-MSA-IL2이 IL-2를 종양내로 고정시키고, 항-종양 T 세포 반응 및 전체 생존율을 증가시킴으로써 TA99와의 IL-2의 상승작용을 증진시킴을 지시한다.

[0808] 루미칸-MSA-IL-2의 종양내 주사가 TA99와 조합으로 사용되는 경우 개선된 결과에 필요한지를 결정하기 위해, 본

발명자들은 루미칸-MSA-IL2가 다른 신체 부위 내로 주사된 경우 이 조합의 효능을 평가하였다. 루미칸-MSA-IL2가 종양주위로 (peri.tu) (즉, 병변에 인접하여) (도 3C) 또는 절대로 (즉, 종양 배수 사타구니 림프절 내로) (도 3D) 투여된 경우, 효능은 약화되었다. 조합의 모든 생존율 유익은 루미칸-MSA-IL2가 종양 부위에 대해 2 cm 원위인 꼬리 기부에서 피하로 투여된 경우 감소되었다 (도 3C).

[0809] 이들 결과는 TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2로의 종양-보유 마우스의 처리가 상승작용적 항-종양 효과를 제공하고, IL-2의 종양내 국재화가 이 조합 요법의 최대 효능을 위해 요구됨을 제시한다.

[0810] **실시예 7: 면역조정성 콜라겐-결합 분자 및 항-종양 항원 항체의 상승작용적 효과는 CD8+ T 세포, 수지상 세포, 및 IFN γ 에 의존한다**

[0811] 고 용량 IL-2는 T 세포 및 NK 세포의 증식 및 이펙터 기능을 지지하지만, 또한 호중구증가증 및 호산구증가증을 촉진시킨다 (Macdonald et al., (1990) Br J Haematol 76(2):168-173; Li et al., (1996) Inflammation 20(4):361-372). 면역 세포에 대한 IL-2의 공지된 다양한 효과를 고려하여, 루미칸-MSA-IL2의 치료 효능에 대한 별개의 백혈구 유형의 기여를 항체-매개된 세포 고갈에 의해 결정하였다. 면역 세포 하위세트 또는 IFN γ 를 제1 처리 전 1일에 시작하여 마지막 처리 후 1주까지 고갈 항체의 복강내 (i.p.) 투여에 의해 고갈시켰다. TA99 및 루미칸-MSA-IL2를 도 3B에 대해 기재된 바와 같이 투여하였다. CD8+ T 세포, NK 세포 또는 호중구를 각각 400 μ g의 항-CD8 α (2.43, 바이오엑스셀(BioXCell)), 항-NK1.1 (PK136, 바이오엑스셀), 또는 항-Ly6G (1A8, 바이오엑스셀) 항체를 사용하여 4일마다 고갈시켰다. 대식세포 또는 가용성 IFN γ 를 각각 300 μ g의 항-CSF1R (AFS98, 바이오엑스셀) 또는 200 μ g의 항-IFN γ (XMG1.2, 바이오엑스셀)를 사용하여 격일로 고갈시켰다. 호산구를 1 mg의 항-IL-5 (TRFK5, 바이오엑스셀)를 사용하여 고갈시켰다.

[0812] 면역 세포 하위세트의 기여를 평가하기 위해, 교차-제시 수지상 세포 (DC)가 결핍된 6-8주령 C57BL/6 야생형 (WT) 또는 BatF3 $^{-/-}$ 마우스 (B6.129S(C)-Batf3 ^{tm1Kmm} /J; 잭슨 래버러토리(Jackson Laboratory))를 50 μ L 멸균 PBS 중 1 x 10⁶개의 B16-F10 마우스 흑색종 세포 (ATCC)로 우측 옆구리 내로 피하로 주사하였다. WT 마우스에서의 자연 킬러 (NK)의 고갈은 TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2의 효능을 변경시키지 않았다 (도 4). 야생형 마우스에서의 호중구, 호산구, 또는 대식세포의 고갈은 또한 TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2의 효능을 변경시키지 않았으며 (데이터는 제시되지 않음), 이는 단일 선천 세포 집단이 단독으로 종양 제어를 담당하지 않았음을 지시한다. 그러나, CD8+ T 세포 (항-CD8 α), 교차-제시 DC (BatF3 $^{-/-}$), 및 IFN γ (항-IFN γ)의 고갈은 치료의 효능을 변경시켰으며, 이는 이들이 종양 거부에 필수적이었음을 지시한다 (도 4). 생존율 통계를 로그-순위 맨틀-콕스 검정에 의해 결정하였다.

[0813] 이들 결과는 TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2로의 종양-보유 마우스의 처리가 CD8+ T 세포, 수지상 세포 및 IFN γ 에 의존하는 상승작용적 항-종양 효과를 제공함을 제시한다.

[0814] **실시예 8: 면역조정성 콜라겐-결합 분자 및 항-종양 항원 항체의 조합은 보호적 기억을 확립하고, 전신 종양-특이적 세포성 면역을 유도한다**

[0815] 상기 제시된 바와 같은 TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2로의 처리 후에 관찰된 내구성 있는 질환-자유 생존율 및 적응 면역의 구성성분에 대한 의존은 치유된 종양-무함유 마우스가 종양 재-챌린지에 저항성일 수 있음을 시사하였다. TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2로 처리된 종양-무함유 마우스를 치유하였는지를 결정하기 위해, 도 3B에 제시된 실험으로부터의 치유된 C57BL/6 마우스를 제100일에 대측성 옆구리 상에 접종된 1 x 10⁶개의 B16-F10 세포로 재-챌린지하였다. TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2로 처리된 장기 생존자 중 대다수는 대측성 옆구리 상에 접종된 B16-F10로의 재챌린지를 거부하였다 (9/15마리의 마우스).

[0816] 세포-매개된 면역에 의한 종양 근절은 전신 면역 활성화를 요구하지만 (Spitzer et al., (2017) Cell 168:487-502), TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2로의 처리 후 관찰된 백반증의 엄격하게 국재화된 패치 (실시예 6 참조)는 처리된 종양 병변 외부의 종양-특이적 T 세포 반응의 평가를 촉발하였다. TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2로의 처리가 전신 항-종양 T 세포 반응을 유도하는지를 결정하기 위해, IFN γ ELISPOT을 도 3B에 기재된 바와 같은 마우스의 처리 후 4일에 수확된 비장세포를 사용하여 수행하였다. MSA-IL2 또는 루미칸과 조합으로 TA99로의 처리를 비교자로서 사용하였다. B16F10 표적 세포로의 자극에 반응하는 IFN γ 스폿 형성 단위 (SFU)의 수를 정량화하였다. 루미칸-MSA-IL2와 조합으로 TA99로의 처리는 MSA-IL2와의 조합보다 IFN γ 를 발현하는 보다 많은 말초 비장세포를 산출하였다. 구체적으로, TA99 + 루미칸-MSA-IL2로의 처리는 100만개의 비장세포당 대략 20 SFU를 발생시킨 반면, TA99 + MSA-IL2로의, TA99 + 루미칸로의 처리, 또는 처리 없음은 100만개의 비장

세포당 대략 7 SFU 미만을 발생시켰다.

- [0817] 비장세포 상의 세포내 IFN γ 염색이 종양-특이적 CD8+ T 세포에 의해 생성되었는지를 확인하기 위해, 비장세포를 **도 3B**에 기재된 바와 같은 마우스의 처리 후 4일에 수확하였다. 수확된 비장세포를 브레펠딘 A의 존재 하에서 12시간 동안 방사선조사된 B16-F10 또는 4T1로 자극하고, 이어서 표면 마커 (CD4, CD3 및 CD8) 및 세포내 IFN γ 에 대해 염색하였다 (n = 5마리의 마우스/그룹). **도 5A**는 유동 세포계측법에 의해 결정된 바와 같은 살아있는 CD45+CD3+CD8+ T 세포 중에서의 IFN γ + 세포의 정량화를 제시한다. 데이터를 터키 다중 비교 검정을 갖는 1-원 ANOVA에 의해 분석하였다.
- [0818] **도 5A**에 제시된 결과는 방사선조사된 B16-F10 종양 세포로의 자극이 비장세포에서 IFN γ 의 발현을 유도하였지만, 4T1 종양 세포는 그렇지 않았음을 나타내며, 이는 비장에서 말초 B16F10-특이적 CD8+ T 세포 반응이 TA99와 조합으로 루미칸-MSA-IL2로의 종양-보유 마우스의 처리에 의해 유도되었음을 확인시켜 준다. 이들 결과는 또한 종양 콜라겐-고정된 루미칸-MSA-IL2와 조합으로 TA99로의 종양-보유 마우스의 처리가 비교정된 MSA-IL2와 조합으로보다 더 큰 종양-특이적 전신 반응을 유도하였음을 제시한다.
- [0819] 외인성 시토카인 지지가 제한된 먼 비처리된 종양 병변을 제어하는, 루미칸-MSA-IL2와 조합으로 TA99로의 처리에 의해 유도된 말초 이펙터 (예를 들어, 말초 종양-특이적 T 세포)의 능력을 결정하기 위해, 마우스를 1×10^6 개의 B16-F10 세포로 피하로 접종하여 둘 다의 옆구리 상의 종양을 확립하고, TA99를 전신적으로 (i.p) 및 IL-2 (루미칸-MSA-IL2 또는 MSA-IL2로서)를 종양내로 (i.tu) 단지 우측, 또는 동측성, 종양 내로 투여하였다. **도 5B**는 시간 경과에 따른 비주사된 대측성 종양에 대한 및 종양내로-주사된 동측성 종양에 대한 평균 종양 면적을 제시한다. **도 5B**에 제시된 결과는 주사 후 동측성 종양으로부터 및 대측성 병변으로 누출될 수 있는 TA99와 MSA-IL2의 조합이 일부 대측성 종양 제어를 제공하였지만, 대부분의 마우스는 종양 부하에 굴복하였음을 입증한다. 대조적으로, 동측성 종양에 대해 단리된 TA99와 루미칸-MSA-IL2의 조합은 동측성 및 대측성 종양 성장 둘 다를 중지시켜, 몇몇 마우스에서 내구성 있는 치유를 발생시켰다. 이들 결과는 종양 콜라겐-결합을 통해 IL-2를 고정시킴으로써 유발된 전신 항-종양 반응이 과중성 질환을 제어하고 근절시키는데 있어서 확산성 IL-2 자극보다 우수함을 제시한다.
- [0820] **실시예 9: 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질로의 종양-보유 마우스의 처리는 IL-12-관련된 중량 감소를 유도하지 않는다**
- [0821] 상기 실시예에 제시된 바와 같은 IL-2의 콜라겐-고정에 의한 항-종양 치료 효과의 개선을 관찰한 후, 또 다른 용량-제한된 시토카인인 IL-12를 콜라겐에 고정시키는 것의 효과(들)를 평가하였다. IL-12는 유효한 항-종양 반응에 중요한 것으로 공지된 경로인 유형-1 세포 매개된 면역에서 핵심적 조절제로서 작용한다 (Green et al., (2017) J Biol Chem 292:13925-13933). 유망한 전임상 연구에도 불구하고, 중증 독성 및 치사율은 전신 IL-12를 투여하는 초기 임상 시험을 중단시켰다 (Lasek et al., (2014) Cancer Immunol Immunother 63(5):419-435). NK 세포 및 T 세포의 IL-12 자극에 의해 유도된 IFN γ 는 독성에 연루되었지만, IL-12는 또한 그의 효능과 불가분하게 관련된다 (Leonard et al., (1997) Blood 90:2541-2548).
- [0822] 따라서, IL-12를 실시예 1 및 6에 기재된 방법을 사용하여 MSA 단독에 대한 융합물로서 또는 루미칸-MSA의 N-말단에 대한 융합물 (IL12-MSA-루미칸)로서 발현시키고 정제하였다. 간략하게, 묶인 IL-12를 p40 및 p35 서브유닛 사이에 15개 아미노산 글리신-세린 링커를 갖는 단일 쇠 형식으로 발현시켰다 (scIL12). IL-12의 콜라겐-고정 버전을 생성하기 위해, scIL12를 MSA 스페이서로 루미칸의 N-말단에 융합시켰으며, 이는 이후로 IL12-MSA-루미칸 (서열식별번호: 123)으로 지칭된다. IL-12의 비-고정 버전인 IL12-MSA (서열식별번호: 122)를 비교자로서 사용하였다. IL12-MSA 및 IL12-MSA-루미칸 단백질은 크기 배제 크로마토그래피 동안 280 nm에서의 흡광도에 의해 평가된 경우 >90% 단량체 발현을 입증하였다 (데이터는 제시되지 않음).
- [0823] 추가적으로, 종양내 주사 후 IL-12 융합물의 혈청 수준을 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 정량화하였다. 형광-표지된 IL12-MSA-루미칸 및 IL12-MSA를 B16F10-Trp2KO 종양 내로 주사하고, 혈청 형광 수준을 주사 후 상이한 시점에서 정량화하였다. IL12-MSA-루미칸으로 주사된 마우스의 혈청으로부터의 형광 신호는 주사된 용량의 %로서 측정되는 경우 IL12-MSA로 주사된 마우스의 혈청으로부터의 형광 신호에 비해 시간 경과에 따라 더 낮았다 (데이터는 제시되지 않음). 이들 결과는 IL12-MSA-루미칸이 생체내에서 종양내 콜라겐에 결합하고, 그 결과, IL12-MSA 단독보다 더 적은 전신 분포를 나타냄을 입증한다.
- [0824] 콜라겐-결합을 통해 IL-12를 종양에 체류시키는 것이 IL-12-매개된 독성을 호전시킬지를 결정하기 위해, 루미칸-MSA에 융합된 IL-12를 마우스 흑색종 종양 모델에서 평가하였다. 6-8주령 C57BL/6 마우스를 제0일에 1×10^6 개

의 B16-F10 흑색종 세포로 접종하였다. 이들 마우스의 기준선으로부터의 중량 변화를 제6일 및 제12일에 PBS (n = 6), 17.8 μ g/용량 IL12-MSA (n = 7), 또는 23.1 μ g/용량 IL12-MSA-루미칸 (n = 7)의 종양내 (i.tu.) 주사, 또는 17.8 μ g/용량 IL12-MSA (n = 7)의 복강내 (i.p.) 주사 중 어느 하나로 처리 후 모니터링하였다. IL-12 융합 단백질 (IL12-MSA-루미칸 또는 IL12-MSA)로 주사된 마우스는 증가의 140 pmol/용량의 IL-12를 받았다.

[0825] **도 6A**에 제시된 바와 같이, B16-F10 종양-보유 마우스에서의 IL12-MSA의 종양내 투여는 전신 시토카인 (예를 들어, IFN γ) 독성에 대한 비침습적 판독인 유의한 중량 감소를 발생시킨다. 복강내 주사에 의한 IL12-MSA의 전신 투여는 동일한 중량 감소 프로파일을 발생시켰다. 대조적으로, IL12-MSA-루미칸의 등물 종양내 주사는 중량 감소를 유발하지 않았다. 집합적으로, 이들 결과는 콜라겐 결합을 통한 종양내 체류에 대한 노력의 부재 하에 서의 국소 투여가 IL-12-매개된 독성을 완화시키는데 불충분하고, 콜라겐-고정이 IL-12의 명시적인 전신 독성을 억제하는 충분한 종양내 구속을 제공하여, 개선된 치료 지수를 발생시켰음을 입증한다.

[0826] **도 6A**에서와 같이 처리된 동물의 생존율을 또한 평가하였다. 마우스를 실시예 6에 기재된 기준에 따라 안락사 시켰다. **도 6B**에 제시된 바와 같이, IL12 융합물질로 처리는 비처리된 대조군 마우스 또는 루미칸으로 처리된 마우스에 비해 생존율을 개선시켰다. IL12-MSA-루미칸으로 처리는 IL12-MSA에 비해 생존율의 보통의 개선을 발생시켰다.

[0827] B16F10 종양을 치료하는데 사용되는 IL12의 용량을 적정하여 독성 및 항-종양 효능에 대한 용량-의존적 효과를 결정하였다. 상기 기재된 바와 같이 제0일에 B16F10 종양으로 접종된 마우스를 제5일에 IL12-MSA 또는 IL12-MSA-루미칸의 종양내 주사로 상이한 용량으로 처리하였다. 비처리된 대조군 마우스는 PBS의 종양내 주사를 받았다. 용량의 효과를 종양 면적 (예를 들어, 효능의 척도) 및 % 중량 변화 (예를 들어, 독성의 척도)에 대해 평가하였다. 평가된 IL12-MSA 및 IL12-MSA-루미칸의 용량은 질량 증가의 140 pmol IL12, 14 pmol IL12, 1.4 pmol IL12, 또는 0.14 pmol IL12를 포함하였다. IL12-MSA-루미칸은 시험된 임의의 용량에서 독성을 나타내지 않았지만, IL12의 1.4 또는 0.14 pmol 용량에서 감소된 효능을 입증하였다 (데이터는 제시되지 않음). IL12-MSA는 감소된 용량으로 감소된 독성 및 감소된 효능 둘 다를 입증하였다 (데이터는 제시되지 않음). 따라서 다른 치료제와 조합으로 IL12 융합물질을 평가하기 위해, 14 pmol IL12 용량은 치료 효능을 유지하면서 허용가능한 독성 지수를 갖는 것으로 확인되었다.

[0828] **실시예 10: 마우스 종양 모델에서의 콜라겐-결합 IL-2 및 IL-12 융합 단백질의 상승작용적 항-종양 효과**

[0829] IL-12의 항-종양 효과를 증강시키는 조합은 이론화되었지만, 안전성 문제는 그들의 현실화를 크게 불가능하게 하였다 (Lasek et al., (2014) Cancer Immunol Immunother 63(5):419-435). 실시예 9에서 처리-관련된 중량 감소의 부재에 의해 지시된 바와 같이, IL12-MSA-루미칸의 개선된 치료 지수는 다른 치료제와 조합으로 이 시토카인의 평가를 촉발하였다. IL-2 및 IL-12는 상호적 신호전달 경로를 결속하여 NK 세포 및 T 세포를 자극하는 것으로 공지되어 있다 (Wigginton & Wiltout (2002) Expert Opin Biol Ther 2:513-524). 추가적으로, IL-2는 IL-12 수용체 서브유닛 베타 2의 발현을 상향조절하고 (Wang et al., (2000) Blood 95:3183), IL-12는 고-친화도 IL-2 수용체 CD25의 표면 발현을 지속시킨다 (Starbeck-Miller et al., (2013) J Exp Med 211:105-120). 상호간 양성 피드백에 의해, IL-2 및 IL-12는 서로의 효과를 증강시키고 연장시킨다 (Wigginton et al., (1996) J Natl Cancer Inst 88:38-43). 유망한 효능에도 불구하고, 이 조합에 대한 몇몇 임상 시험은 종결되었다 (Wigginton & Wiltout (2002) Expert Opin Biol Ther 2:513-524; Gollob et al., (2003) J Clin Oncol 21:2564-2573; Addison et al., (1998) Gene Ther 5:1400-1409; Wigginton et al., (2001) J Immunol 166:1156-1168). 특히, IL-2 및 IL-12의 조합은 또한 T 세포 및 NK 세포에 의한 IFN- γ 의 생산을 유의하게 증진시킨다 (Wigginton & Wiltout (2002) Expert Opin Biol Ther 2:513-524).

[0830] IL-2 또는 IL-12를 포함하는 면역조절성 콜라겐-결합 분자의 조합의 치료 효과(들)를 평가하기 위해, 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸을 본질적으로 **실시예 9**에 기재된 바와 같이 마우스 흑색종 종양 모델에서 조합으로 시험하였다. 그러나, 상기 기재된 조합에서 비-콜라겐-고정된 시토카인의 투여로부터 발생하는 공지된 독성을 고려하여, IL12-MSA-루미칸 및 IL12-MSA-IL-12의 투여량은 14 pmol/용량으로 **실시예 9**에서 이전에 투여된 것의 1/10로 감소되었다. **실시예 6**에서와 같이, 루미칸-MSA-IL2가 투여된 마우스는 13 μ g/용량을 받았다. MSA-IL2가 투여된 마우스는 9 μ g/용량을 받았다. IL-2 융합 단백질 (루미칸-MSA-IL2 또는 MSA-IL2)로 주사된 마우스는 증가의 0.11 nmol/용량의 IL-2를 받았다.

[0831] IL12-MSA 단독 또는 MSA-IL2 단독의 감소된 용량 (14 pmol/용량)의 종양내 투여는 B16-F10 종양-보유 마우스에서 중량 감소 또는 유의한 종양 성장 지연을 발생시키지 않았다 (데이터는 제시되지 않음). 대조적으로, MSA-

IL2와 조합으로 IL12-MSA의 투여는 중량 감소 및 증가된 생존율을 발생시켰다 (도 7). 대조적으로, 콜라겐-고정 버전인 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2를 사용한 조합 처리는 IL12-MSA 및 MSA-IL2의 조합보다 더 큰 정도로 생존율을 증가시켰으며, 수반 중량 감소를 발생시키지 않았다 (도 7).

[0832] 이들 결과는 콜라겐-결합 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2의 조합으로의 종양-보유 마우스의 처리가 비-콜라겐-결합 IL12-MSA 및 MSA-IL2의 조합으로의 처리보다 더 큰 정도로 마우스의 증가된 생존율을 발생시켰음을 입증한다. 더욱이, 이들 결과는 콜라겐-결합 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2의 조합으로의 마우스의 처리가 IL-12 및 IL-2의 공동-투여와 연관된 처리-관련된 독성을 방지하며, 그에 의해 이 시토카인 조합에 대한 치료 양상을 제공함을 제시한다.

[0833] **실시예 11: 콜라겐-결합 IL-2 및 IL-12 융합 단백질의 상승작용적 효과는 CD8⁺ T 세포 및 수지상 세포에 의존한다**

[0834] 종양내 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2 조합 요법의 효능을 담당하는 면역 세포 유형을 본질적으로 실시예 7에 기재된 바와 같이 항체-매개된 세포 고갈에 의해 결정하였다. 도 8A에 제시된 바와 같이, CD8⁺ T 세포 및 교차-제시 수지상 세포는, 이들 세포 유형의 고갈이 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2의 조합으로 종양내로 처리된 종양-보유 마우스의 생존율을 감소시키기 때문에, 효능에 필수적이다. 대조적으로, NK 세포, 호중구, 호산구, 또는 대식세포의 고갈은 생존율 결과에 유의하게 영향을 미치지 않았다 (도 8B). 공동 IL-2 및 IL-12 자극에 의해 증폭되는 것으로 공지된 시토카인 (Gollob et al., (1999) J Immunol 162(8):4472-4481)인 IFN γ 의 항체-매개된 고갈은 또한 생존율을 유의하게 변경시키지 않았지만 (도 8A), 효과의 결여는 IFN γ 의 불충분한 고갈에 기인할 수 있다.

[0835] 종양-보유 마우스에서 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2의 조합에 의해 제공된 항-종양 효능에 대한 면역 세포 유형의 기여를 추가로 평가하기 위해, 종양-침윤 면역 세포의 면역표현형결정을 수행하였다. 마우스를 제0일에 100만개의 B16F10 종양 세포로 접종하고, 제5일에 PBS, IL12-MSA 및 MSA-IL2, 또는 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2의 어느 하나의 종양내 주사로 처리하였다. 종양을 제11일에 절제하였다. 종양의 면역 세포 침윤물을 이전에 기재된 바와 같이 분석하였다. (Moynihan et al., (2016) Nat Med 22:1402-1410; Zhu et al., (2015) Cancer 세포 27:489-501). 간략하게, 절제된 종양을 칭량하고, 소형 조각으로 해리시키고, 1 mg/mL 콜라게나제 및 디스파제 (로슈) 및 25 ug/mL DNase I (로슈)을 함유하는 RPMI-1640에서 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 추가의 기계적 해리를 사용하여 염색을 위한 단일 세포 현탁액을 생성하였다. 세포를 BD FACS LSR포르테사(LSRFortessa)TM 상에서 분석하고, 데이터를 플로우조(FlowJo)[®] (플로우조, 인크(FlowJo, Inc))를 사용하여 분석하였다. 세포를 표면 및 세포내 마커에 대해 염색하여 세포 유형을 하기와 같이 기술하였다:

[0836] NK 세포 (살아있는 CD45⁺ CD3⁻ NK1.1⁺)

[0837] Treg 세포 (살아있는 CD45⁺ CD3⁺ NK1.1⁻ CD4⁺ CD8⁻ CD25⁺ FoxP3⁺)

[0838] CD4 세포 (살아있는 CD45⁺ CD3⁺ NK1.1⁻ CD4⁺ CD8⁻ CD25^{+/+} FoxP3⁻)

[0839] CD8 T 세포 (살아있는 CD45⁺ CD3⁺ NK1.1⁻ CD4⁻ CD8⁺)

[0840] 단핵구/대식세포 (살아있는 CD45⁺ CD11b⁺ Ly6G⁻ CD11c⁻ F4/80⁺)

[0841] CD11b⁺ DC (살아있는 CD45⁺ CD11b⁺ MHCII⁺ CD11c⁺)

[0842] CD11b⁻ DC (살아있는 CD45⁺ CD11b⁻ MHCII⁺ CD11c⁺)

[0843] 호중구 (살아있는 CD45⁺ CD11b⁺ Ly6G⁺)

[0844] 도 8C에 제시된 바와 같이, PBS로의 처리에 비해 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2 (루미칸 버전)의 조합으로 처리된 마우스로부터의 종양 침윤물에서의 CD8⁺ T 세포의 배수 변화는 PBS로의 처리에 비해 IL12-MSA + MSA-IL2 (MSA 버전)로 처리된 마우스로부터의 배수 변화보다 더 높다. 더욱이, 루미칸-MSA 시토카인 융합물로 처리된 종양은 초기 처리 후 6일에 MSA 시토카인 융합물로 처리된 종양에 비해 보다 많은 침윤 CD8⁺ T 세포를 가졌으며 (도 8D), PD-1의 보다 높은 표면 발현을 가졌다 (도 8E).

[0845] 처리에 반응한 종양-특이적 T 세포의 생산을 IFN γ ELISPOT에 의해 처리 후 6일에 단리된 비장세포에서 추가로

평가하였다. B16F10 표적 세포로의 자극에 반응한 IFN γ 스폿-형성 단위 (SFU)의 수를 정량화하였다. 루미칸-MSA 시토카인 융합물로의 처리는 MSA 시토카인 융합물에 대해 100만개의 비장세포당 대략 15 SFU 또는 비처리된 동물에 대해 100만개의 비장세포당 대략 2 SFU에 비해, 100만개의 비장세포당 대략 20 SFU를 산출하였다. 따라서, 루미칸-MSA 시토카인 융합물로의 처리는 처리 없음 또는 MSA-시토카인 융합물로의 처리에 비해 말초 종양-특이적 T 세포의 수의 증가를 발생시켰다.

[0846] 이들 결과는 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2의 조합에 의해 제공된 항-종양 효능 (예를 들어, 증가된 생존율)이 CD8 $^{+}$ T 세포 및 수지상 세포에 의존함을 입증한다. 더욱이, 이들 결과는 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2의 조합으로의 종양-보유 마우스의 종양내 처리가 적어도 부분적으로 종양 내로의 활성화된 CD8 $^{+}$ T 세포의 침윤을 유도하고, 말초 종양-특이적 T 세포의 생산을 유도함으로써 항-종양 효능을 제공함을 입증한다.

[0847] **실시예 12: 마우스 흑색종 종양 모델에서의 콜라겐-결합 IL-2 및 IL-12 융합 단백질 및 항-PD-1 항체 조합의 상승작용적 효과**

[0848] **실시예 11**에 기재된 바와 같은 루미칸-시토카인 처리에 반응한 종양 침윤 CD8 T 세포 상의 표면 PD-1의 상향조절은 마우스 흑색종 종양 모델에서 항-PD-1 항체 (클론 29F.1A12, 바이오엑셀), IL12-MSA-루미칸, 및 루미칸-MSA-IL2의 조합의 항-종양 효능의 평가를 촉발하였다. 간략하게, 6-8주령 C57BL/6 마우스를 제0일에 1×10^6 개의 B16-F10 종양 세포로 우측 옆구리 내로 피하로 접종하였다. 종양-보유 마우스를 제5일 및 제11일에 **실시예 10**에 기재된 바와 같은 투여량으로 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸의 조합 또는 MSA-IL2 및 IL12-MSA의 조합으로 종양내로 및 항-PD-1 항체 (200 μ g/용량)로 복강내로 처리하였다. 기준선으로부터의 퍼센트 중량 변화 및 퍼센트 생존율을 모니터링하였으며, 이는 **도 9**에 제시되어 있다.

[0849] **도 9**에 제시된 바와 같이, IL12-MSA 및 MSA-IL2와 또는 IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2와 조합으로 항-PD-1 항체의 포함은 이전에 관찰된 중량 감소 경향을 변경시키지 않았다 (**도 7**). 그러나, 항-PD-1 항체의 첨가는 IL12-MSA + MSA-IL2 조합으로 처리된 마우스에 대한 생존율 결과를 개선시켰지만, IL12-MSA-루미칸 + 루미칸-MSA-IL2 조합으로 처리된 마우스에 대한 생존율을 추가로 개선시키지 않았다.

[0850] 국제화된 백반증은 항-PD-1 항체, IL12-MSA, 및 MSA-IL2로 처리된 마우스 (주사 부위에서 백반증을 갖는 1/5마리의 마우스)에 비해 항-PD-1 항체, IL12-MSA-루미칸, 및 루미칸-MSA-IL2로 처리된 마우스 (주사 부위에서 백반증을 갖는 4/5마리의 마우스)에서 보다 빈번하게 발생하였다. 더욱이, 항-PD-1 처리의 부재 하에서의 IL12-MSA-루미칸 + 루미칸-MSA-IL2 처리로부터의 생존자에 비해 시토카인 (IL12-MSA + MSA-IL2 또는 IL12-MSA-루미칸 + 루미칸-MSA-IL2) 및 항-PD-1 처리로부터의 보다 많은 생존자는 B16-F10 종양 세포로의 후속 종양 재-챌린지에 대해 보호되었다. 루미칸-MSA 시토카인 + 항-PD-1로 처리된 4/4마리의 마우스 및 MSA 시토카인 + 항-PD-1로 처리된 2/2마리의 마우스는 재-챌린지 종양을 거부하였으며, 루미칸-MSA 시토카인으로 처리된 단지 1/3마리의 마우스는 단지 재-챌린지를 거부하였다.

[0851] 이들 결과는 항-PD-1, IL12-MSA-루미칸, 및 루미칸-MSA-IL2의 조합으로의 종양-보유 마우스의 처리가 처리-유도된 백반증의 발생 및 유효한 면역학적 기억을 증가시켰음을 입증하며, 따라서 이는 국제화된 IL-2 및 IL-12 처리로부터 생성된 T 세포 반응을 증진시키는데 있어서 상승작용적 효과를 입증한다.

[0852] **실시예 13: 마우스 유방 및 결장 암종 종양 모델에서의 콜라겐-결합 IL-2 및 IL-12 융합 단백질 및 항-PD-1 항체 조합의 상승작용적 효과**

[0853] 콜라겐-결합 IL-2 및 IL-12 융합 단백질과 항-PD-1 항체의 조합의 항-종양 효과(들)를 EMT6 유방 암종 모델에서 추가로 평가하였다. 간략하게, 1×10^6 개의 EMT6 마우스 유방 암종 세포 (ATCC) 또는 1×10^6 개의 MC38 마우스 결장 암종 세포 (내셔널 캔서 인스티튜트(National Cancer Institute), 미국 메릴랜드주 베테스다)를 50 μ L의 멸균 PBS에 재현탁시키고, 제0일에 C57BL/6 암컷 마우스의 우측 옆구리 내로 피하로 주사하였다. EMT6 종양-보유 마우스를 제5일, 제11일 및 제17일에 **실시예 10**에 기재된 바와 같은 투여량으로 루미칸-MSA-IL2 + IL12-MSA-루미칸 (i.tu.), 항-PD-1 항체 단독 (i.p., 200 μ g/용량) 또는 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸과 조합으로 항-PD-1 항체 (i.tu)로 처리하였다. MC38 종양-보유 마우스를 제5일, 제11일 및 제17일에 **실시예 10**에 기재된 바와 같은 투여량으로 루미칸-MSA-IL2 + IL12-MSA-루미칸의 조합 (i.tu.)으로, 단독으로 (i.p., 200 μ g/용량) 또는 루미칸-MSA-IL2 + IL12-MSA-루미칸과 조합으로 항-PD-1 항체 (i.tu)로 처리하였다. 각각의 종양 모델에 대해, 종양 면적 (mm^2) 및 퍼센트 생존율을 시간 경과에 따라 모니터링하였으며, 이는 **도 10A-10B**에 제시되어 있다. 로그-순위 만텔-콕스 검정에 의해 결정된 생존율 통계.

- [0854] 도 10A에 제시된 바와 같이, 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸과 조합으로 항-PD-1 항체로의 EMT6 유방 암종 종양을 보유하는 마우스의 처리는 (측정가능한 종양 면적의 부재에 의해 지시된 바와 같이) 종양 병변의 분해를 발생시켰으며, 항-PD-1 항체 단독으로의 종양-보유 마우스의 처리보다 더 큰 정도로 생존율을 증가시킨다.
- [0855] 도 10B에 제시된 바와 같이, 루미칸-MSA-IL2 및 IL12-MSA-루미칸과 조합으로 항-PD-1 항체로의 MC38 결장 암종 종양을 보유하는 마우스의 처리는 종양 면적의 감소를 발생시켰으며, 항-PD-1 항체 단독으로의 또는 IL12-MSA-루미칸 + 루미칸-MSA-IL2 조합 단독으로의 종양-보유 마우스의 처리보다 더 큰 정도로 생존율을 증가시켰다.
- [0856] 이들 결과는 IL12-MSA-루미칸 + 루미칸-MSA-IL2와 조합으로 항-PD-1 항체로의 종양-보유 마우스의 처리가 EMT6 유방 암종 및 MC38 결장 암종 모델 둘 다에서 상승작용적 항-종양 효과를 발생시킴을 제시한다.
- [0857] **실시예 14: 마우스 흑색종 종양 모델에서의 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질 및 암 백신의 상승작용적 효과**
- [0858] 항-종양 치료를 상승작용적으로 증강시키는 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질의 능력을 추가로 평가하기 위해, 암 백신과 조합으로 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질 IL12-MSA-루미칸의 항-종양 효과(들)를 B16-F10 마우스 흑색종 모델에서 평가하였다. 간략하게, 50 μ L의 멸균 PBS에 재현탁된 1×10^6 개의 B16-F10 세포 (ATCC)를 제0일에 6-8주령 C57BL/6 암컷 마우스의 우측 옆구리 내로 피하로 접종하였다. B16-F10-연관된 항원 TYRP-1로부터 유래된 펩티드 및 변형된 gp100 펩티드 (EGP)에 융합된 90 μ g의 림프절-표적화 모이어티 및 50 μ g의 시클릭 디뉴클레오티드 아주반트 (인비보젠(Invivogen))를 포함하는 암 백신을 제5일에 프라임 용량으로 및 제11일 및 제17일에 부스트 용량으로 꼬리의 기부에서 피하로 투여하였다. 시클릭 디뉴클레오티드 아주반트 및 암 백신의 피하 투여를 항원-특이적 CD8 T 세포 반응의 프라임에 대해 평가하였다. 간략하게, 말초 혈액을 제16일에 수집하고, 펩티드 항원 Trp1 및 EGP로 6시간 동안 자극하였다. 브레펠딘 A는 인큐베이션의 최종 4시간 동안 포함되었다. 말초 혈액 세포를 이어서 표면 마커에 대해 염색하고, 세포내 IFN γ 를 유동 세포계측법에 의해 분석하였다. 살아있는 CD45⁺ CD3⁺ CD8⁺ T 세포 중에서 IFN γ ⁺ 세포의 백분율을 평가하였다. 단독으로 또는 IL12-MSA-루미칸과 조합으로 백신접종은 항원-특이적 CD8 T 세포의 프라임을 개선시켰다 (데이터는 제시되지 않음).
- [0859] 제5일, 제11일, 및 제17일에 PBS (n = 12) 또는 IL-12 (IL12-MSA에 대해 n = 10; IL12-MSA-루미칸에 대해 n = 10), 또는 백신 (n = 7) 단독, 또는 백신 및 IL12 (IL12-MSA에 대해 n = 7; IL12-MSA-루미칸에 대해 n = 7)의 종양내 (i.tu.) 주사로 처리된 마우스의 각각의 마우스의 기준선으로부터의 중량 변화, 종양 면적, 및 생존율을 시간 경과에 따라 모니터링하였다 (도 11, 좌측에서 우측으로).
- [0860] 도 11에 제시된 바와 같이, 백신접종 단독은 PBS로 처리된 마우스에 비해 중량에 영향을 미치지 않았고 (좌측 패널), B16F10 종양 성장을 보통으로 지연시켰고 (중간 패널), 마우스 생존율을 보통으로 증가시켰다 (우측 패널). 대조적으로, IL12-MSA 또는 IL12-MSA-루미칸 중 어느 하나를 사용한 IL-12와의 암 백신의 공동-투여는 종양 성장의 상승작용적 감소 (중간 패널) 및 생존율의 증가 (우측 패널)를 발생시켰다. IL12-MSA-루미칸과 조합으로 투여된 암 백신은 IL12-MSA와의 조합보다 생존율을 더 길게 연장시켰다. 추가적으로, IL12-MSA와 함께 백신은 IL12-MSA-루미칸으로 검출되지 않은 처리-유도된 중량 감소를 발생시킨다 (우측 패널).
- [0861] 이들 결과는 종양-보유 마우스에의 콜라겐 고정된 IL-12 (IL12-MSA-루미칸)와 조합으로 암 백신의 투여가 암 백신 또는 IL12-MSA-루미칸 단독의 투여보다 더 큰 정도로 상승작용적 항-종양 효과를 발생시켜, 종양 성장을 감소시키고, 퍼센트 생존율을 증가시킴을 입증한다. 이들 결과는 시토카인 (예를 들어, IL-12)의 종양내 콜라겐-고정이 암 백신의 종양 제어를 상승작용적으로 개선시킴을 제시한다.
- [0862] **실시예 15: 마우스 흑색종 종양 모델에서의 콜라겐-결합 IL12 융합 단백질 및 CAR-T 세포의 상승작용적 효과**
- [0863] 항-종양 치료를 상승작용적으로 증강시키는 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질의 능력을 추가로 평가하기 위해, CAR-T 세포와 조합으로 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질 IL12-MSA-루미칸의 항-종양 효과(들)를 B16-F10 마우스 흑색종 모델에서 평가하였다. 간략하게, 50 μ L의 멸균 PBS에 재현탁된 0.5×10^6 개의 B16-F10 세포 (ATCC)를 제0일에 6-8주령 C57BL/6 암컷 마우스의 우측 옆구리 내로 피하로 접종하였다. CD3⁺ 비장세포를 형질도입하여 공동자극성 CD28 및 CD3 ζ 신호전달 도메인에 융합된 TA99의 단일-쇄 가변 단편 (scFv)으로 구성된 CAR를 발현 시킴으로써 B16F10-특이적 CAR-T 세포를 생성하였다. CAR-T 세포 이식을 보장하기 위해, 모든 마우스를 정맥내로 (i.v.) 1000만개의 CAR-T 세포의 볼루스 주사 전 일에 전신 방사선조사로 사전컨디셔닝하였다. 제5일 및 제11일에 PBS (n = 9) 또는 IL-12 (IL12-MSA에 대해 n = 6; IL12-MSA-루미칸에 대해 n = 5), 또는 CAR-T (n = 12) 단독, 또는 CAR-T 및 IL12 (IL12-MSA에 대해 n = 7; IL12-MSA-루미칸에 대해 n = 5)의 종양내 (i.tu.) 주

사로 처리된 마우스의 기준선으로부터의 중량 변화, 종양 면적, 및 생존율을 시간 경과에 따라 모니터링하였다 (도 12, 좌측에서 우측으로).

[0864] 도 12에 제시된 바와 같이, CAR-T 세포 또는 IL12-MSA-루미칸 (2.3 ug/용량) 단독으로의 처리는 종양 면적을 감소시켰고 (중간 패널), 생존율을 증가시켰다 (우측 패널). 그러나, 종양-보유 마우스에의 CAR-T 세포 및 IL12-MSA-루미칸의 조합의 투여는 CAR-T 세포 또는 IL12-MSA-루미칸 단독 중 어느 하나로 처리보다 더 큰 정도로 내구성 있는 종양 퇴행을 발생시켜, 종양 면적을 감소시키고, 생존율을 증가시켰다. IL12-MSA와 조합으로 CAR-T 세포로의 처리는 또한 종양 퇴행 및 생존율의 보통의 개선을 발생시켰다. 그러나, 조합 처리는 처리 후 동물 체중 감소의 큰 감소에 의해 제시된 바와 같이 유의한 독성을 입증하였다. 이러한 독성은 CAR-T 세포 및 IL12-MSA-루미칸의 조합에 대해서는 관찰되지 않았다.

[0865] 이들 결과는 종양-보유 마우스에의 콜라겐 고정된 IL-12 (IL12-MSA-루미칸)와 조합으로 종양-항원 특이적 CAR-T 세포의 투여가 CAR-T 세포 또는 IL12-MSA-루미칸 단독의 투여보다 더 큰 정도로 상승작용적 항-종양 효과를 발생시켜, 종양 성장을 감소시키고, 퍼센트 생존율을 증가시킴을 입증한다. 이들 결과는 시토킨 (예를 들어, IL-12)의 종양내 콜라겐-고정이 종양-항원 특이적 CAR-T 세포의 종양 제어를 상승작용적으로 개선시킴을 제시한다.

[0866] 실시예 16: PD-1 체크포인트 차단과 조합으로 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질의 네오아주반트 투여는 마우스 유방 종양 절제 모델에서 전이성 재발을 방지한다

[0867] 항-종양 치료를 상승작용적으로 증강시키는 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질의 능력을 추가로 평가하기 위해, 항-PD-1 항체 (클론 29F.1A12, 바이오엑스셀)와 조합으로 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질 IL12-MSA-루미칸의 항-종양 효과(들)를 4T1 마우스 유방 종양 절제 모델에서 평가하고, 항-PD-1과 조합된 scIL12와 비교하였다. 간략하게, 100 μ L의 멸균 PBS에 재현탁된 0.5×10^6 개의 루시페라제-발현 4T1-Luc 세포 (MIT, 미국 매사추세츠주 캠브리지)를 제0일에 6-8주령 BALB/c 암컷 마우스의 유방 지방 패드 내로 주사하였다. 1차 병변의 외과적 절제 전에, 마우스를 IL12-MSA-루미칸 또는 scIL12로 종양내로 및 항-PD-1로 전신적으로 처리하였다 (네오아주반트 요법). 네오아주반트 요법 (항-PD-1, 200 μ g/용량, i.p. 투여됨 + IL12-MSA-루미칸, 4.6 μ g/용량 (30 pmol IL12/용량) 또는 scIL12, 1.9 μ g/용량 (30 pmol IL12/용량)), i.tu. 투여됨)을 제7일 및 제13일에 투여하고, 1차 종양을 제16일에 외과적으로 절제하였다. 수술 후 마우스를 생체내 영상화 (IVIS)에 의해 전이에 대해 모니터링하였다. 도 13은 제7일 및 제13일에 IL-12의 종양내 (i.tu.) 주사 (scIL12에 대해 n = 5; IL12-MSA-루미칸에 대해 n = 5) 및 항-PD-1의 복강내 (i.p.) 주사로 처리된 마우스의 네오아주반트 처리 동안 총 체중 변화 (좌측 패널), 1차 종양 성장 및 중량 (중간 패널) 및 퍼센트 생존율 (우측 패널)을 제시한다. 화살표는 처리의 시간을 지시하고, 십자표는 수술의 시간을 지시한다.

[0868] 도 13에 제시된 바와 같이, IL-12의 어느 하나의 버전 (scIL12 또는 IL12-MSA-루미칸) 및 항-PD-1 항체의 조합은 종양 감소의 부재에 기반하여 명시적으로 독성이 아니었다 (좌측 패널). 그러나, IL12-MSA-루미칸으로의 네오아주반트 요법은 비-고정 버전 scIL-12보다 더 많은 1차 종양 수축을 발생시켰다 (중간 패널). 수술 후, 마우스를 생체내 생체발광 영상화에 의해 전이에 대해 모니터링하였다. IL12-MSA-루미칸은 마우스를 전이성 성장으로부터 완전히 보호한 반면, scIL-12로 처리된 몇몇 마우스는 재발하였다.

[0869] 이들 결과는 종양-보유 마우스에의 콜라겐 고정된 IL-12 (IL12-MSA-루미칸)와 조합으로 항-PD-1 항체의 투여가 비-콜라겐-결합 IL-12 (scIL12) 및 항-PD-1 항체의 조합의 투여보다 더 큰 정도로 상승작용적 항-종양 효과를 발생시켜, 종양의 외과적 절제 후 1차 종양 성장을 감소시키고, 퍼센트 생존율을 증가시킴을 입증한다. 이들 결과는 네오아주반트 환경에서의 콜라겐-고정 IL-12가 수술 후 결과를 개선시킴을 입증한다.

[0870] 실시예 17: 콜라겐-결합 케모카인 융합 단백질은 면역 세포 이동 및 종양 침윤을 유도한다

[0871] T 세포 침윤은 내구성 있는 항-종양 면역에 중요하다. T-세포 침윤 및 CCL3, CCL4, 및 CCL5의 종양-세포 유래된 발현 사이에 상관관계가 존재한다. 문헌 [Spranger et al., (2015) Nature 523:231-235 (2015)]; [Spranger et al. (2016) Proc Natl Acad Sci USA 113, E7759-E7768 (2016)]. CCL3 (MIP-1a)은 CCR1에 고 친화도로 결합하고, CCR5에 저 친화도로 결합하며, 그에 의해 T 세포, B 세포 및 단핵구의 동원을 매개한다. CCL4 (MIP-1b)는 CCR5에 결합하여 일반적 림프구 동원을 매개한다. CCL5 (RANTES)는 몇몇 케모카인 수용체 (CCR1, CCR3, CCR4, CCR5)에 결합하며, 그에 의해 단핵구, T 세포, 호산구, 및 다른 면역 세포를 유인한다. T-세포 동원 케모카인은 또한 생산적 면역-매개된 퇴행을 거치는 종양에서 보다 만연하다. 문헌 [Liang et al., (2016) Proc Natl Acad Sci USA 113:5000-5005]; [Schlecker et al., (2012) J Immunol 189:5602-5611];

[Brewitz et al., (2017) Immunity 46:205-219]; [Kanegasaki et al., (2014) Cancer Res 74:5070-5078]; [Wittrup (2017) Trends Cancer Res 3:615-620].

- [0872] 포유동물 세포에서 콜라겐-결합 케모카인을 발현하는 능력을 평가하기 위해, CCL3, CCL4 또는 CCL5에 융합된 루미칸을 포함하는 3가지 His-태그부착된 콜라겐-결합 시토카인을 인간 배아 신장 293 (HEK293) 세포에서 일시적으로 발현시켰다. 간략하게, HEK293 세포 (100만개 세포/mL 밀도로)를 옵티프로 혈청-무함유 배지 (세포 배양물 리터당 20 mL) (썬코 피서) 중 폴리에틸렌이민 (세포 배양물 리터당 2 mg)을 사용하여 멸균-여과된 플라스미드 DNA (세포 배양물 리터당 1 mg)로 형질감염시켰다. TA99를 이전에 기재된 바와 같이 (Zhu et al. 2015) r 단백질 A 세포로스 패스트 플로우 수지 (지이 헬스케어)를 사용하여 정제하였다. His-태그부착된 단백질을 탈론 금속 친화도 수지 (타카라 바이오 인크.)를 사용하여 HEK293 상청액으로부터 분리하였다. 그 후, 시토카인-융합 단백질을 1 M NaOH로 4시간 동안 사전처리된 AKTA FPLC 시스템 (지이 헬스케어) 상의 하이로드 16/600 슈퍼텍스 200 pg 컬럼을 사용하여 크기 배제 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 내독소를 제거하고, 이어서 멸균 PBS (코닝)에서 평형화하였다. 정제 후, 모든 단백질을 멸균 PBS (코닝)로 완충제 교환하고, 0.2 마이크로미터 멸균-여과하고 (폴 코포레이션), 발색 LAL 검정 (론자)을 사용하여 내독소의 최소 수준 (주사당 <0.1 EU)을 함유하는 것으로 확인하였다. 그들의 분자량을 확인하기 위해, 단백질을 1% MES 실행 완충제로 4-12% NuPAGE 비스-트리스 단백질 겔 (라이프 테크놀로지스) 상의 노박스 사전염색된 샤프 단백질 래더와 나란히 실행시켰다. 생성된 용액 중의 His-태그부착된 콜라겐-결합 융합 단백질의 상대 발현 수준을 SDS-PAGE에 의해 평가하였다 (제시되지 않음).
- [0873] 각각의 융합 단백질의 각각의 예상된 분자량에서의 또는 부근에서의 단백질 염색의 존재에 의해 나타내는 SDS-PAGE 분석에 의해 결정된 바와 같이, HEK293 세포에서의 루미칸, 루미칸 D213A (서열식별번호: 125), 루미칸-Gluc, 루미칸-CCL3 (서열식별번호: 153), 루미칸-CCL4 (서열식별번호: 156), 및 루미칸-CCL5 (서열식별번호: 160)의 일시적 발현이 달성되었다.
- [0874] 이들 결과는 케모카인을 포함하는 콜라겐-결합 융합 단백질이 포유동물 세포로부터 발현되고 정제될 수 있음을 입증한다.
- [0875] 염증 (예를 들어, 면역 세포 이동)을 유도하는 상기 기재된 바와 같이 생성된 루미칸-케모카인 융합 단백질의 능력을 평가하기 위해, 생체내 염증성 복막염 검정을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다 (Proudfoot et al., (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100:1885-1890). 간략하게, 복막강을 콜라겐- 및 맥관구조-풍부 중피에 의해 라이닝하였다. 복강내로 주사되는 경우, 매트릭스-결합 구조물 (예를 들어 콜라겐-결합 케모카인 융합 단백질)은 이 라이닝에 부착한다. 루미칸-케모카인의 경우, 중피 국제화는 인근의 혈관으로부터 및 복막강 내로의 면역 세포 혈관외유출을 매개하는 농도 구배를 생성할 수 있다. 이들 침윤물은 생체의 면역표현형결정을 위한 복강내 세척에 의해 회수된다. 따라서, BALB/c 마우스를 루미칸-Gluc, 루미칸-CCL3, 루미칸-CCL4, 또는 루미칸-CCL5 중 어느 하나의 200 μ L 멸균 PBS 중 1 nmol 당량으로 복강내로 주사하고, 주사 후 18시간에 희생시켰다. 복막강을 강에서 5 mL의 빙냉 PBS를 부드럽게 마사지하고, 세척물을 폴링함으로써 3회 세척하였다. 수집된 세포를 애큐리(Accuri) 유동 세포계측기를 사용하여 나열하였다.
- [0876] CCL3, CCL4, 또는 CCL5를 포함하는 루미칸-케모카인 융합 단백질은 루미칸-Gluc의 주사에 비해 전체 세포 침윤을 매개할 수 있었다 (데이터는 제시되지 않음). 침윤물을 표면 마커 염색에 의해 면역표현형결정한 경우, 루미칸-CCL3, 루미칸-CCL4 또는 루미칸-CCL5로 처리된 마우스로부터의 세척물은 PBS 또는 루미칸-Gluc로 처리된 마우스로부터의 세척물에 비해 보다 큰 풍부도의 대식세포, 이어서 호중구, NK 세포, DC, B 세포, 및 T 세포를 함유하였다 (데이터는 제시되지 않음).
- [0877] 이들 결과는 콜라겐-결합 케모카인 (예를 들어, 루미칸-CCL3, 루미칸-CCL4 또는 루미칸-CCL5)의 i.p. 투여가 마우스의 복막강 내로의 T 세포를 비롯한 면역 세포 이동을 유도함을 입증한다. 이들 결과는 루미칸-케모카인 융합 단백질의 종양내 투여가 염증 (예를 들어, 면역 세포 침윤)을 유도하며, 그에 의해 면역-반응 종양을 모방할 것임을 시사한다.
- [0878] 종양 환경에서 루미칸-케모카인을 사용하여 염증을 유도하는 것의 치료 효과를 평가하기 위해, 루미칸-CCL3 (Lum CCL3) 및 루미칸-CCL5 (Lum CCL5)를 본원에 기재된 바와 같이 4T1 유방 종양 모델 및 B16F10 흑색종 모델 둘 다에서 시험하였다. IFN α 의 존재 또는 부재 하에서의 루미칸-Gluc (20 μ g/용량) 또는 루미칸-CCL3 (5.5 μ g/용량), 루미칸-CCL4 (5.4 μ g/용량) 및 루미칸-CCL5 (5.5 μ g/용량)의 조합으로의 종양-보유 마우스의 종양내 처리는 제7일 및 제13일에 일어났다. IFN α (50 μ g/용량)의 복강내 투여는 제9일 및 제15일에 일어났다.

- [0879] 도 14A에 제시된 바와 같이, 전신 IFN α 의 존재 하에서 루미칸-CCL3, 루미칸-CCL4 및 루미칸-CCL5의 조합의 종양내 주사는 4T1 종양 성장을 약간 지연시켰다. B16F10 종양-보유 마우스에서 투여된 동일한 처리는 별개로 또는 조합으로 투여된 IFN α 및 루미칸-케모카인이 성장을 증가적으로 지연시킴을 확정적으로 나타내었다 (도 14B). 루미칸-케모카인이 종양 세포의 생존력에 직접적으로 영향을 미치는지를 결정하기 위해, 증가하는 농도의 융합 단백질 루미칸-GLuc (Lum GLuc), 루미칸-CCL3 (Lum CCL3), 루미칸-CCL5 (Lum CCL5)를 4T1 세포 또는 B16F10과 함께 세포 배양에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 10 μ L의 세포 증식 검출 시약 WST-1 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich))과 함께 추가의 4시간 인큐베이션 후, 증식을 450 nm (참조 700 nm)에서의 흡광도에 의해 측정하였다. 도 14C 및 14D에 제시된 바와 같이, 루미칸 시토카인은 4T1 세포 또는 B16F10 세포 상의 증식에 대한 효과를 갖지 않았으며, 이는 생체내에서 관찰된 임의의 종양 성장 지연이 직접적인 종양살해 효과로부터가 아니라 면역-매개된 효과로부터 발생한 것임을 지시한다.
- [0880] 실시예 18: 마우스 흑색종 종양 모델에서의 콜라겐-결합 CCL11 케모카인 융합 단백질 및 암 백신의 상승작용적 효과
- [0881] 호산구는 T-세포 화학유인물질을 분비하고, 종양 맥관구조를 정상화하며 그에 의해 종양내 침윤을 용이하게 하는 것으로 공지되어 있다. 문헌 [Carretero, et al., (2015) Nat Immunol 16:609-617]. 케모카인 CCL11 (에오타신)은 호산구를 동원하는 것으로 공지되어 있다 (Menzies-Gow et al., (2002) J Immunol 169(5):2712-2718). 따라서, 실시예 14에 기재된 암 백신과 조합으로 CCL11-루미칸 융합 단백질 (서열식별번호: 172)을, 종양 내로 호산구를 동원하며, 그에 의해 전신 TNF α 및 IFN γ 의 존재 하에서 후속 종양 제어를 매개하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, C57BL/6 마우스를 제0일에 3×10^5 개의 B16F10 세포로 우측 옆구리 내로 접종하였다. 백신접종을 제5일에 프라임 및 제11일 및 제17일에 부스트로 꼬리 기부에서 피하로 (s.c.) 투여하였다. 백신접종은 종양-특이적 CD8+ T 세포 반응을 프라임하기 위한 90 μ g의 TTR-Trp1-EGP 및 50 μ g의 시클릭 디-뉴클레오타이드로 구성되었다. CCL11-루미칸 (5 μ g/용량/마우스), TNF α (5.8 pmol/용량/마우스) 및 IFN γ (6.3 pmol/용량/마우스)로의 종양내 처리를 제11일, 제17일, 제23일, 및 제29일에 투여하였다. 종양 면적 (평균 + SD)을 격일로 시간 경과에 따라 측정하였다.
- [0882] 도 15에 제시된 바와 같이, B16F10-특이적 암 백신 TNF α 및 IFN γ 와 조합으로 CCL11-루미칸으로의 종양-보유 마우스의 처리는 단독으로 또는 전신 TNF α 및 IFN γ 와 조합으로 암 백신보다 더 큰 정도로 종양 면적을 감소시켰다.
- [0883] 실시예 19: 마우스 흑색종 종양 모델에서의 콜라겐-결합 CCL11 케모카인 융합 단백질 및 암 백신의 상승작용적 효과
- [0884] 항-종양 치료를 상승작용적으로 증강시키는 콜라겐-결합 케모카인 융합 단백질의 능력을 추가로 평가하기 위해, MSA-IL2 (30 μ g/용량), 및 알파-V 부위의 인테그린을 표적화하는 종양-표적화 항체 (2.5F-Fc; 문헌 [Kwan et al., (2017) J Exp Med 215(9):10.1084/jem.20160831] 참조)와 조합으로 콜라겐-결합 케모카인 융합 단백질 CCL11-루미칸의 항-종양 효과(들)를 B16-F10 마우스 흑색종 모델에서 평가하였다. 간략하게, 50 μ L의 멸균 PBS에 재현탁된 0.5×10^6 개의 B16-F10 세포 (ATCC)를 제0일에 6-8주령 C57BL/6 암컷 마우스의 우측 옆구리 내로 피하로 접종하였다. 종양-표적화 항체 2.5F-Fc 및 MSA-IL2를 제5일, 제11일, 및 제17일에 복강내로 (i.p.) 투여하였다. CCL11-루미칸 (5 μ g/용량/마우스)으로의 종양내 처리를 제5일 및 제11일에 제공하였다. 종양 성장을 격일로 시간 경과에 따라 모니터링하였으며, 이는 도 16A에 개별적 종양 면적 (mm^2)으로서 제시되어 있다.
- [0885] 도 16B에 제시된 바와 같이, 종양-표적화 항체 2.5F-Fc 및 MSA-IL-2와 조합으로 CCL11-루미칸으로의 종양-보유 마우스의 처리는 CCL11 없는 처리 (루미칸 단독)보다 더 큰 정도로 종양 면적을 감소시켰다.
- [0886] 집합적으로, 실시예 17, 18 및 19에 제시된 결과는 루미칸-케모카인이 국제화된 염증을 유도하여, 면역 세포를 국소 투여의 부위에 동원하고, 루미칸-케모카인이 다른 항-종양 치료 양상과 조합으로 사용되어 그들의 효과를 증강시키고, 상승작용적 종양 제어를 제공할 수 있음을 제시한다.
- [0887] 실시예 20: 콜라겐-결합 항체 융합 단백질의 재조합 발현
- [0888] 포유동물 세포에서 콜라겐-결합 항체 융합 단백질을 발현하는 능력을 평가하기 위해, 5가지 상이한 항체와 융합된 루미칸을 생성하고 (4420-루미칸 (서열식별번호: 142 및 143; 항-플루오레세인), LOB12.3-루미칸 (서열식별번호: 146 및 147; 항-4-1BB), 3/23-루미칸 (서열식별번호: 184 및 185; 항-CD40), 2C11-루미칸 (서열식별번호: 150 및 151; 항-CD3), 및 OX86-루미칸 (서열식별번호: 148 및 149; 항-OX40), 인간 배아 신장

293 (HEK293F) 세포에서 일시적으로 발현시켰다. 모든 IgG-루미칸 융합물은 단일 플라스미드 상에 코딩되었다 (데이터는 제시되지 않음). 모든 IgG-루미칸 구축물은 먼저 묶인 카파 불변 영역 (mK)을 갖는 경쇄 (VL), 이어서 T2A 펩티드 (서열식별번호: 152; T2A) 및 마지막으로 짧은 링커 ((G4S)₃)로 루미칸 (LUM)에 융합된 묶인 IgG2c 불변 영역 (mIgG2c)을 갖는 중쇄 (VH)로서 발현되었다. T2A 펩티드는 리보솜이 펩티드의 마지막 2개의 잔기 사이의 결합 형성을 건너뛰는 것을 유발하여, 단일 오픈 리딩 프레임 내의 2가지 상이한 단백질의 발현을 허용한다. 푸린 절단 부위 (F)는 T2A 펩티드의 상류에 포함되어, T2A 펩티드가 경쇄의 단부로부터 제거되는 것을 허용하였다. 추가적으로, GSG 링커 (GSG)는 T2A 펩티드의 상류에 포함되었으며, 이는 T2A 펩티드의 절단 효율을 증가시키는 것으로 나타났다 (Chng et al., (2015) mAbs 7(2):403-412). 경쇄 및 중쇄 둘 다는 분비성 경로로의 단백질의 적절한 트래피킹을 보장하기 위한 리더 서열을 포함한다. 모든 구축물은 LALA-PG 이펙터 기능 침묵화 돌연변이로부터 유래되었으며, 이는 Fc 감마 수용체와의 결합 및 C1q와의 결합 둘 다를 제거한다 (Lo et al., (2017) J Biol Chem 292:3900-3908).

[0889] 단독으로 또는 루미칸에 융합된 항-플루오레세인 항체 (4420)의 발현 및 정제는 환원 (R) 및 비-환원 조건 (NR) 둘 다 하에서 예측된 분자량에서 위치한 단백질 밴드를 밝혀주는 SDS-PAGE 분석에 의해 지시된 바와 같이 달성되었다 (데이터는 제시되지 않음). 유사하게, 효능제 IgG-루미칸 융합 단백질 LOB12.3-루미칸 (항-4-1BB), 3/23-루미칸 (항-CD40), 2C11-루미칸 (항-CD3), 및 OX86-루미칸 (항-OX40)의 발현은 환원 (R) 및 비-환원 조건 (NR) 둘 다 하에서 예측된 분자량에서 위치한 단백질 밴드를 밝혀주는 SDS-PAGE 분석에 의해 지시된 바와 같이 달성되었다 (데이터는 제시되지 않음). 모든 IgG-루미칸 융합 단백질을 재조합 단백질 A 수지 (r단백질 A 세파로스, 패스트 플로우 수지 (지이 헬스케어))를 제조업자의 권고사항에 따라 사용하여 정제하였다.

[0890] 이들 결과는 콜라겐-결합 항체 융합 단백질 (예를 들어, IgG-루미칸)이 포유동물 세포에서 발현되고, 콜라겐-결합 폴리펩티드 융합이 정제에 영향을 미치지 않음을 입증한다.

[0891] **실시예 21: 재조합 콜라겐-결합 항체 융합 단백질은 시험관내에서 콜라겐에 결합하고, 생체내에서 종양내로 체류된다**

[0892] 콜라겐에 결합하는 콜라겐-결합 항체 융합 단백질의 능력을 평가하기 위해, **실시예 20**에 기재된 바와 같이 발현되고 정제된 IgG-루미칸 융합 단백질을 ELISA에 의해 콜라겐 I-코팅된 플레이트에 결합하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, 콜라겐 I (지브코) 코팅된 96 웰-플레이트를 실온에서 1시간 동안 PBS + 1% wt/vol 소혈청 알부민 (BSA) + 0.05% wt/vol 트윈-20 (PBSTA)으로 차단한 후, PBSTA 중 다양한 농도의 루미칸과 함께 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 웰을 PBSTA로 세척한 후, 서양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 염소 항-마우스 IgG2c 중쇄 (ab98722, 앱캠)와 함께 실온에서 1시간 동안 PBSTA에서 1:1000 희석 (.5 µg/ml 최종 농도)으로 인큐베이션하였다. 웰을 PBSTA로 다시 세척한 후, 1-단계 울트라 TMB-ELISA 기질 용액 (썬모 피셔 사이언티픽)을 10분 동안, 이어서 1 M 황산을 첨가하여 발색 반응을 정지시켰다. 450 nm에서의 흡광도 (570 nm에서의 참조 흡광도로 보정됨)를 인피니트 M1000 마이크로플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 측정하였다. 정제된 콜라겐-결합 항체 융합 단백질 LOB12.3-루미칸 (항-4-1BB), 3/23-루미칸 (항-CD40), 2C11-루미칸 (항-CD3), 및 OX86-루미칸 (항-OX40)을 콜라겐 I-코팅된 플레이트 상에서 ELISA에 의해 평가하였다. **도 17A**에 제시된 바와 같이, 모든 IgG-루미칸 융합 단백질은 유사한 측정된 친화도로 콜라겐에 결합하는 능력을 보유한다. 이들 결과는 IgG의 중쇄에 융합된 루미칸이 콜라겐 I에 결합하는 능력을 보유함을 입증한다.

[0893] 생체내에서 종양내로 체류되는 4420-루미칸 융합 단백질 및 4420 항체의 능력을 또한 평가하였다. 둘 다의 단백질을 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 정제한 후, NHS-알렉사플루오르 647 (썬모 피셔)로 제조업자의 지시서에 따라 표지하였다. 6 내지 8주령 암컷 BALB/c 마우스를 제0일에 1×10^6 개의 4T1 유방 암종 세포로 피하로 주사하였다. 제7일에 등몰량의 형광-표지된 4420 항체 및 4420-루미칸을 3가지 PBS 대조군 마우스와 함께, 3마리의 마우스 내로 각각 종양내로 주사하였다. 종양에서의 체류를 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 100, 124, 및 148시간에서 IVIS 스펙트럼 기기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 상에서 형광을 측정하는 것을 통해 평가하였다 (**도 17B**).

[0894] **도 17B**에 제시된 바와 같이, 형광-표지된 4420 항체 (4420 LALA-PG)로 주사된 마우스로부터의 형광 신호는 4420-루미칸 융합 단백질 (4420-LUM LALA-PG)로부터의 신호보다 더 빠르게 및 더 큰 정도로 감소하였다.

[0895] 이들 결과는 콜라겐-결합 항체 융합 단백질 (예를 들어, 4420-루미칸 융합 단백질)이 시간 경과에 따라 종양내 주사의 부위에서 물리적으로 체류됨을 입증한다. 이들 결과는 치료 항체 또는 항원-결합 단백을 포함하는 콜라겐-결합 면역조정성 분자가 종양내 체류 및 제한된 전신 파종을 나타낼 것임을 시사한다.

[0896] 실시예 22: 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질의 재조합 발현

[0897] 직접적 루미칸 융합물로서 항체를 재생하는 것을 요구하지 않으면서 사실상 임의의 IgG를 종양내로 국재화시키는 전략으로서, 몇몇 상이한 IgG 결합 단백질을 루미칸에 융합시켰다. 본원에 기재된 다른 루미칸 융합 단백질과 같이, 루미칸-콜라겐 결합이 IgG 결합 도메인의 기능성을 방해하지 않은 것을 보장하기 위해 마우스 혈청 알부민 (MSA) 스페이서를 사용하였다. 이량체화된 Z 도메인 (단백질 A의 5가지 IgG 결합 도메인 중 하나, 본원에서 "ZZ"로 지칭됨) (Jendeberg et al., (1995) J Mol Recognit 8:270-278), 단백질 G의 이량체화된 IgG 결합 도메인 (본원에서 "SpG2"로 지칭됨) (Jung et al., (2009) Anal Chem 81:936-942), Sso7d 효모 디스플레이 라이브러리로부터 단리된 IgG 결합제 (Gera et al., (2011) J Mol Biol 409:601-616), 피브로넥틴 유형 III 도메인 (Fn3) 효모 디스플레이 라이브러리로부터 단리된 IgG 결합제 (Hackel et al., (2010) J Mol Biol 401:84-96), 및 IgG Fc 영역에 결합하도록 디자인된 2종의 소형 펩티드 (본원에서 "Fc-III-4C" 및 "RRGW"로 지칭됨) (Gong et al., (2015) Bioconjug Chem 27:1569-1573; Tsai et al., (2014) Anal Chem 86:2931-2938)를 비롯한 몇몇 상이한 IgG 결합제를 스크리닝을 위해 선택하였다. 또한, 4m5.3에의 루미칸-MSA 융합물을 또한 클로닝하고 발현시켰다. 4m5.3은 플루오레세인에 대한 펩토말 결합 친화도를 갖는 scFv이다 (Midelfort et al., (2004) J Mol Biol 343:685-701). 플루오레세인은 항체 약물 접합체 (ADC)의 분야로부터 차용된 폭넓은 범위의 커플링 전략으로 항체에 접합될 수 있다 (Carter & Lazar (2017) Nat Rev Drug Discov 17:197-223). 형광표지된 항체를 갖는 4m5.3-MSA-루미칸을 사용하는 것은 IgG를 종양에 국재화시키기 위한 대안적인 전략으로서 기능한다. 이 구축물은 또한 임의의 플루오레세인 (또는 FITC) 표지된 단백질 또는 소형 분자에 긴밀하게 결합하고 이를 국재화할 수 있는 일반화된 플랫폼으로서 기능한다.

[0898] 포유동물 세포에서 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질을 발현하는 능력을 평가하기 위해, 8가지 상이한 IgG-결합 폴리펩티드에 융합된 루미칸을 생성하고 (루미칸-MSA-Fc-III-4C (서열식별번호: 136; 105.7 kDa), 루미칸-MSA-Fn3 (서열식별번호: 137; 113.7 kDa), 루미칸-MSA-SpG2 (서열식별번호: 138; 117.7 kDa), ZZ-MSA-루미칸 (서열식별번호: 135; 117.5 kDa), WGR-MSA-루미칸 (서열식별번호: 140; 104.6 kDa), RRGW-MSA-루미칸 (서열식별번호: 139; 104.6 kDa), Sso7d-MSA-루미칸 (서열식별번호: 134; 111.5 kDa), 및 4m5.3-MSA-루미칸 (서열식별번호: 133; 132.2 kDa)), 인간 배아 신장 293 (HEK293) 세포에서 일시적으로 발현시켰다. 탈론 금속 친화도 수지 (타카라 바이오 인크.)를 제조업자의 지시서에 따라 사용하여 HEK293 용해물로부터의 정제를 용이하게 하기 위해 모든 루미칸-IgG 결합 융합 단백질을 His-태그부착시켰다.

[0899] 모든 8가지 루미칸-IgG-결합 융합 단백질의 발현 및 정제는 환원 및 비-환원 조건 둘 다 하에서 예측된 분자량에서 위치한 단백질 밴드를 밝혀주는 SDS-PAGE 분석에 의해 지시된 바와 같이 달성되었다 (데이터는 제시되지 않음).

[0900] 이들 결과는 His-태그부착된 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질 (예를 들어, IgG-루미칸)이 포유동물 세포에서 발현되고, 정제될 수 있음을 입증한다.

[0901] 실시예 23: 재조합 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질은 시험관내에서 콜라겐 및 IgG에 결합한다

[0902] 콜라겐에 결합하는 콜라겐-결합 IgG-결합 융합 단백질의 능력을 평가하기 위해, 실시예 22에 기재된 바와 같이 발현되고 정제된 루미칸-IgG 결합 융합 단백질을 ELISA에 의해 콜라겐 I- 및 콜라겐 IV-코팅된 플레이트에 결합하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, 닌크 맥시소르프(Nunc MaxiSorp) 평저 96 웰-플레이트 (썬모 피셔)를 밤새 마우스 IgG2a 이소타입 대조군 항체 (100 μ L, 2.5 μ g/mL, 바이오엑스셀 C1.18.4)로 4°C에서 밤새 코팅하였다. 그 후, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 PBS + 1% wt/vol 소 혈청 알부민 (BSA) + 0.05% wt/vol 트윈-20 (PBSTA)으로 차단한 후, PBSTA 중 다양한 농도의 루미칸과 함께 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 웰을 PBSTA로 세척한 후, 서양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 폴리클로날 항-6xHis (ab1187, 앵캠)와 함께 실온에서 1시간 동안 PBSTA에서 1:2000 희석 (.5 μ g/ml 최종 농도)으로 인큐베이션하였다. 웰을 PBSTA로 다시 세척한 후, 1-단계 울트라 TMB-ELISA 기질 용액 (썬모 피셔 사이언티픽)을 10분 동안, 이어서 1 M 황산을 첨가하여 발색 반응을 정지시켰다. 450 nm에서의 흡광도 (570 nm에서의 참조 흡광도로 보정됨)를 인피니트 M1000 마이크로플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 측정하였다.

[0903] 정제된 루미칸-IgG-결합 융합 단백질 루미칸-MSA-Fn3, 루미칸-MSA-SpG2, ZZ-MSA-루미칸, 및 4m5.3-MSA-루미칸을 ELISA에 의해 콜라겐 I-코팅된 플레이트 및 콜라겐 IC-코팅된 플레이트 상에서 평가하였다. 루미칸을 비교자로서 사용하였다. 도 18A에 제시된 바와 같이, 모든 루미칸-IgG-결합 융합 단백질은 유사한 측정된 친화도로 콜라겐에 결합하는 능력을 보유한다. 이들 결과는 다양한 IgG-결합 폴리펩티드에 융합된 루미칸이 콜라겐 I 및

콜라겐 IV에 결합하는 능력을 보유함을 입증한다.

- [0904] 실시예 22로부터의 정제된 루미칸-IgG-결합 융합 단백질을 ELISA를 통해 측정된 바와 같이 마우스 IgG2a 이소타입 대조군 (클론 C1.18.4)에 결합하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, HRP에 접합된 항-His 2차 항체 (엡캠, ab1187)를 사용하여, 1-단계 울트라 TMB-ELISA 기질 (써모 피셔)과 함께, IgG 결합제-루미칸 융합물을 검출하였다.
- [0905] 도 18B에 제시된 바와 같이, 시험된 모든 루미칸-IgG-결합 융합 단백질은 다양한 친화도 (K_D)로 마우스 IgG2a에 결합한다.
- [0906] 집합적으로, 이들 결과는 루미칸-IgG-결합 융합 단백질이 콜라겐 I 및 콜라겐 IV 둘 다에 결합하고, IgG에 결합함을 입증한다. 이들 결과는 IgG (예를 들어, 치료 항체)와 조합으로 사용된 루미칸-IgG-결합 융합 단백질이 콜라겐 및 IgG 둘 다에 결합하고, 국소 투여의 부위에서 IgG를 보유할 것임을 시사한다.
- [0907] **실시예 24: 콜라겐-결합 루미칸은 복강내 주사 후 복막강에 체류된다**
- [0908] 상기 언급된 실시예는 종양내 (i.tu.) 투여 시 종양내로 체류되는 루미칸의 유용성을 입증하였다. 복막강은 또한 콜라겐-풍부 중피에 의해 라이닝된다. 복강내 (i.p) 주사 시 복막강에 체류되는 루미칸의 능력을 평가하기 위해, BALB/c 마우스를 단독으로 또는 루미칸에 융합된 (루미칸-Gluc; 40 μ g/용량) 가우시아 루시페라제 (Gluc; 20 μ g/용량) 중 어느 하나로 복강내로 주사하였다. 주사 직후, 마우스를 생체내 형광 (상방-조명, 자동-노출)에 의해 영상화하였다. 주사 후 24시간에, 마우스를 다시 영상화하였다.
- [0909] 루미칸-Gluc는 강에 체류되지만, Gluc 단독은 주사 직후 복막에 급속하게 확산되어, 낮은 초기 신호를 발생시킨다 (데이터는 제시되지 않음). 루미칸의 체류는 주사 후 24시간에 강에서 관찰되었다.
- [0910] 이 라이닝 또는 복막강의 그물막에 포매된 종양은 또한 역시 콜라겐-풍부하다. 루미칸의 i.p. 투여가 그물막을 라이닝한 종양 상의 축적을 발생시킬 것인지를 결정하기 위해, 알렉사 플루오르 647로 형광 표지된 루미칸을 마우스 그물막 조직에 난소 종양 미세콜로니를 갖는 마우스에게 투여하였다. 간략하게, 마우스를 OVCA433 세포 인간 난소 종양 세포주로 복강내로 주사하고, 3주 동안 그물막 상에 미세콜로니를 형성하게 하였다. 20 μ g의 표지된 루미칸을 복강내로 주사하였다. 절제된 그물막 조직을 형광 현미경검사에 의해 영상화하였다. 표지된 루미칸을 종양-보유 마우스에서 복강내로 주사하였다. 주사 후 1시간, 6시간 및 24시간에, 마우스의 그물막을 영상화를 위해 절제하였다.
- [0911] 도 19에 제시된 바와 같이, 루미칸이 그물막을 라이닝한 난소 종양을 보유하는 마우스 내로 복강내로 주사되는 경우, 루미칸은 이들 종양 미세콜로니에 우선적으로 축적된다. 주사 후 1시간에 (좌측 패널), 루미칸으로부터의 형광 신호 (황색으로 제시됨)가 균일하게 분포되었다. 주사 후 6시간 후에 (중간), 이는 그물막에서 단지 종양 미세콜로니 (적색으로 제시됨) 주위에 크게 체류되었다 (중간 패널). 루미칸의 체류는 큰 종양 주위에 24시간에서 관찰되었다 (우측 패널). 이들 결과는 루미칸의 i.p. 투여가 콜라겐-풍부 위치 상에 축적될 수 있고, 루미칸이 복강내 주사를 비롯한 투여의 몇몇 방식으로 처리할 수 있음을 입증한다.
- [0912] **실시예 25: 포유동물 세포에서의 자기-복제 RNA로부터의 콜라겐-결합 IL-12 융합 단백질의 발현**
- [0913] RNA를 사용한 콜라겐-결합 면역조정성 분자의 발현을 평가하기 위해, 단독으로 또는 형광 단백질 (mCherry)에 융합된 IL12-MSA 및 IL12-MSA-루미칸을 코딩하는 자기-복제 RNA 분자 (레플리콘)를 B16F10 마우스 흑색종 세포에서 발현하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 이 실시예에 사용된 레플리콘은 알파바이러스로부터 유래되었다. 레플리콘은 캡시드 구조적 단백질이 결실되었지만, 비-구조적 단백질을 보유한다. 비-구조적 단백질은 RNA-기반 RNA 복제 및 RNA 전사에 상응한다. Ab1c1은 야생형 레플리콘에 비해 시험관내에서 및 생체내에서 보다 왕성한 발현을 나타내는 돌연변이체 레플리콘이다. Ab1c1 레플리콘은 세포에서의 레플리콘 존재 및 서브세포 전사를 연장시키는 nsP2 및 nsP3 유전자에 4개의 돌연변이를 함유한다.
- [0914] 간략하게, DMEM+10% FBS에서 배양된 0.5×10^6 개의 B16F10 세포를 NEOnN 형질감염 시약 (전기천공) 및 Ab1c1 레플리콘을 사용하여 형질감염시켰다. 형질감염 효율을 FACS 분석기에 의해 24시간 후에 광학 설정을 사용하여 검출하여 mCherry를 검출하였다. IL-12의 발현을 형질감염 후 24시간에 세포 상청액 및 상업적 IL-12 ELISA (제조업자의 지시서에 따름)를 사용하여 정량화하였다. 레플리콘의 발현을 B16F10 세포에서 유동 세포계측법에 의한 mCherry의 결정에 의해 평가하였다 (도 20A). 상업적 IL-12 ELISA를 사용하여 B16F10 세포에서 IL-12를 정량화하였다 (도 20B).

- [0915] 도 20A에 제시된 바와 같이, IL12-MSA-mCherry 또는 IL12-MSA-루미칸-mCherry로 형질감염된 mCherry+ B16F10 세포를 유동 세포계측법에 의해 관찰하였다. mCherry 형광 단백질은 이들 복제에서 C-말단으로 코딩되며, 따라서, mCherry 발현의 검출은 코딩된 단백질의 전장 발현의 지표이다.
- [0916] 도 20B에 제시된 바와 같이, 세포 상층액은 IL-12-코딩 복제로 형질감염된 B16F10 세포로부터의 이들 구축물의 발현을 나타내지만, Ab1c1-GIM 대조군은 그렇지 않다.
- [0917] 이들 결과는 루미칸-융합 단백질의 전달이 제시된 바와 같은 레플리콘을 비롯한, 주사 이상의 투여의 방식을 사용하여 달성가능함을 입증한다.
- [0918] **실시예 26: $Braf^{V600E}/Pten^{f1/f1}$ 마우스 모델에서의 콜라겐-결합 시토카인 융합 단백질, 항-PD-1 항체 및 TA99의 상승작용적 효과**
- [0919] 치료하기 곤란한 마우스 흑색종 모델에서 항-PD-1 차단과 조합으로 루미칸-시토카인의 유효성을 평가하기 위해, $Braf^{V600E}/Pten^{f1/f1}$ 유전적으로 변형된 마우스 모델 (GEMM) (Spranger et al., (2015) Nature 523:231-235; Momin et al., (2019) Sci. Transl. Med. 11, eaaw2614). 이 GEMM에서의 흑색종은 종양형성성 $Braf^{V600E}$ 의 활성화 및 종양 서프레스 Pten의 이중대립유전자 결실을 유도하는 멜라닌세포에서의 타목시펜-조절된 Cre 발현에 의해 유도된다. $Braf^{V600E}/Pten^{f1/f1}$ 흑색종은 B16F10 종양보다 더 적은 신생항원 및 더 많은 이질성을 갖는다. 이 모델은 보통의 T 세포 침윤을 갖지만, 종양 성장은 PD-1 및 세포독성 T-림프구-연관된 단백질 4 (CTLA-4)의 이중 체크포인트 차단에 의해 단지 약간 감소된다. 동일 문헌.
- [0920] B16F10 종양에서 관찰된 바와 같이 (도 9, 10, 및 13), 항-PD-1 체크포인트 차단과 함께 콜라겐-결합 IL-2 및 IL-12로의 처리가 계속되는 반응을 활성화시키고, 새로운 T 세포 반응을 프라임할 수 있는지, 및 데 노보 T 세포 프라임 및 임의의 압스코팔 효과가 종양-표적화 항체 TA99와 같은 면역원성 세포 사멸-지정 작용제의 조합에 의해 증강될 수 있는지를 결정하기 위해, 흑색종을 제0일에 $Braf^{V600E}/Pten^{f1/f1}$ 마우스의 우측 옆구리 상에 4-히드록시타목시펜의 적용에 의해 유도하였다. 유도 후, 평평한 흑색-색소 병변이 형성된다. 병변은 요법 없이 큰 덩어리로 진행할 것이다 (데이터는 제시되지 않음). 제25일에, 종양-보유 마우스를 제25일, 제31일, 제37일, 제43일, 제49일, 제55일, 및 제61일에 PBS 대조군 (i.tu)으로, 루미칸-MSA-IL2 (i.tu) + IL12-MSA-루미칸 (i.tu) + TA99 (i.p.) + 항-PD-1 (i.p.)로, 루미칸-MSA-IL2 (i.tu) + IL12-MSA-루미칸 (i.tu) + 항-PD-1 (i.p.)로, MSA-IL2 (i.tu) + IL12-MSA (i.tu) + TA99 (i.p.) + 항-PD-1 (i.p.)로, 또는 MSA-IL2 (i.tu) + IL12-MSA(i.tu) + 항-PD-1 (i.p.)로 처리한다.
- [0921] 도 21A에 제시된 바와 같이, MSA-IL2 (i.tu) + IL12-MSA (i.tu) + TA99 (i.p.) + 항-PD-1 (i.p.)로 처리된 $Braf^{V600E}/Pten^{f1/f1}$ 종양-보유 마우스는 억제된 병변 발달을 디스플레이하였다.
- [0922] 도 21B에 제시된 바와 같이, TA99와 함께 또는 없이 항-PD-1 및 콜라겐-결합 IL-2 및 IL-12로 처리된 $Braf^{V600E}/Pten^{f1/f1}$ 종양-보유 마우스의 전체 생존율은 필적한다. 따라서, TA99는 효능을 위한 필수적인 구성성분은 아니었다. 이들 결과는 IL-2, IL-12, 및 체크포인트 차단이 유효한 종양-효능작용성 조합 치료일 수 있음을 확인시켜 준다 (도 9, 10 및 13).
- [0923] 이 모델에서의 종양 제어는 또한 콜라겐-고정 시토카인 대신 비고정된 시토카인을 사용하여, 그러나 주요한 및 잠재적으로 치사적인 독성의 비용으로 달성될 수 있다. IL12-MSA 및 MSA-IL2로 처리된 마우스의 1/3은 >20% 체중의 감소 때문에 안락사된 반면, IL12-MSA-루미칸 및 루미칸-MSA-IL2로 처리된 마우스는 처리-관련된 독성에 굴복하지 않았다 (도 21B). 이들 결과는 콜라겐 결합 융합 단백질이 이 강력한 종양-효능작용성 조합 치료에서 전체 생존율을 안전하게 개선시킬 수 있음을 입증한다 (도 21B).
- [0924] **실시예 27: 생체내 종양에 결합하기 위한 LAIR 능력**
- [0925] 이 실시예에서, 절제된 B16F10 종양에 결합하는 LAIR의 능력을 측정한다. B16F10 종양은 검출가능한 콜라겐을 거의 갖지 않으며, 따라서 종양에 대한 LAIR의 결합-능력에 대한 보다 낮은 추정자로서 기능한다. 간략하게, C57/마우스를 좌측 옆구리 내로 피하로 주사된 1×10^6 개의 B16F10 세포로 접종하였다. 7일 후, 종양을 주의깊게 절제하고, 모든 나머지 피부 및 피하 지방으로부터 떼어냈다. 그 후, 절제된 종양을 부드러운 세정제 (PBS + 0.1%v/v 트윈20)에서 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 70 마이크로미터 필터를 통해 분해하였다/밀어내

었다 (도 22A). 도 22B에 제시된 바와 같이, 매트릭스는 종양의 덩어리의 1/3을 포함한다.

[0926] 제조업자의 지시서에 따라 수행된 히드록시프롤린 검정 (MAK008-1KT, 밀리포어 시그마(Millipore Sigma))에 의해 확인된 바와 같이, 여과된-분획은 세포외 매트릭스 (즉 세포 분획)가 없는 반면, 필터를 통과하지 않은 분획 (즉 매트릭스 분획)은 매트릭스-풍부하였다 (도 22C). 히드록시프롤린 (4-히드록시프롤린)은 프롤린의 번역 후 히드록실화에 의해 형성된 비-단백질형성 아미노산이다. 히드록시프롤린은 콜라겐의 주요 구성성분이며, 여기서 이는 나선 구조를 안정화시키는 기능을 한다. 히드록시프롤린은 콜라겐에 크게 제한되기 때문에, 히드록실 프롤린 수준의 측정은 콜라겐 함량의 지표로서 사용된다. 이 검정에서, 존재하는 히드록시프롤린에 비례하는 측색 (560 nm) 생성물의 발달을 발생시키는 산화된 히드록시프롤린과 4-(디메틸아미노)벤즈알데히드 (DMAB)의 반응에 의해 히드록시프롤린 농도를 검출한다.

[0927] 그 후, 각각의 종양의 매트릭스 분획을 항원-과량 농도 (10 μ M) 또는 항원-고갈 농도 (10 μ M)의 AF647-표지된 LAIR 중 어느 하나에서 인큐베이션하여 매트릭스 분획에서 LAIR 결합 부위를 정량하였다. 용액의 형광을 정상-상태가 달성될 때까지 시간 경과에 따라 모니터링하였다. 도 22D에 제시된 바와 같이, 1 μ M 표지된 LAIR로 형광의 감소가 관찰되며, 이는 매트릭스 분획 내에서 콜라겐에의 결합 시 조로부터의 LAIR 고갈에 상응한다. 용액 농도의 20% 감소는 종양 매트릭스 내로의 0.2 nmol 흡수를 지시한다. 따라서, 1 x 10⁶ 개 세포 접종물로부터의 제7일 B16F10 종양은 0.2 nmol의 LAIR 결합 부위를 갖는다 (도 22D). 이 수는 히드록시프롤린 함량에 의해 측정된 바와 같이, 종양의 콜라겐 함량과 상관된다 (도 22E). 이 실험은 B1610 매트릭스가 콜라겐 풍부한 바와 같이, LAIR이 B1610에 결합할 수 있음을 제시한다.

[0928] 실시예 28: LAIR을 사용한 콜라겐-결합 융합 단백질은 루미칸을 사용한 것에 비해 유사한 유익을 제공한다.

[0929] 루미칸과 같이, LAIR은 콜라겐 유형 I에 결합할 수 있다. LAIR 시토킨 융합 단백질을 사용하여 콜라겐-결합 융합 단백질이 융합된 시토킨의 효능을 증강시킬 수 있는지 여부를 결정하였다. LAIR-시토킨 융합 단백질, LAIR-MSA-IL2 (서열식별번호: 186)를 루미칸-MSA-IL2에 기재된 바와 같이 발현시키고, 정제하였다 (실시예 1). 실시예 6에 기재된 바와 같이 수행된 B16F10 흑색종 마우스 모델에서, LAIR-MSA-IL2는 종양 크기를 감소시키는 데 있어서 적어도 루미칸-MSA-IL2만큼 유효하다 (도 3B를 도 23A와 비교한다). LAIR-MSA IL-2는 또한 마우스 생존율을 루미칸-MSA-IL2와 복강내 TA99의 조합으로 처리된 마우스에서의 생존율과 필적하는 수준으로 증가시켰다 (도 3B 및 3C를 도 23B와 비교한다). 이들 결과는 루미칸, LAIR 또는 그들의 부류에서 다른 콜라겐-결합 단백질을 사용한 콜라겐-결합 전략이 이용될 수 있음을 입증한다.

[0930] 실시예 29: LAIR-조작은 보다 높은 및 보다 낮은 친화도 콜라겐 결합제 둘 다를 산출한다

[0931] 이 실시예에서, 효모 디스플레이 플랫폼을 이용하여 LAIR의 보다 높은 및 보다 낮은 친화도 변이체를 조작한다. 간략하게, 마우스 LAIR 유전자를 오류 유발 PCR을 사용하여 증폭시켜 LAIR 돌연변이체의 라이브러리를 생산하였다. RJY200 효모 (EBY100의 인-하우스 변형된 버전, ATCC)를 선형화된 pCTCON2 벡터 (41843, 애드진 (Addgene))로 형질전환시키고, 오류 유발 PCR 생성물을 수집하고, 생체내 상동성 재조합 사건으로 처리하여 최종 디스플레이 플라스미드를 생산한다. pCTCON2 플라스미드는 LAIR 돌연변이체가 막 결합된 Aga1 단백질에의 디술포드 연결을 통해 효모 표면에 결합된 Aga2 단백질에 융합되도록 형식화된다. LAIR 유전자는 또한 c-myc 태그에 의해 이어지며, 이는 돌연변이체 LAIR 단백질의 완전한 발현을 위해 프로빙하는 것을 허용한다. 발현이 표면 상에 유도되면, 효모는 표지된 항원 및 c-myc 태그에 대한 항체 (ACMYC, 엑스알파(Exalpha))로 염색될 수 있다. c-myc 염색 강도에 의해 결정된 바와 같이 LAIR 발현 클론은 그 후 FACS를 사용하여 보다 낮은 또는 보다 높은 친화도에 대해 분류될 수 있다. (Chao et al., (2006) Nat. Protoc. 1(2):755-768).

[0932] LAIR 천연 리간드, 콜라겐 I이 가용성이 아니기 때문에, 가용성 콜라겐 펩티드 모방체 (CRP, 콜라겐 관련된 펩티드)를 FACS 검정을 위한 항원으로서 사용하였다. 이 모방체에 대한 단백질 서열은 GCO-(GPO)₁₀-GCOG-NH₂이며, 여기서 0는 히드록시프롤린 아미노산을 나타낸다. 콜라겐 I과 유사하게, 이들 펩티드는 용액에서 자발적으로 나선 구조를 형성한다. 가교 시약 (cat #, 컴퍼니)을 사용하여 이들 나선 구조를 제자리에서 잠금하였다. 정제 후, 가교된 펩티드를 본 발명자들의 항원 (CRP-XL)으로서 사용하였다. 이 펩티드는 비오틴화된 (CRP-XL-비오틴) 및 비-비오틴화된 (CRP-XL) 형식 둘 다에 사용되었음을 주목한다. (이들 펩티드 및 삼중 나선 형식으로의 그들의 기능화에 대한 상세한 설명은 캄콜랩 인크.(CambCollab Inc.)로부터 얻어질 수 있다).

[0933] 2가지 상이한 전략을 사용하여 고 및 저 친화도 콜라겐-결합 돌연변이체를 분리하였다. 저 친화도 돌연변이체에 대해 선택하기 위해, 평형 분류를 채용하였다. 이 전략에서, LAIR 발현을 효모 라이브러리의 표면 상에 유도하였다. 라이브러리를 평형이 도달될 때까지 CPP-XL-비오틴 및 닭 항-c-myc (ACMYC, 엑스알파), 이어서 2차

항체 (스트렙타비딘-AF647 (S21374, 씨모 피서) 및 염소 항-닭 AF488 (A-1139, 인비트로젠)와 함께 순차적으로 인큐베이션하였다. 약한 또는 없는 AF647 신호를 디스플레이한 효모는 그러나 AF488에 대해 양성이었으며, 이는 이들이 LAIR을 발현하고 있지만 콜라겐 모방체에 결합하고 있지 않았음을 지시하며, BD FACS 아리아(Aria) 기계 상에서 분류하였다. 몇몇 라운드의 분류 후, 효모를 미니프랩하여 디스플레이 플라스미드를 단리하고, 박테리아 콜로니 내로 형질전환시키고, 시퀀싱을 위해 제공하였다. 만연한 클론 (다른 것들보다 더 높은 빈도로 (적어도 2배) 시퀀싱에서 나타난 클론) 및/또는 콜라겐 결합 포켓에 돌연변이를 함유한 클론을 하류 분석을 위해 선택하였다. (Brondijk et al., (2010) Blood 115:1364-1373). 이들 돌연변이체를 포유동물 발현 벡터 내로 클로닝하고, 마우스 혈청 알부민 (MSA)에의 융합물로서 가용성으로 발현시키고, ELISA 검정에서 콜라겐 I에 결합하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 도 24A-E 및 25A-C에 제시된 바와 같이, 약하게 결합하는 클론 (도 24F, 24D)은 LAIR 결합 포켓에 돌연변이를 함유한다. 서열식별번호: 187-192.

[0934]

보다 높은 친화도 돌연변이체를 단리하기 위해, 동역학적 분류 전략을 채용하였다. 발현을 유도한 후, 효모 라이브러리를 상기 기재된 바와 같이 CRP-XL-비오틴으로 표지하였다. 평형이 도달된 후, 효모 클론을 세척한 후, 300:1 과량의 CRP-XL (비-비오틴화됨)에서 3-5일 동안 인큐베이션하였다. 비표지된 CRP-XL은 LAIR 결합에 대해 해리된 CRP-XL-비오틴을 대체할 것이다 (도 26C-D). 단지 가장 느린 오프-레이트를 갖는 클론, 즉, 가장 높은 친화도 클론은 표지되어 남아 있을 것이다. 그 후, 가장 높은 AF647 신호를 갖는 효모 클론을 FACS를 사용하여 분류하였다. 몇몇 라운드의 분류 후, 고 친화도 클론을 경쟁 검정에서 하류 분석을 위해 선택하였다. 단리된 효모 클론을 CRP-XL-비오틴으로 표지한 후, 비표지된 CRP-XL과 함께 인큐베이션하였다. 샘플을 시간 경과에 따라 취하고, AF647 신호에 대해 분석하였다 (도 26E-F). 도 26G에 제시된 바와 같이, 고 친화도 돌연변이체 LAIR, LAIR30.2.K1.B는 WT LAIR보다 더 느린 오프 레이트를 갖는다. 이 클론에서 나타난 돌연변이는 LAIR 결합 포켓 외부에 위치한다 (도 26B, 서열식별번호: 193). 이들 결과는 콜라겐에 대한 다양한 결합 친화도를 갖는 돌연변이체 LAIR이 단리될 수 있음을 제시한다. 이들 LAIR1 변이체는 콜라겐-풍부 종양에 대한 상이한 결합 친화도를 갖는 치료제를 포함하는 면역조정성 융합 단백질을 조작하는 기회를 제공한다.

요약 서열 표

SEQ ID NO	설명	서열
1	IL-2	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
2	신호가 없는 야생형 IL12B (IL12B) 아미노산	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQEDSACPAAEESLPIEVMDAVHKLKYENYSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSWSEWASVPCS
3	신호 펩티드가 없는 야생형 IL12A 아미노산	RNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTFEFYPC TSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNM LAVI DELMQALNFNSETVPQKSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
4	IL-15Ra	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSSLTECVLNKATNVAHWTPPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
5	IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
6	TNF-알파	VRSSSRTPSDKPVAVHVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGGQCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGI IAL
7	IFN-감마	QDPYVKEAENLKKYFNAGHSDVADNGTLFLGILKNWKEESDRKIMQSQIVSYFYFKLFKNFKDDQSIQKSVETIKEDMNVKFFNSNKKKRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHEL IQVMAELSPA AKTGKRKRSQMLFRG
8	IFN-알파	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLDDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
9	IL-21	QGQDRHMI RMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVS IKKLRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSL LQKMIHQHLSSRTHGSEDS
10	IL-6	LAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTTCPGVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWA GMGRRLLLRSVQLHDSGNYSYRAGRPA GTVHLLVDVPPPEEPQLSCFRKSPLSNVVCEWGRPTSPSLTTKAVLLVRKFQNSPAEDFQEP CQYSQESQKFSCQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGSKFSKTQTFQCGC I LQPDPPANITVTAVARNPRWLSVTWQDPHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKFTTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRHVVQLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPPAENEVSTPMQALTNNKDDDNILFRDSANATSLPVQDSSSVPLPTFLVAGGSLAFGTLLCIAIVLRFKKTWKLRALKEGKTSMHPPYSLGQLVPERPRPTPVLVPLISPPVSPSSLGSDNTSSHNRPDARDPRSPYDISNTDYFFFR
11	IL-5	DLLPDEKISLLPPVNF TIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAPKEDDYETRITESKCVTILHKGFSASVRTILQNDHSL LASSWASAE LHAPPGSPGTSIVNL

[0935]

		TCTTNTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVGTDAPEDTQYFLYYRYGSWTEECQEYSKD TLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAIRPFDQLFALHAIDQINPPLN VTAEIEGTRLSIQWEKPVSAFPIHCFDYEVIHNTNRNGYLQIEKMTNAFISID LSKYDVQVRAAVSSMCREAGLWSEWSQPIYVGNDEHKPLREWFVIVIMATICFILL ILSLICKICHLWIKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNIEKAGSSETEIEVICYIEKPGV ETLEDSVF
12	IL-8	AVLPRSARELCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGRELCL DPKENWVQRVVEKFLKRAENS
13	IL-7	DCDIEGKDGKQYESVLMVSIQDQLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGMFL FRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTIILLNCTGQVKGRKPAALGEAQPTKS LEENKSLKEQKLLNDLCFLKRLLEQIEKTCWNKILMGTKHE
14	IL-17A	GITIPRNPGPCNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYNNRSTSPWNLHRN EDPERYPSVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLRREPPHCPNSFRL EKILVSVGCTCVTPIVHHVA
15	IL-23알파	RAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCFLAWSAHPLVGHMDLREEGDEETTNDVPHIQCGD GCDPQGLRDNSQFCLOQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSSLPDSPVQQLHASLLGL SQLLQPEGHHWETQQIPSLSPSPQWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAAARVFAHGAATL SP
16	IL-18	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQ PRGMATISVKEKISTLSCENKISFKEMNPPDNIKDTSKSDIFFQRSVPGHDK MQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE
17	IL-1알파	SAPFSLSNVKNFMRIIKYEFILNDALNQSIIRANDQYLTAALHNLDEAVKFDM GAYKSSKDDAKITVILIRISKTQLYVTAQDEDDQPVLLKEMPEIPKTIITGSETNLLFF WETHGTKNYFTSVAHPNLFIATKQDYWVCLAGGPPSITDFQILENQA
18	IL-1베타	APVRSINCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVVFMSFVQGEESNDKI PVALLGLKEKNLYLSVCLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKMEKRFVFNKIEINNKELEF ESAQFPNWYISTSQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSS
19	IL-4	HKCDITLQEIICKTLNSLTEQKTLCTELTVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQFY SHHEKTRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQSTLENF LERLKTIMREKYSKCSS
20	IL-3	APMTQTTPKTSWVNCNMIIDEIITHLKQPPPLPLDFNNLNGEDQDILMENNLRP NLEAFNRVAKSLQNASAIESILKNLLPCLPLATAAPTRHPIHIKGDWNEFRKLT FLYKLTLENAQAQQTTLSLAIF
21	IL-10	SPGQGTQSENSTHFPGNLPLMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLDNLKESLLEDF KGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQPAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRCHRF PCENKSKAVEQVKNFNLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
22	IL-13	PVPPSTALRELIEELVNITQNKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCS AIEKTQRMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVVDTKIEVAQFVKDLLHLKFLREGRFN
23	IL-17a	GITIPRNPGPCNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYNNRSTSPWNLHRN EDPERYPSVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLRREPPHCPNSFRL EKILVSVGCTCVTPIVHHVA
24	IL-9	QGCPTLAGILDINFLINKMQEDPASKCHCSANVTSCLCLGIPSDNCTRPCFSERLS QMTNTTMTQTRYPLIFSRVKKSVEVLKNNKCPYFSCQPCNQTTAGNALTFKLSLE IFQKEKMRGMRGKI
25	IFN-감마	QDPYVKEAENLKKYFNAGHSDVADNGTLFLGILKNWKEESDRKIMQSQIVSYFKL FKNFKDDQSIQKSVETIKEDMNVKFFNSNKKRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHE LIQVMAELSPAAGTKRRKRSQMLFRG
26	IFN-알파	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSAAWDETLLDKFYTELYQQNLNDEACVIQGVGTETPLMK EDSILAVRKYFQRTLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSRKE
27	GM-CSF	APARSPSPSTQFWEHVNAIQEARLLNLSRDTAEMNETVEVISMFDLQEPTECLQ TRLELYKQGLRGLTKLKGPLTMASHYKQHCPPTPETS CATQIITFESFKENLKD FLLVIPFDCWEPVQE
28	FLT3L	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSYLLQDYPTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRW MERLKTIVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLQETSEQL

[0936]

		VALKPWITRQNFSCRLELQCQPDSSSTLPPWSPRPLEATAPTAPQPPLLLLLLLPV GLLLLAAAWCLHWQTRRRTPRPGEQVPPVPSPQDLLLLVEH
29	G-CSF	ATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQGDGAALQEKLVECATYKLCHEPELVLLGH SLGIPWAPLSSCPQALQLAGCLSQLHSGFLYQGLLQALEGISPELGPTLDTLQL DVADFATTIWQOMEELGMAPALQPTQGAMPAFASAFQRRAGGVLVASHLSFLEVS YRVLRLHAQP
30	LIF	SPLPITPVNATCAIRHPCHNNLMNQIRSQLAQLNGSANALFILYYTAQGEFFPNNL DKLCGPNVTDFFPFHANGTEKAKLVELYRIVVYLGTS LGNITRDQKILNPSALSLH SKLNATADILRGLLSNVLCRLCSKYHVGHVDVTYGPDTSGKDVVFQKKKLGCCQLLGK YKQIIAIVLAQAF
31	M-CSF	EEVSEYCSHMI GSGHLQSLQRLIDSQMETSCQITFEFVDQEQLKDPVCYLKKAFL VQDIMEDTMRFRDNTNPAIAIVQLQELSLRLKSCFTKDYEEHDKACVRTFYETPLQ LLEKVNKVFNETKNLLDKDWNIFSKNCNNSFAECSSQDVVTKPCDNCCLYPKAI PSS DPASVSPHQPLAPSMAPVAGLTWEDSEGTEGSSLLPGEQPLHTVDPGSAKQRP TQCSFEPPETPVVKDSTIGGSPQPRPSVGFNPGMEDILDSAMGTNWVPEEASGEA SEIPVPQGTLELSPSRPGGSMQTEPARPSNFLSASSPLPASAKGQPADVTGTALP RVGPVPRPTGQDWNHTPQKTDHPSALLRDPPEPGSPRISSLRPQGLSNPSTLSAQFQ LSRSHSSGSLPLGELEGRSTRDRRSPAEPGGPASEGAARPLPRFNSVPLTDTG HERQSEGSFSPQLQESVFHLLVPSVILVLLAVGGLLFYRWRRRSHQEPQRADSPLE QPEGSPLTQDDRQVELPV
32	MIP-2	APLATELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVVKSPGPHCAQTEVIATLKNGQKACLNPA PMVKKII EKMLKNGKSN
33	MIP-1 베타	APMGSDPPTACCFSYTARKLPRNFVVDYETSSLCSQPAVVQTKRSKQVCADPSE SWVQEVYDLELN
34	KP (CXCL1로 도 공지됨)	ASVATELRCQCLQTLQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATLKNGRKA CLNPA PIVKKII EKMLNSDKSN
35	MIG (CXCL9로 도 공지됨)	TPVVRKGRCSISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEI IATLKNGVQTCLNP D SADVKELIKWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKVLRKVRKSQRSRQKKTT
36	IP-10 (CXCL10)	VPLSRTVRCICISISNQPVNPRSLEKLEIIPASQFCPRVEI IATMKKKGEKRC LN ESKAIKNLLKAVSKERSKRSP
37	MCP-1	QPDAINAPVTCCYNTNRKISVQRLASYYRITSSKCPKEAVIFKTIVAKEICAD PK QKWVQDSMDHLDKQTQTPKT
38	에오 타신	GPASVPTTCCFNLANRKIPLQRLESYRITSGKCPQKAVIFKTKLAKDICADPK KK WVQDSMKYLDQKSPTPKP
39	RANTES	SPYSSDTTPCCFAYIARPLPRAHIKEYFYTS GKCSNPVAVFVTRKNRQVCAN PEKK WVREYINSLEMS
40	LIX	AGPAAVLRELRCVCLQTTQGVHPKMSNLQVFAIGPQCSKVEVVASLNGKEIC L DPEAPFLKKVIOKILDGNGKEN
41	MIP-1 알파	SLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFIAFYFETSSQCSKPGVIFLTKRSRQVCADP SEE WVQKYVSDLELSA
42	인간 혈청 알부민 (아미노산 서열)	MDMRVPAQLLGLLLWLPGARCADAHKSEVAHREKDLGEENFKALVLI AFAQY LQ CPFEDHVKL VNEVEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEM AD CCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RR HPYFYAPELFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLPLKLDDELDEGKASSAKQRLKCA SLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVDLT KVHTECCHGDLECAD DR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESK DVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVLLLR LAKTYETTLKCCAAADPHEC YAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTL VE VSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTES L VNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHK P KATKEQLKAVMDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSAPT S SSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLE EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVE

[0937]

		FLNRWITFCQSIISTLTGGGS
43	성숙 HSA (아미노산 서열)	DAHKSEVAHREFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKTCVAD ESAENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPNL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTTEC CQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFP KAFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCE KPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYAR RHPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNC ELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQATALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCK ADDKETCFAEEGKKLVAAASQAALGLGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNG INNYKNPKLRLMTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVILELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGS
44	PD-1	MQIPQAPWFPVWVAVLQLGWRPWFGLDSDPDWNPPTFFPALLVTEGDNATFTCSFS NTSESFLNWMYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRA RRNDSTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTL VVGVVGGLLSLVLLVWVLAVICSRARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFVSVDYGE LDFQWREKTPPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSPMGTSPPARRGSADGPRSAQPLRPED GHCSWPL
45	PD-L-1	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTPKDLVVEYGSNMTECKFPVEKQLDLAALIVY WEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVY RCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRIILVDPVTSEHELTCQAEQYPAEVIWT SSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVSTLRLINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAEL VIPELPLAHPNERHTHLVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRMDVKKCGIQDTNSK QSDTHLEET
46	CTLA-4	MACLGFORHKAQLNLATRTWPCITLLFLLFIPVFCKAMHVAQPAVVLASS RGIAFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYM MGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPPYY LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLWLILAAVSSGLFFYSFL LTAVALSKML KKRSPLTGVVVKMPPEPE CEKQFQPYFI PIN
47	LAG3	MWEAQFLGLFLQPLWVAPVKPLQPGAEPVWVAQEGAPAQPLPCSPITPLQDLSSL RRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGHPAAPPSSWGPRPRRYTVLSVGPGLRSG RLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPAR RADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLR ASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPPHHLAESFLFLPQVSPMDS GPWGICILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRS FLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRL EDVSAQAQAGT YTCHIHLEQEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS PGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQ GERLLGAAYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRPRRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL
48	TIM3	MFSLHPFDCVLLLLLLLLLRSSEVEYRAEVGQNALPCFYTPAAPGNLVPVCWGKG ACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNQDFRKGDSLTIENTVLADSGIYCCRI QIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTR QRDFTAAPFR MLTTRGHGPA ETQTLGSLPD INLTQISTLA NELRDSRLANDLRDSGATIRGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKIQNL SLISLANLPSPGLANAVAEGIRSEENIYTIENVEVEEPEPEYCYVSSRQPSQP LGCREFAMP
49	B7-H3	MLRRRGSPGMGVHVGALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTDATLCC SFSPEPGFSLQLNLIWQLT DTKQLVHSFA EGQDQGSAYA NRTALFPDLAQGNASRLQRVRVADEGSFCFVSIRDFGSAAVSLQVAA PYSKPSMTLE PNKDLRPGDT VTITCSSYQG YPEAEVFWQD GQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQD AHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSE

[0938]

		SPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQ GNASRLQRV RVADEGSFTC FVSIRDFGSA AVSLQVAAPY SKPSMTLEPNKDLRPGDVTITCSSYRGYPEAEVFWQDGGQGVPLTGNVTT SQMANEQGLFDVHVSRLRVVLGANGTYSCLVNPNVLQQDAH GSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLVALAFVCWRKIKQSCWEEN AGAEDQDGEGEKSTALQPLKHSKEDDGGQEI
50	B7-H4	MASLGQILFWSIISIIILAGATALIIGFGISAFSMPEVNVNDYNASSETLRCEAPR WFPQPTVVWASQVDQGANFSEVSNSTSFELNSENVTMKVSVLYN VTINNTYSCM IENDIAKATGDIKVTESEIKRRSHLQLLNS KASLCVSSFFAISWALLPLSPYMLK
51	TNF-알파 세 포 외 도메인	GPQREEFPRDLSLISPLAQAVRSSRTPSDKPVAVHVVANPQAEGLQWLNRRANAL LANGVELRDNLVVPSEGLYLYISQVLFKGQGCSTHVLTHITISRIAVSYQTKVN LLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPYILGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESG QYVFGIIAL
52	LIGHT 세 포 외 도메인	LQLHWRLEGEMVTRLPDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPAHLTGANSSTLGSGGPLLW ETQLGLAFLRGLSYHDGALVVTKAGYYIYISKVQLGGVGCPLGLASTITHGLYKRT PRYPPELELLVSQQSPCGRATSSSRVWWDSSFLGGVVHLEAGEKVVVRVLDRLVR LRDGRSYFGAFMV
53	LT-알파 세 포 외 도메인	LPGVGLTPSAAQTARQHPKMHLAHSTLKPAAHLIGDPSKQNSLLWRANTDRAFLQD GFSLSNNSLLVPTSGIYFVYSQVVFSGKAYSPKATSSPLYLAHEVQLFSSQYPFHV PLLSSQKMVYPGLQEPWLHSMYHGAALQTLQGDQLSTHTDGI PHVLSPSTVFFGA FAL
54	LT-베타 세 포 외 도메인	QDQGGVLVTETADPGAQAQGLGFQKLPEEEPETDLSPLPAAHLIGAPLKGQGLGW ETTKAQFLTSQTQFSDAEGALPQDGLYLYCLVGYRGRAPPGGGDPQGRSVTLR SSLYRAGGAYGPTPELLEGAETVTPVLDPAARRQGYGLWYTSVVGGLVQLRRG ERVYVNI SHPDMVDFARGKTFGAVMVG
55	BTLA 세 포 외 도메인	KESCDVQLYIKRQSEHSILAGDPFELECPVKYCANRPHVTWCKLNGTTCVKLEDRQ TSWKEEKNISFFILHFEPLVLPNDNGSYRCSANFQSNLIESHSTTLVYTDVKSASER PSKDEMASRPWLLYR
56	CD160 세 포 외 도메인	INITSSASQEGTRLNLICTVWHKKEEAEGFVFLCKDRSGDCSPETSLKQLRLKRD PGIDGVGEISSQLMFTISQVTPHLSGTQCCARSQKSGIRLQGHFFSILFTETGNY TVTLGKQRQHLEFSHNEGTL
57	CD40L 세 포 외 도메인	MQKGDQNPQIAAHVISEASSKTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQGL YYIYAQVTFCSNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQOSIH LGGVFELQPGASVFVNVDPSQVSHGTGFTSFGLLKL
58	FasL 세 포 외 도메인	QIGHPSPPPEKKELRKVAHLTGKSNRSRMPLEWEDTYGIVLLSGVKYKKGGLVINE TGLYFVYSKVYFRGQSCNNLPLSHKVYMRNSKYPQDLVMEGKMSYCTTGQMWAR SSYLGAVERNLTADHLYNVNSELVLNFEESQTFGLYKL
59	CD30L 세 포 외 도메인	FPQDRPFEDTCHGNPSHYDKAVRRCYRCMGLFPTQCCPQRPTDCRKQCEPDYY LDEADRCTACVTCRDDLVEKTPCAWNSSRVCECRPGMFCSTSAVNSCARCFHHSV CPAGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSSGTIPQAKPTVSPAT SSASTMPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSPTQPCPEGSGDCRK QCEPDYYLDEAGRCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGMICATSATNSCA RCVPYPICAAETVTKPDMAEKDTTFAAPLGTQDCNPTPENGEAPASTSPTQSL LVDSQASKTLPIPTAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLCHRR ACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQ PLMETCHSVGAAYLESPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKA DTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLS VEEEGKEDPLPTAASGK
60	4-1BBL 세 포 외 도메인	ACPWAVSGARASPGSAASPRLREGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLIDG PLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYVFFQLELRRVAGEGSGSV SLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLH TEARARHAWQLTQGATVGLFRVTPETPAGLPSRSE

[0939]

61	CD27L 세포외 도메인	ATPAPKSCPERHYWAQGLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKAAQCDPCIPGVSFSPDH HTRPHCESCRHCNSGLLVNCTITANAECACRNGWQCRDKECTECDPLPNPSLTAR SSQALSFPHPQPTHLPYVSEMLEARHTAGHMOTLADFRQLPARTLSTHWFPQRSCLCSS DFIR
62	OX40L 세포외 도메인	LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVSSKPCCKPC TWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQA CKPWTNCTLAGKHQLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGP PARPITVQPTAWP RTSQGPSTREVEVEPGGRA
63	TWEAK 세포외 도메인	SAPKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEARINSSSPLRYNRQ IGEFIVTRAGLYYYLYCQVHFDEGKAVYLLKDLVDGV LALRCLEEFSAATASSLGP QLRLCQVSGLLALRPGSSLRIRTLPAWHLKAAPFLTYFGLFQVH
64	APRIL 세포외 도메인	AVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDA GVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCI RSMPSHPDRAYNSCYSAGV FHLHQGDILSVII PRARAKLNLSPHGTFLGFVKL
65	BAFF 세포외 도메인	AVQGP EETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRGSAL E EKENKILVKE TGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGDEL SVLTLFRCIQNPETLPNNSC YSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDVTFFGALKLL
66	RANKL 세포외 도메인	YFRAQMDPNRI SEDGTHCIYRILRLHENADFQDTTLESQDTKLI PDSCRRIKQAFQ GAVQKELQHIVGSQHIRAEKAMVDGSWDLAKRSKLEAQPFAHLTINATDIPSGSH KVSLSWYHDRGWAKISNMTFSNGKLIVNQDGFYLYANICFRHHETSGDLATEYL QLMVVYTKTSIKIPSSHTLMKGGSTKYWSGNSEHFYSINVG GFFKLRSGE EISIE VSNPSLLDPDQDATYFGAFKVRDID
67	TRAIL 세포외 도메인	TNELKMQQDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPCWQVQWQLRQLVRKMILR TSEETISTVQEKQQNISPLVRERGPQVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRK INSWESSRSRSGHFLSNHLRNGELVHEKGFFYYYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQM VQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTN EHLIDMDHEASFFGAFLVG
68	EDA1 세포외 도메인	ELRSELRRERGAESRLGGSGTPGTSGTLSSSLGGLDPDSPITSHLGQPSPKQQPLEP GEAALHSDSDQDGHQMALNFFFPDEKPYSEESRRVRNRKRSKSNEGADGPVKNNK KGGKAGPPGPNPGPPGPPGPPGQGGPIPGIPGIPGTVMGPPGPPGPPGQGGPPG LQGGPSGAADKAGTRENQPAVVHLQGGQSAIQVKNDLSGGVLDNWSRITMNPKVFKL HPRSGLLEVLDGTYFIYSQVEVYYINFTDFAS YEVVDEKPF LQCTRSIETGKTN YNTCYTAGVCLLKARQKIAVKMVHADISINMSKHTTFFGAIRLGEAPAS
69	EDA2 세포외 도메인	ELRSELRRERGAESRLGGSGTPGTSGTLSSSLGGLDPDSPITSHLGQPSPKQQPLEP GEAALHSDSDQDGHQGHQ
70	GITRL 세포외 도메인	QLETAKEPCMAKFGPLPSKWQMASSEPPCVNKVSDWKLEILQNGLYLIYGQVAPNA NYNDVAPFEVRLYKNKDMIQTLTNKSQI QNVGGTYELHVGDITD LIFNSEHQVLKN NTYWGII LLANPQFIS
71	CD80 (B7-1) 세포외 도메인	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSV EELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNR TIFDI TNNSIVILALRPSDEGT YECVVLKYEKDAFKREHLAEVTL SVKADFPTPS ISDFEIP TSNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEELNAINTTVSQDPETELYAVSS KLDFNM TTNHSFMCLIKYGHRLVNQTFNWN TTKQEHFPDN
72	CD86 (B7-2) 세포외 도메인	APLKI QAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEKFD SVH SKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCI IHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLAN FSQPEIVPI SNITENVYINLTCSSIHGYPEPKMSVLLRTKNSTIEYDGMQKSQD NVTELYDVSISLSVSFPDVT SNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDPPQPPDHIP
73	ICOSLG 세포외 道메인	DTQKEVVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYQWTSSESKTVVYTHIPQNSSLE NVDSRYRNRALMS PAGMLRGDFSRLRFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEV TLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDEL T FTCT SINGYPRPNVY WINKTDNSLLDQALQN DTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNI GCCIENVL LQQNLTVGSQTGNDIGERDKI TENPVSTGEKNAAT
74	MICA 세포외	EPHSLRYNLTVLSWDGVSQSGFLTEVHLDGQPF LRCDRQKCRAPQGGQWAE DV LGN KTWDR ETRD L TGNKDLRMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHFYY

[0940]

	도메인	DGELFLSQNLETKEWTPQSSRAQTLAMNVNRFLEDAMKTKTHYHAMHADCLQEL RRYLKSGVVLRRTPPMVNVTRSEASEGNITVTCRASGFYPWNITLSWRQDGVSL HDTQQWGDVLPDNGNTYQTVVATRICQGEEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPSGKVLVL QSHW
75	MICB 세포의 도메인	AEPHSLRYNLMVLSQDESQSGFLAEGHLDGQPFLLRYDRQKRRAKPQGGWAEDVLG AKTWDTEEDLTENGQDLRRTLTHIKDQKGLHSLQEIRVCEIHEDSSTRGSRHFY YDGEFLSQNLETQESTVPQSSRAQTLAMNVNFWKEDAMKTKTHYRAMQADCLQK LQRYLKSGVAIRRTVPPMVNVTCSEVSEGNITVTCRASSFYPRNITLTWRQDGVSL SHNTQQWGDVLPDNGNTYQTVVATRIQGEQRFTCYMEHSGNHGTHPVPSPGKVLV LQSQRTD
76	ULBP1 세포의 도메인	GWVDTHCLCYDFIITPKSRPEPQWCEVQGLVDERPFLHYDCVNHKAKAFASLGKKV NVTKTWEQETETLRDVVDFLKGQLLDIQVENLIPIEPLTLQARMSCEHEAHGHGRG SWQFLFNGQKFLFDSSNNRKWTALHPGAKKMTKEWKNRDVTMFFQKISLGDCKMW LEEFMYWEQMLDPTKPPSLAPG
77	ULBP2 세포의 도메인	GRADPHSLCYDITVIKFRPGPRWCAPQGGQVDEKTFLLHYDCGNKTVTPVSPGKKL NVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLRDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSG SWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTVHPGARKMKEKWENDKVVAMSFHYFSMGDCIGW LEDFLMGMDSTLEPSAGAPLAMS
78	ULBP3 세포의 도메인	DAHSLWYNFTIIHLPRHGQQWCEVQSQVDQKNFLSYDCGSDKVLSMGHLEEQLYAT DAWGKQLEMLREVQRLRLELADTELEDFTSPGPLTLQVRMSCECEADGYIRGSWQ FSFDGRKFLLFDSSNNRKWTVVHAGARMKEKWEKDSGLTTFKVMVSMRDCSWLRD FLMHRKKRLEPTAPPTMAG
79	ULBP4 세포의 도메인	HSLCFNFTIKSLSRPGQPWCEAVFLNKNLFLQYNSDNNMVKPLGLLGKKVYATST WGELTQTLGEVGRDLRMLLCDIKPQIKTSDPSTLQVEMFCQREARCTGASWQFAT NGEKSLLFDAMNMTWTVINHEASKIKETWKKDRGLEKYFRKLSKGDCHWLREFLG HWEAMPEPTVSPVNASDIHWSSSSLPD
80	ULBP5, 이소형 1 세포의 도메인	GLADPHSLCYDITVIKFRPGPRWCAPQGGQVDEKTFLLHYDCGSKTVTPVSPGKKL NVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLLDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSG SWQLSFDGQIFLLFDSENRMWTVHPGARKMKEKWENDKDMTMSFHYISMGDCIGW LEDFLMGMDSTLEPSAGAPPTMSSG
81	ULBP5, 이소형 2 세포의 도메인	GLADPHSLCYDITVIKFRPGPRWCAPQGGQVDEKTFLLHYDCGSKTVTPVSPGKKL NVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLLDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSG SWQLSFDGQIFLLFDSENRMWTVHPGARKMKEKWENDKDMTMSFHYISMGDCIGW LEDFLMGMDSTLEPSAGGTV
82	ULBP6 세포의 도메인	RRDDPHSLCYDITVIKFRPGPRWCAPQGGQVDEKTFLLHYDCGNKTVTPVSPGKKL NVTMAWKAQNPVLREVVDILTEQLLDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSG SWQFSIDGQTFLLFDSEKRMWTVHPGARKMKEKWENDKDVAMSFHYISMGDCIGW LEDFLMGMDSTLEPSAGAPLAMSSG
83	SLAMF1 세포의 도메인	ASYGTGGRMMNCPKILRQLGSKVLLPLTYERINKSMNKSIIHVVTMAKSLNSVEN KIVSLDPSEAGPPRYLGDRYKFYLENLTLGIRSRKEDEGWYLMTEKNVSVQRFC LQLRLYEQVSTPEIKVLNKTQENGCTCLILGCTVEKGHDHVAYSWSEKAGTHPLNPA NSSHLLSLTLGPQHADNIYICTVSNPISNNSQTFSPWPGCRTDPSETKP
84	SLAMF2 세포의 도메인	QGHVHMTVVSGSNVTNLNISESLPENYQLTWFYTFDQKIVEWDSRKSIFYESKFK GRVRLDPQSGALYISKVQKEDNSTYIMRVLKKTGNEQEWKIKLQVLDVPKPKVIKI EKIEDMDNICYLKLSCVIPGESVNYTWYGDKRFPKELQNSVLETTLMPHNYSRCY TCQVNSVSSKNGTVCLSPCTLARS
85	SLAMF3 세포의 도메인	KDSAPTUVSGILGGSVTLPLNISVDTEIENVIWIGPKNALAFARPKNENVTIMVKS YLGRLDITKWSYSLCISNLTLDAGSYKAIQNRNFVTEEEFTLFVYEQLQEPQV TMKSVKVSSENFSCNITLMCSVKGAESVLYSWTPREPHASESNGGSILTVSRTPCD PDLPIYICTAQNPVSQRSSLPVHVGFCTDPGASRGGTGETVVGVLGEPVTLPLAL PACRDTSEKVVWLFNTSIIISKEREEAATADPLIKSRDPYKNRVWVSSQDCSLKISQL KIEDAGPYHAYVCSEASSVTSMTHVTLIIYRRLRKPKITWSLRHSEGDGICRISLTC SVEDGGNTVMYTWTPLOKEAVVSQGESHLNVSWRSSENPNTCTASNPVSRSSHQ FLSENICSGPERNTK
86	SLAMF4	CQGSADHVVISGVPQLQLPNSIQTKVDSIAWKKLLPSQNGFHHILKWENGSLPSN

[0941]

	세포외 도메인	TSNDRFSFIVKNLSLLIKAAQQQDSGLYCLEVTSISGKVQTATFQVFVFESLLPDK VEKPRLQGGKILDRGRQVALSCLVSRDGNVSYAWYRGSKLIQTAGNLTYLDEEV DINGHTHTYTCNVSNPVSWESHNLNLTQDCQNAHQEFREFWP
87	SLAMF5 세포외 도메인	KDSEIFTVNGILGESVTFPVNIQEPRQVKIIAWTSKTSVAYVTPGDSETAPVVTVT HRNYYERIHAGPNYNLVIDLRMEDAGDYKADINTQADPYTTTKRYNLQIYRRLG KPKITQSLMASVNSTCNVTLTCSVEKEKNVTYNWSPLGEEGNVLQIFQTPEDQEL TYTCTAQNPNVSNNSDSISARQLCADIAMGFRTHHTG
88	SLAMF6 세포외 도메인	QSSLTPLMVNGILGESVTLPLEFPAGEKVNFTWLFNETSLAFIVPHETKSPEIHV TNPQKQKRLNFTQSYSLQLSNLKMEDTGSYRAQISTKTSAKLSSYTLRLRQLRNI QVTNHSQLFQNMTCELHLTCSVEDADDNVSRWEALGNTLSSQPNLTVSWDPRISS EQDYTCIAENAVSNLSFSVSAQKLCEDVKIQYTDTKM
89	SLAMF7 세포외 도메인	SGFVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVWTFNTTPIVLTIQPEGGTIIVTQNRNR ERVDFPDGGYSLKLSKLNKNDSGIYYVGIYSSSLQQPSTQEYVLHVYEHLSKPKVT MGLQSNKNGTCVNTLTCCMEHGEEDVIYTWKALQQAANESHNGSILPISWRWGESD MTFICVARNPVSRNFSSPILARKLCEGAADDPDSSM
90	유형 1 콜라겐의 인간 알파1 쇄 전구체 (NCBI 참조 서열: NP_000079.2)	MFSFVDLRLLLLLAATALLTHQEEGQVEGQDEDIPIITCVQNGRLRYHDRVWKPE PCRICVCDNGKVLCDVICDETKNCPGAEVFECECCPVCPCDSESPTDQETTGVVEG PKGDTGPRGPRGPAGPPGRDGIPIQGPGLPFPFPFPFPFPGLGGNFAPQLSYGYD EKSTGGISVPGPMGSPGPRGLPGPPGAPGPQGQPGPPGEPGEPGASGPMGPRGPPG PPGKNGDDGEAGKPRGPRGERGPPGPQGARGLPGTAGLPGMKGHRGFSGLDGAKGDA GPAGPKGEPGSPGENGAPQMGPRGLPGERGRPGAPGAPAGARGNDGATGAAGPPGP TGPAFPFPFPFPAVGAKGEAGPQGPGRGSEGPQGVRRGEPFPFPAGAGPAGNPFADG QPGAKANGAPGAGAPGFPAGARGPSGPQGPFPFPFPKGNSEPGAPGSKGDTGAK GEPGPGVGVQPPGPAGEEGKRGARGEPGTGLPFPFPGERGPGSRGFPAGDGVAGP KGPAGERGSPGPAGPKGSPGEAGRPGEAGLPFAKGLTGSPGSPGPDGKTGFPFPAG QDGRFPFPFPGARGQAGVMGFPGPKAAGEPGKAGERGVFPFPAGVGPAGKDG GAQGPFPFPAGPAGERGEQGPAGSPGFQGLPGPAGFPPEAGKPGEQGVPGDLGAPGP SGARGERGFPGERGVQGPFPAGPRGANGAPNDGAKGDAGAPGAGPSQGAPGLQG MPGERGAAGLPFGPKDRGDAGPKADGSPGKDGVRGLTGPIGFPFPAGAPGDKGES GPGSGPAGPTGARGAPGDRGEPFPFPAGFAGPPGADGQPGAKGEPGDAGAKGDAGP PGPAGPAGFPFGPINVGAPGAKGARGSPGATGFGFGAAGRVGPPGPGSNAGFPFP PPGPAGKEGKGRGETGPAGRPGEVGPFPFPFPAGEKGSPPGADGPAGAPGTGPGQ GIAGQRGVVGLPGQRGERGFPLPGPSGEPGKQGPSGASGERGFPFGMPFPGLAGP PGESGREGAPGAEGSPGRDGSPPGAKGDRGETGPAGFPAGPAGPAGPVGFPAGKSG DRGETGPAGPAGPVGVPVARGPAGPQGPGRDKGETGEQGDRIKGRHGFSGLQGPFP GPPGSPGEQGPSGASGPAGPRGPPGSAGAPGKDLNGLPGPIGPPGPRGRTGDAGP VGPPGFPFPFPFPFPSSAGFDFSFLPQPPQEKADHGGRYYRADDANVVRDRDLEVD TTLKLSLQQIENIRSPGSRKNPARTCRDLKMSHSDWKSGEYWDPNQGCNLDIAIK VFCNMETGETCVYPTQPSVAQKNWYISKNPKDKRHVWFGESMTDGFQFEYGGQGS PADVAIQLTFLRLMSTEASQNTYHCKNSVAYMDQQTGNLKKALLLQGSNEIEIRA EGNSRFTYSVTVDGCTSHTGAWGKTVIEYKTTKTSRLPIIDVAPLDVAGAPDQEFGE DVGPVCF
91	유형 1 콜라겐의 인간 알파2 쇄 전구체 (NCBI 참조 서열: NP_000080.2)	MLSFVDTRLLLLLAVTLCLATCQSLQEETVRKGPAGDRGPRGERGPPGPPGRDGED GPTGPPGPPGPPGPPGLGGNFQAQYDGKGVGLGPGPMGLMGRGPPGAAGAPGPQG FQGPAGEPGEPPGTGPAGARGPAGPPGKAGEDGHPGKPRGPRGERGVVGPQGARGFP GTPGLPGFKGIRGHNGLDGLKGQPGAPGVKGEPPGAPGENGTGQGTGARGLPGERGR VGAPGPAGARGSDGSPVGPVGPAGPIGSAGPPGFPAGPGKGEIGAVGNAGPAGPAG PRGEVGLPGLSGPVGPPGNPGANGLTGAKGAAGLPVAGAPGLPGPRGIPGPVGA GATGARGLVGEPPGAGSKGESGNKGEFPGSAGPQGPFPSPGEEGKRGPNGEAGSAGP PGPPGLRGSPGSRGLPGADGRAGVMGPPGSRGASGPAGVRGPNGDAGRPGEPGLMG PRGLPGSPGNIGPAGKEGFPVGLPGIDGRPGPIGPAGARGEPPNIGFPFGPKGTGDP GKNKGDKHAGLAGARGAPGPDGNNGAQGPFPQVQGGKGEQGPFPFPQGLPGP SGPAGEVVKPGERGLHGEFGLPGPAGPRGERGPPGESGAAGPTGPIGSRGSPGPPG PDGNKGEPPVVGAVGTAGPSPGSLPGERGAAGIPGGKGEKGEPLRGEIGNPGRD GARGAPGAVGAPGATGDRGEAGAAGPAGPAGPRGSPGERGEVGPAGPNFGAP AGAAGQPGAKGERGAKPKGENGVVGTGPVGAAGPAGPNPPGPAGSRDGGFP

[0942]

		MTGFPGAAGRTGPPGPSGISGPPGPPGPAGKEGLRGPGRDQGPVGRTEVGA VGPP GFAGEKGPSGEAGTAGPPGTGPQGLLAPGILGLPGSRGERGLPGVAGAVGEPPG LGIAGPPGARGPPGAVGSPGVNAPGEAGRDGNPNNDGPPGRDQPGHKGERGYPG NIGPVGAAGAPGPHGVPVGPAGKHGNGRGETGPSGVGPAGAVGPRGPGSGPQIRGDK GEPGEKGPRLPLGLKHNLQGLPLGIAGHHGDQAGPSVGPAGPRGPAGSGSPAGK DGRTGHPGTVGPAGIRGPQGHQGPAGPPGPPGPPGPPGVSGGGYDFGYDGD FYRAD QPRSAFSLRPKDYEV DATLKS LNNQIETLLTPEGSRKNPARTCRDLRLSHEPWS YYWIDPNQGC TMDAIKVYCDFSTGETCIRAQPENIPAKNWYRSSKDKKHVWLGETI NAGSQFEYNVEGVTSKEMATQLAFMRLLANYASQNTIYHCKNSIAYMDEETGNLKK AVILQGSNDVELVAEGNSRFTYTVLVDGCSKKTNEWGKTIIEYKTNKPSRLPFLDI APLDIGGADQEFFVDIGPVCFK
92	유형 IV 콜라겐의 인간 알파1 쇄 (NCBI 참조 서열: XP_01151935 0.1)	MQGPEGFQGPFGQKGDTEGFLPGTKTRGPPGASGYPGNPGLPGIPGQDGP GIPGCNGTKGERGPLGPPGLPGFAGNPGPPGLPMKGDPEILGHVPGMLLKGERG FFGIPTGPPGGLPLGLQGFVGPFGFTGPPGPPGPPGPPGEGKQMGSLFQGFPGDKG DQGVSGPPGVPGQAQVQEKDFATKGEKQKGEPPGFQGMFVGEEKGEPPGKPGPRGK PGKDGDKGEKSPGFPGEFPGYPLIGRQGPQGEKGEAGPPGPPGPIVIGTGPLGEKG ERGYPTGPRGEPGPKGFPLPGQGPPLPLVPGQAGAPGPFGERGEKGDGRGFP TSLPGPSGRDGLPGPPGSPGPPGQPGYTNGIVECQPGPPGDQGPPIPGQPGFIGE IGEEKGKGESCLICDIDGYRGPPGPGPPGEIGFPGQPGAKGDRGLPGRDGVAGVP GPQGTPLGIGQPGAKGEPEFYFDLRLKGDKGDGPFPGQPGMPGRAGSPGRDGHFG LPGPKSGPSVGLKGERGPPGVGFPGRDGTGPPGPPGYGPAGPIGDKQAGFP GPGSPGLPLPGKGEPPKIVPLPGPPGAEGLPGSGPFPGQDGRGFPPTGPRGLPGE KGA VGQPGIGFPPGPPGPKVDGLPGDMGPPGTGPRPGFNGLPGNPVGQKGEPPV GLPGLKGLPLGLPGIPGTGPEKSGISGVPGVPEHGAIGPGLQGIRGEPGPPGLPGS VGSPPGVPGI GPPGARGPPGGQGPPLSGPPGKGEKGFPGFGLDMPGPKGDKGAQ GLPGITGQSGPLPLPGQQAAGPIPGFPGSKGEMGMGTGQPGSPGVPVAGPLPGE KGDHGFPGSSGPRGDPGLKGDGDVGLPGKPGSMDKVDMSGMKQKGDQGEKQIG PIGEKSGRDPGTGVPVPGKDGAGQPGQPGPKGDPGISGTGAPGLPGPKGSVGGM GLPGTPEKGVPGIPGPQGSPLPGDKGAKGEKQAGPPGIGIPGLRGEKGDQGIA GFPSPGEKGEKSGISGIPGMPGSPGLKSGSPSVGYPGSPGLPGEKGDKGLPLDGI PGVKGEAGLPGTGPGTGPAQKGEPSDGI PGSAGEKGEPLPGRGFPFPFPAKGD KSGKGEVGFGLAGSPGIPGSKGEQGFMPGPPGQGPGLPGSPGHATEGPKGDRGP QGQPLPLPLPGMPGPPGLPGIDGVKGDKNPGWPGAPGVPGPKGDPGFQGMPPGIGG SPGITSGKDMGPPGVPGFQGPGLPLGLQIGKGDQGDQGVPAKGLPGPPGPPG DI IKGEPGLPGEPGPPGLKGLQGLPGPKGQGVTLVGI PGPPGIPGFDGAPGQKG EMGPAGPTGPRGFPGPPGPDGLPGSMGPPGTSPVDHGFVTRHSQTIDDPQCPST KILYHGYSLLYVQGNRAHGQDLGTAGSCLRKFTMPFLFCNINNVCNFA SRNDYS YWLSTPEPMPMSMAPITGENIRPFI SRCACEAPAMVMVAVHSQTIQIPPCPSGWSS LWIGYSFVMHTSAGAEGSGQALASPGSCLEEFRSAPFIECHGRGTCNYANAYSEW LATIERSEMFKKPTPSTLKAGELRTHVSRQCVCMRRT
93	유형 IV 콜라겐의 인간 알파2 쇄 (NCBI 참조 서열: NP_001837.2)	MGRDQRAVAGPALRRWLLGTVTVGFLAQSVLAGVKKFDVPCGGRDCSGGCQCYPE KGGRGQFPGVPQGYNGPPGLQGFPLQGRKGDKGERGAPGVTGPKGDVGARGVSG FPGADGIPGHPPQGGPRGRPGYDGCNGTQGDSPQGGPPGSEGTGPPGPPGPKGQK GEPYALPKEERDRYRGEPGEPGLVGFGPPGRPGHVGMGPVGA PRPGPPGPPG KQQQGNRGLGFYGVKGEKGDVQPGPNGPSDTLHP IIAPTGVT FHPDQYKGEKGS EGEPGIRGISLKGE EGI MGFPGLRGYPGLSGEKSGSPGQKGSRLDGYQGPDGPRGP KGEAGDPGPPGLPAYSPHPSLAKGARGDPGFPGAQGEPSQGEFGDPLPGPPGLS IGDGDQRRGLPGEMGPKGFIDGPGIPALYGGPPGPDGKRGP GPPGLPGPPGPDGF LFGLKGA GRAGFPGLPGSPARGPKGWKGDA GECRC TEGDEAIKGLPLPGPKGF AGINGEPGRKGD RDPGQHGLPGFPGLKGVPGNIGAPGPKGAKGDSRTITTKGERG QGVVPVPGMKDDGSPGRDGLDGFPLPGPPGDGIGKPPGDPGYPGIPGTGKTPG EMGPPGLPLPLKQGRGFPGDAGLPGPPGFLGPPGPA GTPGQIDCDTDVKRAVGDD RQEAIQPGCIGGPKGLPLPGPPGPTGAKGLRGIPGAGADGGPGRGLPGDAGRE GFPGPPGFI GPRGSKGAVGLPGPDGSPGPIGLPGPDGPPGERGLPGEVLGAQPGPR GDAGVPQPGKGLPLGDRGPPGFRGSQGMPPGMPGLKQGPGLPGPSQPGLYGPPGL HGFPGAPGQEGPLPLPGIPGREGLPGDRGDPGDTGAPGVGMKGLSGDRGDAGFTG

[0943]

		EQGHGSPGFGKIDGMPGTPGLKGRGSPGMDGFQGMPLKGRPGFPGSKGEAGFF GIPGLKGLAGEPGFKGSRGDPGPPGPPVILPGMKDIKGEKGDEGPMGLKGYLGAK GIQGMPIGLSGIPLGLPRPGHIKGVKGDIGVPGIPLPGFPGVAGPPGITGFPF FIGSRGDKGAPGRAGLYGEIGATGDFDIDGTINLPGPRGLKGERGTTGIPGLKGF FGEKGTEDIGFPGITGVTGVQGPPLKQGTGFPLTGPPGSGQELGRIPLPGGKG DDGWPGAPGLPGFPLRGIRGLHGLPGTKGFFGSPGSDIHGDPGFPGPPGERGDPG EANTLPGFVGVPGQKGDQAPGERGPPGSPGLQGFPGITPPSNISGAPGDKGAPGI FGLKGYRGPFGPPGSAALPGSKGDTGNPGAPGTPGTKGWAGDSGPPQGRPGVFGPLP EKGPGEQGFMGNTGPTGAVGDRGPKGPKGDPGFPAPGTVGAPGIAGIPQKIAVQ PGTVGPQRRGPPGAPGEMGPQGPPEPFGFRGAPGKAGPQGRGVSAVPGFRGDEG PIGHQGPFGQEGAPGRPGSPGLPGMPGRSVSIGYLLVKHSQTDQEPMPVGMNKLW SGYSLLYFEGQEKAHNQDLGLAGSCLARFSTMPFLYCNPGDVCYYASRNDKSYWLS TTAPLPMMPVAEDEIKPYISRCVCEAPAIATAVHSQDVSIHPCPAGWRSWIGYS FLMHTAAGDEGGGQSLVSPGSCLEDFRATPFIECNNGRGRTCHYANKYSFWLTTIP EQSFQGSFSDTLKAGLIRTHISRCQVCMKNL
94	유형 IV 콜라겐의 인간 알파3 쇄 (NCBI 참조 서열: NP_000082.2)	MSARTAPRPQVLLPLLLVLLAAAPAAASKGCVCCKDKQCFCDGAKGEKGEKGFPPG PGSPGQGFTEPEGLPGPGPKGFPGLPGLTGSKGVRGISGLPGFSGSPGLPGTGP NTGPGYGLVGVPGCSGSKGEQGFPLPGLTGYPGIPGAAGLKQKQKAPAKEEDIELD AKGDPGLPGAPGQGLPGPPGFPVGPFPFPFPFPFPFPFPFPFPFPFPFPFPFPFP HKGERGVKGLTGPPGPPGTIVITLTGPDNRDLKGEKGDKGAMGEPGPPGSPGLPG ESYSGEKGAPDGLQKQKPKGDVPGFPFSGEVKGNRGFPGLMGEDGPKQKGDIG PPGFRGPTYYDYTYQEKDEGTPGPPGPRGARGPQGSPPGPPGPPGPPGPPGPPGPPG APGWPLKGSKGERGRPGKDAMGTPGSPGCAGSPGLPGSPGPPGPPGPPGPPGPPGPPG GDHGLPGYLGSPGIPGVDGPKGEFGLLCTQCPYIPGPPGLPLGLHGVKGIPIGRQ GAAGLKGSPPSGNTGLPGFPFPFGAQQDPLKGEKGETLQPEGQVGVGDPGLRG QGRKGLDGIPTGPVKGLPGPKGELALSSEKGDQGPDPGSPGSPGPPGPPGPPGPPG GYGPQGEPLQGTQGVPGAPGPPGEAGRGELSVSTPVPGPPGPPGPPGPPGPPGPPG PGIPGSLGKCGDPLPGPDGEPGIPGIGFPFPFPKPKGDQGFPGTKGSLGCPGKMG PGLPGKPLGPAKGEPAVAMPGGPGTPGFPGERGNSGEHGEIPLPLPLPLPGTGN EGLDGRGDPGQGPFPGEQGPFGRCIEGPRGAQGLPLNGLKQKQGRGKTGPKGD GPIPLGLDRSGFPGETGSPGIPGHQGEMLPLQGRGYPGNPGLPGPPGEDGVIKMMGF PGAIGPPGPPGNPGTPGQGRSGPIPGVKQGRGTGPAKGEQGDKNPGPSEISHVIG DKGEPGLKGFAGNPGKGNRGVPGMPGLKGLKGLPGPAGPPGPRGDLGSTGNPGE GLRGIPGSMGMMPGSKGKRGTLGFPGRAGRPGLPGIHLQDKGEPGYSEGTRP GPPGPTGDPGLPGDMGKKGEMQGPFPGLHLPAGPEGAPGSPGSPGLPGKPGPHGD LGFKGIKGLLPGPIRGPPGLPGFPSPGPMGIRGDQGRDGI PGPAGEKGETGLLR APPGRGNPGAQGAQKDRGAPGFPGLPGRKGAMGDAGPRGPTGIEGFPGLPGA IIPGQTNRGPPGSRGSPGAPGPPGPPGSHVIGIKGDKGSMGHPGPKGPPGTAGDM GPPGRGLGAPGTPLPGPRGDPGFQGFPGVKGEKGNPGFLGSI GPPGPIGPKGPPGV RGDPGLTKIISLPGSPGPPGTPGEPGMQGEPPGPPGPNLPGPCGPRGPKPKDGKPG TPPAGEKGNKSGKEPGPAGSDGLPLGLKGRGDSGSPATWTTTRGFVFTRHSTTA IPSCPEGTVPYSGFSLFVQGNQRAHQDLGLTGLSCLQRFTTMPFLFCNVNDVCN FASRNDYSYWLSTPALMPNMMAPI TGRALEPYISRCTVCEGPAIAIAVHSQTTDIP PCPHGWSLWKGFSTFIMFTSAGSEGTQALASPGSCLEEFRAFPFLECHGRGTCNY YSNSYSFWLASLNPFRKPIIPSTVKAGELEKII SRCQVCMKKRH
95	유형 IV 콜라겐의 인간 알파4 쇄 (NCBI 참조 서열: NP_000083.3)	MWSLHIVLMRCSFRLTKSLATGPWSLILILFSVQVYVYSGKKYIGPCGGRDCSVCH CVPEKSGRGPFGPPGQGPFGPLGAPGPIGLSGEKGMRGDRGPPGAAGDKGDKGPT GVPGFPLDGI PGHPGPPGPRGKPGMSGHNSRGDPGFPGGRGALPGGGLGHPGE KGEKNSVFI LGAVKGIQDRGDPGLPLPGSWGAGGPAGTGYPGEPGLVGPFGQ PGRPGLKGNPGVGVKGQMDPGEVGQGSPPGPTLLVEPPDFCLYKGEKGIKGI PG VGLPGPPGRKGESGIGAKGEKIPGFPGRGDPGSGYSGSPGFLKGLGLVGDPL FGLIGPKGDPGNRGHPGPPGVLTPLPLKGPFGDPGFPGRYGETGDVGPFGPPGL LGRPGACAGMIGPPGQGFPLPLPGEAGIPGRPDAPGPKGKPGSPGLPGAP LQQLPGSSVYICSVGNPGQGIKGVGPPGGRGPKGEKNEGLCACEPGMPGPPGP PGLPGRQGSKGLDGLPGWLGTGKDPGPPGAEPPGLPGKHGASGPPGNKGAQKGMV VSRVKGHKGERGPDGPPGFPFGQPGSHGRDGHAGEKDPGPPGDHEDATPGGKGFPG

[0944]

		PLGPPGKAGFVGPGLGFPFPPGERGHPGVGHPGVGRGPDGLKGQKGDITISCNVY PGRHGPFGFDGPPGPKGFPGPQAGPLSGSDGHKGRPGTPTAEIPGPPGFRGDMG DPFGGEGKSSPVGPPGPPGSPGVNGQKGI PGDPAFGHLGPPGKRGLSGVPGIKGP RGDPGCPGAEGPAGIPGFLGLKGPKGREHAGFPVGPFPGHSCERGAFIGPQGP LPGYPGSPGAPGGKQPGDVGPPGPAKMGLPGLPGRPGAHGPPGLPGIPGPFDD GLPGPPGPKPRGLPGFPFPPGERGKPAEGCPCAKGEPGEKMSGLPGDRGLRGA KGAIGPPGDEGEMAIISQKGTPEEPGPPDDGFPGERGDKGTGPMQGRRGEPGRYG PPGHRGEPGEKQPGPPGPPGPGSTGLRGFTIGFPLPGDQGEFGSPGPPGFSGI DGARGPKGNKGDPAHFPPGPKGEPGSPGCPGHFGASGEQGLPGIQGPRGSPGR GPPGSSGPPGCPGDHGMPLRGQPGEMGDPGRGLQGDPIPGPPGIKGPSGSPGL NGLHGLKGQKGTKGASGLHDVGPFPVGIPLKGERGDPGSPGISPPGPRGKKGPP GPPGSSGPPGAGATGRAPKDI PDGPPGDQGPDPGPRGAPGPPGLPGSDLLR GEPGDCGLPGPPGPPGPPGPGYKFGCDGKDGQKGPVGFPGPQGHGFPFPPE KGLPGPPGRKGTGLPGRGEPGPPADVDDCPRIPLPGAPGMRGPEGAMGLPGMR GSPGPGKGEPLDGRRGVDGVGSPGPPGRKGTGEDGYGPGGPPGPIGDGPK GFGPGYLGGLLVLSQTDQEPTCPLGMPRLWTGYSLLYLEGQEKAHNQDLGLAGS CLPVFSTLPFAYCNHQVCHYAQRNDRSYWLASAAPLPMPLSEEAIRPYVSRCAV CEAPAQAVAVHSQDOSIPPCPQTWRSLWIGYSFLMHTGAGDQGGQALMSPGSCLE DFRAAPFLECQRQGTCHFFANKYSFWLTTVKADLQFSSAPADTLKESQAQRQKI SRCQVCVKYS
96	유형 IV 콜라겐의 인간 알파5 쇄 (NCBI 참조 서열: XP_01152915 1.2)	MEVDSGKTENRDWEGFCYSTSAYWKNLYDGLLACYGCSPGSKDCSCGIKGEKGERG FPGLEGHPLPGFPGEGPPGPRGQKDDGIPGPPGPKGIRGPPGLPGFPPTGLP GMPGHDGAPGPGIIPGCNGTKGERGFPSPGFPGLQGGPPPGIIPGMKGEPSIIM SSLPGPKGNPGYPGPPGIQGLPGFTGIPGPTGPPGPPGLMGPPGPPGLPGPKGNMG LNFQGPKEKGEQGLQGGPPPGQISEQKRPIDVEFQKGDQGLPGDRGPPGPPGIR GPPGPPGKEKGEQGEPPGKRGKPGKDGENGQPGIPGLPGDPGYGPEPRDGEK QKGDTPGPPGGLVPRPGTGITIGEKNGILPGLPGEKGERGFPGIQGGPGLPGP PGAAMVGPFPFPGERGQKGDGEPGSIIPGPPGLDQGPAGPLPGPPGAGPH IPPSDEICEPGGPPGSPGDKGLQGEQGVKGDGDTCFNCIGTGISGPPGQGLP GLPGPPGSLGFPQKGEKQAGATGPKLPGIPGAPGAPGFPGSKGEPGDIITFP MKGDKGELGSPGAPGLPGLPGTGQDGLPLPGPKGEPGGITFKGERGPPGNPLP PLPGNIGMPGPPGFPFPGVGEKGIQGVAGNPGQPGIPGPKGDPGQTITQPGKPL GPNPGRDVGGLPGDPLPGQPLPGIPGSKGEPGIPGIGLPGPPGPKGFPPIPGP PGAPGTGRIGLEGPPGPPGFPKGEFGFALPGPPGPPGLPGFKGALGPKGDRGF PGPPGPPGRTGLDGLPGKGDVGNQGPMPGPPGLPGIGVQGGPPGPIPGPIGQ PGLHGIPEKGDPPGGLDVPGPPGERGSPGIPGAPGPIGPPGSPGLPGKAGASGF PGTKGEMGMPGPPGPGPLGIPGRSGVPGLKDDGLQGPGLPGFTGEKSKGEPG LPGPPGMPDNLGSKGEKGEPLPGIPGVSGPKGYQGLPGDPGQPLSGQPLPG PPGPKGNPLPGQPLIGPPGLKGTIGDMGFPGQGVGEPGPGSGVPGQPGSPGLP GQKGDKGDPISSIGLPLPGPKGEPLPGYPGNPGIKGSGVDPGLPLPGTPGAK GQPLPGFPPTGPPGPKGISGPPGNPLPGEPGPVGGGHPGQPGPPGEKKGKPGQ DGIPGPAQKGEPPGFGNPPGGLPGLSGQKGDGGLPGIPGNPLPGPKGEPPG HGFPVGQPPGPPGSPGPALEGPKGNPGPQGPGRPGPTGFQGLPGPEGPPGLPGN GGIKGEKGNPGQPLGLPLGLKGDQGPGLQGNPGRPLNGMKGDPGLPGVPFGP MKGPGSVFGSAGPEGEPLIGPPGPPGLPGPSGQSI I IKGDAGPPPIPGQPLKGL PGPQGPQGLPGPTGPPGDPGRNGLPGFDGAGGRKGDPLPGQPGTRGLDGPDPG LQGPFGPPGTSSVAHGFLITRHSQTTDAPQCPQGTQVYEGFSLLYVQGNKRAHQ DLGTAGSCLRRFSTMFMFNCINNVCFASRNDYSYWLSTPEPMFMSMQPLKGQSI QPFISRCAVCEAPAVVIAVHSQTIQIPHCPQGWDSLWIGYSFMMHTSAGAEGSGQA LASPGSCLEEFRSAPFIECHGRGTCNYANSYSFWLATVDVSDMFSKPQSETLKAG DLRTRISRCQVCMKRT
97	유형 IV 콜라겐의 인간 알파6 쇄	MLINKLWLLVTLCLTEELAAAGEKSYGKPCGGQDCSGSCQCFPEKGARGRPGPIG IQGPTGPQGFTGSTGLSGLKGERGFPGLGPGYKGDGKGMGVPFGFLGINGIPGHP GQPGPRGPPGLDGCNGTQGAVGFPGPDGYPLGLGPPGLPGQKSGKDPVLAPGSFK GMKGDPLGLDGTGPQGAPGFPAGVAGPAGPPGLQGGPPGPPGLPGDGNMGLGFQ GEKGVKGDVGLPGPAGPPSTGELEFMGFPGKKGSKGEPGPKGFPGISGPPGFP

[0945]

	(NCBI 참조 서열: XP_00672468 0.1)	LGTTGEKGEKGEKGIPLPGPRGPMGSEGVQGGPPQQGKKGTGFPGLNGFQGIEG QKGDIGLPGPDVFIDIDGAVISGNPGDPGVPLPGLKGDEGIQGLRGPSPVPLPA LSGVPALGPQGFPGLKGDQGNPGRRTTIGAAGLPGRDGLPGPPGPPGPPSPFEFETE TLHNKESGFFGLRGEQGPKNLGLKGIKGDSGFCACDGGVPNTGPPGEPGPPGPGW LIGLPGLKGARGDRSGGAQGPAGAPLVGLPLGPSGPKGKGEFILSTIQGMPGDR GDSGSQGFGRVIGEPGKDGVPGLPGLPGLPGDGGQGFPGKEKGLPGLPGEKHGPGPP GLPGNGLPGLPGPRGLPGDKGKDLPGQQGLPGSKGDCCCREVKGKDLDTERGITL PCIIPGSYGPSGFPPTPGFPGPKGSRLPGTPGQPGSSSGSKGEPGSPGLVHLPELP GFPGPRGEKGLPGFPGLPGKDLPGMIGSPGLPGSKGATGDIFFAENGAPGEQGLQ GLTGHKGFLGDSGLPGLKGVHKGPLGLGPKGERGSPGTPGQVQPGTPGSSGPGYGI KKSGLPGAPGFPGISGHPGKKGTGKKGPPGSIIVKGLPGLKGLPGNPGLVGLKG SPGSPGVAGLPALSGPKGEKGSVGFVGFPGIPGLPGIPGTRGLKGI PGSTGKMGPS GRAGTPGEKGDGRNPGPVGIPSPRRPMSNLWLKGDKSGSAGSNGFPGRGDKGE AGRPGPPGLPGAPGLPGI IKGVSGKPGPPGFMGIRGLPGLKGSSTGTFPGMPGES GSQGIRGSPGLPGASGLPGLKGDNGQTVEISGSPGPKGQFPGESGFKGTGRDGLIG NLGFPNGKGEDKVGVSVDVGLPGAPGFPVAGMRGEPGLPGSSGHQGAIGPLGSP GLIGPKGFPFPGLHGLNGLPGTKGTHGTPGPSITGVPGPAGLPBGKGEKGYPGIG IGAPGKPLRGQKGRGFPGLQGFPAGLPAGPISLPSLIAGQPGDPGRPLDGERG RGPAGFPFPFPSPSSNQDGTGDPGFPPIPGPKGPKGDQGI PGFSGLPGELGLKGM GEPGFMGTPGKVGPPGDPGFPGMKGKAGPRGSSGLQGDPGQTPTAEAVQVPFGPLG LPGIDIPGLTGDPAQGPVGLQGSKGLPGIPGKDGPSGLPGPPGALGDPGLPGLQ GPPGFEGAPGQQGFPMPGMPGQSMRVGYTLVKHSQSEQVPPCPIGMSQLWVGYSL LFVEGQEKAHNQDLGFAGSCLPRFSTMPFIYCNINEVCHYARRNDKSYWLSTTAPI PMMPVQQTQIPQYISRCVCEAPSQAIAVHSQDITIPQCPLGWRSLWIGYSFLMHT AAGAEGGQSLSVSPGSCLEDFRATPFIECSGARGTCHYFANKYSFWLTTVEERQQF GELPVSETLKAGQLHTRVSRQCVMKSL
98	LAIR-1	QEEDLPRPSISAEPTGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVTFRLERESRSTYNDTEDVSQA SPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYKPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTE PGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAHLYIILIGSVVFLFCLLLLVFLCLHRQ NQIKQGPPRSKDEEQKPPQRPDLAVDLERTADKATVNLPEKDRETDTSALAAGS SQEVTYAQLDHWALTQRTARAVSPQSTKPMAESITYAAVARH
99	LAIR-2	QEGALPRPSISAEPTGTVISPGSHVTFMCRGPVGVTFRLEREDRAKYKDSYNVFR GPSEARFHIDSVSEGNAGLYRCIYKPPGWEHSDFLLELLVKESGGPDSPDTE PGSSAGTPVPGTEASGFADAP
100	당단백질 IV (CD36 세포외 도메인)	GDLLIQKTIKKQVVLEEGTIAFNWVKTGTEVYRQFWIFDVQNPQEVMMSSNIQV KQRGPYTYRVFLAKENVTDQEDNTVSFLQPNGAIFEPSLSVGTEADNFTVLNLA VAAASHIYQNQFVQMI LNSLINKSKSSMFQVRTLRELLWGYRDPFLSLVPYPVTTT VGLFYYPNNTADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYKGKRNLSYWESHCDMINTDAAS FPPFVEKSQLQFFSSDICRSIYAVFESDVNLKGI PVYRFVLPKAFASPVENPDN YCFCTEKIISKNCYSYGVLDISKCKEGRPVYISLPHFLYASPDVSEPIDGLNPNEE EHRTYLDIEPITGFTLQFAKRLQV NLLVVKPSEKIQVLKNLKRNIVPILWLNETGTIGDEKANMFRSQVTGKIN
101	니도젠	LSRQELFPFGPGQDLELEDGDDFVSPAELSGALRFYDRSDIDAVYVTTNGIIAT SEPPAKESHPLFPPTFGAVAPFLADLDTDGLGKVVYREDLSPSITQRAAECVHR GFPEISFQPPSSAVVVTWESVAPYQGPSPRDPQKGRNTFQAVLASSDSSSYAIFLY PEDGLQFHTTFSKKENNQPAVVAFSQGSVGFLWKSNGAYNIFANDRESVENLAKS SNSGQQGVWVFEIGSPATTNGVVPADVILGTEDGAEYDEDEDYDLATTRLGLEDV GTTPFSYKALRRGADTYSVPVLSPRRAATERPLGPPTERTRS FQLAVETFFHQGH PQVIDVDEVEETGVVFSYNTDSRQTCANNRHQCSVHAECRDYATGFCCSCVAGYT NGRQCVAEGSPQRVNGKVKGRIFVGSQVPIVFENTDLHSYVMNHGRSYTAIST PETVGYSLPLAPVGGIIGWMFAVEQDGFKNFSGITGGEFTQAEVTFVGHFPGNLV IKQRFSGIDEHGHLLIDTELEGRVPQIPFGSSVHIEPYTELYHYSTSVITSSSTRE YTVTEPERDGASPSRIYTYQWRQITTFQECVHDDSRPALPSTQQLSVDSVFVLYNQ EEKILRYALSNSIGPVREGSPDALQNPYIGTHGCDTNAACRPGPRTQFTCECSIG FRGDGRTCYDIDECSEQPSVCGSHTICNNHPGTFRCECEVEGYQFSDEGTCAVAVDQ RPINYCETGLHNCIDIPQRAQCIYTGSSSYTCCLPGFSGDGGACQDVDECQPSRCH

[0946]

		PDAFCYNTPGSFTCQCKPGYQGDGFRVCPGEVEKTRCQHEREHILGAAGATDPQRP IPPLGVPECDAGHYAPTQCHGSTGYCWCVDGRDREVEGTRTRPGMTPPCLSTVA PIIHQGPAPVPTAVIPLPPGTHLLFAQTGKIERLPLEGNTMRKTEAKAFLHVPAKVI IGLAFDCVDKMVYWTIDITEPSIGRASLHGGEPTTIIRQDLGSPGIAVDHLGRNIF WTDSNLDRIEVAKLDTQRRVLFETDLVNPGRGIVTDSVRGNLYWTDWNRDNPKIET SYMDDGNRRILVQDDLGLPNGLTFDAFSSQLCWVDAGTNRAECLNPSQPSRRKALE GLQYPFAVTSYGKNLYFTDWKMNSVVALDLAISKETDAFQPHKQTRLYGITTALSQ CPQGHNYCSVNNGGCTHLCLATPGSRTCRCPDNTLGVDCEIQK
102	퍼레칸	VTHGLRAYDGLSLPEDIETVTASQMRWTHSYLSDDDEMLADSI SGDDLGSGLDGS DFQMVFYFRALVNFTRSIEYSPQLEDAGSREFREVSEAVVDTLESEYLKIPGDQVVS VVFIKELDGVVVELDVGSEGNADGAQIQEMLLRVISSSGSVASYVTSPOGFQFRRL GTVPQFPRACTEAEFACHSYNECVALEYRCDRRPPDCRDMSDDELNCEEPVLGISPTF SLLVETTSLPFRPETTIMRQPPVTHAPQPLLPQSVRPLPCGPQEAACRNGHCI PRD YLCDGQEDCEDGSDCLDGFPPPCPEPNEFCGNGHCALKLWRCDGDFDCEDRTDEA NCPTKRPEEVCPTQFRCVSTNMCIPASFHCDDESDCPRDSEFGCMPPQVVTTPR ESIQAARGQVTFCTVAIGVPTPIINWRLNWGHIPSHPRVTVTSEGGRTLLIRDV KESDQGAYTCEAMNARGMVFGIPDGVLELVPQRGPCPDGHFYLEHSAACLPFCFCFG ITSVCQSTRRFRDQIRLRFDQDDFKGVNVTMPAQPGTPELSSTQLQIDPSLHEFQ LVDLSRRFLVHDSFWALPEQFLGNKVDSYGGSRLYNVRYELARGMLEPVRPDDVVL MGAGYLLSRGHTTPQPGALNQRQVQFSEEHVHESGRPVQRAELLQVLQSLAVAL IQTVYNTKMASVGLSDIAMDTTVTHATSHGRAHSVEECRCPIGYSGLSCESCDAHF TRVPGGYPYLGTCSCGNCNGHASSCDPVYGHCLNCQHNTGEPQCNCKAGFFGDAMK ATATSCRPCPCPYIDASRRFSDTCFLDTDGQATCDACAPGYTGRRCESCAPGYEGN PIQPPGKCRPVNQEIVRCDERGSMTSGEACRCNNVVGRLCNECADGSHLSTRN PDGCLKCFCMGVSRHCTSSWSRAQLHGASEEPGFHSLTNAASTHTTNEGIFSPSTP GELGFSSFHRLSGPYFWSLPSRFLGDKVTSYGGELRFTVTQRSQPGSTPLHGQPL VVLQGNIIIEHHVAQEPSPGQSTFIVPFREQAWQRPDQGPATREHLLMALAGID TLLIRASYAQQPAESRVSGISMDVAVPEETGQDPALEVEQCSCPPGYRGPSQDCD TGYYTRPSGLYLGTCCERCCHGHSEACEPETGACQGCQHHTGEPCEQCQPGYYGD AQRGTPQDCQLCPCYGDPAAGQAAHTCFLDTDGHPTCDACSPGHSGRHCERCAPGY YGNPSQGGQPCQSDQSVPGPIGCNCDPQGSVSSQCDAAAGQCCKAQVEGLTCSHCRP HHFHLASNDPGCLPCFCMGITQCCASSAYTRHLISTHFAPGDFQGFALVNPQRNS RLTGFTVEPVPEGAQLSFGNFAQLGHESFYWLPEYQGDKVAAYGKLRVTLSTY TAGPQGSPLSDPDVQITGNIMLVASQPALQGPERRSYEIMFREEFWRRPDGQPAT REHLLMALADLDELLIRATFSSVPLAASISAVSLEVAQPGPSNRPRALEVEECRCP PGYIGLSCQDCAPGYTRTGSGLYLGHCELCENGHSDLCHPETGACSCQCHNAAGE FCELCAPGYGDATAGTPEDCQPCACPLTNPENMFSTRCESLGAGGYRCTACEPGY TGQYCEQCGPGYVGNPSVQGGQCLPETNQAPLVVEVHPARSIVPQGGSHSLRCQVS GSPPHYFYWSREDGRVPVSGTQQRHQSELHFPVQPSDAGVYICTCRNLHQSNST RAELLVTEAPSKPITVTVEEQRSQSVRPGADVTFICTAKSKSPAYTLVWTRLHNGK LPTRAMDFNGILTIRNVQLSDAGTYVCTGSNMFAMDQGTATLHVQASGTLSAPVVS IHPPQLTVQPGQLAEFRCSATGSPTPTLEWTGGPGGQLPAKAQIHGGILRLPAVEP TQQAQYL CRAHSSAGQQVARAVLHVHGGGPRVQVSPERTQVHAGRTVRLYCRAAG VPSATITWRKEGGSLPPQARSERTDIATLLIPAITTADAGFYLCVATSPAGTAQAR IQVVVLSASDASPPPVKIESSSPSVTEGQTLDLNCVVAGSAHAQVTWYRRGGSLLP HTQVHGSRLRLPQVSPADSGEYVCRVENSGPKEASITVSVLHGTHSGPSYTPVPG STRPIRIEPSSSHVAEGQTLDLNCVVPGQAHQVTHWKRGGSLPARHQTHGSLRL HQVTPADSGEYVCHVVGTSGLPEASVLVTIEASVPGPIPPVRIESSSSTVAEGQT LDLSCVVAGQAHAQVTWYKRGGSLPARHQVRGSRLYIFQASPADAGQYVCRASNGM EASITVTVTGTQGANLAYPAGSTQPIRIEPSSSQVAEGQTLDLNCVVPGQSHAQVT WHKRGGSLPVRHQTHGSLRLRYQASPADSGEYVCRVLGSSVPLEASVLVTIEPAGS VPALGVTPTVRIESSSQVAEGQTLDLNCLVAGQAHAQVTHWKRGGSLPARHQVHG SRLRLQLQVTPADSGEYVCRVVGSSGTQEASVLVTIQRLSGSHSQGVAYPVRIESS SASLANGHTLDLNCVVASQAPHTITWYKRGGSLPSRHQIVGSRLRIPQVTPADSGE YVCHVSNAGSRETSLIVTIQSGSGSHVPSVSPPIRIESSSPTVVEGQTLDLNCVV ARQPQAIITWYKRGGSLPSRHQTHGSHLRHQMSVADSGEYVCRANNNDIALEASI

[0947]

		VISVSPSAGSPSAPGSSMPIRIESSSSHVAEGETLDLNCVVPQQAHAQVTHKRGGS SLPSHHQTRGSRLRLHHVSPADSGEYVCRMVSGSSGLEASVLTIEASGSSAVHVP APGGAPPIRIEPSSSRVAEGQTLDLKCVVPQQAHAQVTHKRGGNLPAHQVHGPL LRNLQVSPADSGEYSCQVTGSSGTLEASVLTIEPSSPGPIIPAPGLAQPIYIEASS SHVTEGQTLDLNCVVPQQAHAQVTHYKRGGSPLPAHQTHGSQRLRLHVSPPADSGEY VCRASGPGPEQEASFTVTVPPEGSSYRLRSPVISIDPPSSTVQQQDASFKCLI HDGAAPISLEWKTRNQELEDNVHISPNGSIITIVGTRPSNHGTYRCVASNAYGVAQ SVVNLSVHGPPPTVSVLPEGPFVWVKVGKAVTLECVSAGEPRSSARWTRISSTPAKLE QRTYGLMDSHAVLQISSAKPSDAGTYVCLAQNALGTAQKQVEVIVDTGAMAPGAQ VQAEAEELTVEAGHTATLRCSATGSPAPTIHWSKLRSPLPWQHRLEGDTLIIIPRVA QQDSGQYICNATSPAGHAEATIIILHVESPPYATTVEHASVQAGETVQLQCLAHGT PPLTFQWSRVGSSLPGRATARNELLHFERAAPEDSGRYRCRVTNKVGSAEAFQLL VQGPFGSLPATSIIPAGSTPTVQVTPQLETKSI GASVEFHCAVPSSDRGTQLRWFKEG GQLPFGHSVQDGVLRIQNLQSCQGTIYICQAHGFWGKAQASQVLVIQALPSVLINI RTSVQTVVVGHAVEFECLALGDPKQVTVWSKVGGHLRPGIVQSGGVVRIAHVELAD AGQYRCATATNAAGTTQSHVLLLVQALPQISMPQEVVRVPAGSAAVFPCIASGYPTPD ISWSKLDGSLPPDSRLNNMLLPSVRPQDAGTYVCTATNRQGVKKAFAHLQVPER VVYFTQTPTYSFLPLPTIKDAYRKFEIKITFRPDSADGMLLYNGQKRVPGSPTNLA NRQPDFISFGLVGGREPEFRFDAGSGMATIRHPTPLALGHFHTVTLLRSLTQGSLLV GDLAPVNGTSQGKFQGLDLNEELYLGGYPDYGAIPKAGLSSSGFICVRELRIQGE IVFHDNLNTAHGISHCPTCRDRPCQNGGQCHDSESSSYVCVCPAGFTGSRCEHSQA LHCHPEACGPDATCVNRPDGRGYTCRCHLGRSGLRCEEGVTVTTPSLSGAGSYLAL PALTNTHHELRLDVEFKPLAPDGVLLFSGGKSGPVEDFVSLAMVGGHLEFRYELGS GLAVLRSAEPLALGRWHRVSAERLNDKGSRLRVNGRPVLRSSPGKSQGLNHLTLLY LGGVEPSVPLSPATNMSAHFRGCVGEVSVNGKRLDLYSFLGSQGIQGCYDSSPCE RQPCQHGATCMPAGEYEFQCLCRDGFKGDLCEHEENPCQLREPC LHGGTCQGT CLPGFSGPRCQQGSGHGIAESDWHLEGGSGNDAPGQYGAFFHDDGFLAFPGHVFSR SLEPEVPETIELEVRTSTASGLLLWQGVVEVGEAGQKDFISLGLQDGHVFRYQLGS GEARLVSEDPINDGEWHRTALREGRGSIQVDGEELVSGRSPGNVAVNAKGSVY IGGAPDVATLTGGFRSSGITGCVKNLVLSARPGAPPPQLDQLHRAQAGANTRPC PS
103	비글리칸	DEEASGADTSGVLDPDSTPTYSAMCPFGCHCHLRVVQCSDLGLKSVKPEISPD TTLLDLQNNDISELRKDDFKGLQHLYALVLVNNKISKIHEKAFSPLRKLQKLYISK NLHVEIPPNLPSLVELRIHDNRIRKVPKGVFSGLRNMNCIEMGGNPLENSGFEP GAFDGLKLNLYRISEAKLTGIPKDLPETLNLHLDHNKIQAIELEDLLRYSKLYR LGLGHNQIRMIENGSLSLFPTLRELHLDNNKLARVPSGLPDLKLLQVYVYLS NNITKVGVNDFCPMGFGVKRAYYNGISLFNNPVPYWEVQFATFRCVTDRLAIQ FGNYKK
104	테코린	DEASGIGPEVPDDDRDFEPLGVPVCFPRCQCHLRVVQCSDLGLDKVPKDLPP DTTLLDLQNNKITEIKDGFKNLKNLHALILVNNKISKVSPGAFTPLVKLERLYL SKNQLEPEKMPKTLQELRAHENEITKVRKVTFNGLNQMIVIELGTNPLKSSGI ENGAFQGMKKLSYIRIADTNITSIPQGLPPLSLTELHLDGNKISRVDASLKG LNNLAKLGLSFNSISAVDNGSLANTPHLRELHLDNNKLTRVPGGLAEHKYIQ VYVYLNHNNISVVGSSDFCPPGHNTKKASYSGVSLFSNPVQYWEIQPSTFRCV YVRSAILQGLGNYK
105	아스포린	DMEDTDDDDDDDDDDDDDDNSLFPTREPRSHFFFDLFPMPCFGCQCYSRV VHCSDLGLTSVPTNIPFDTRMLDLQNNKIKEIKENDFKGLTSLYGLILN NNKLTKIHPKAFLTTKKLRLRLYLSHNLSEIPLNLPKSLAELRIHENKVKKI QKDTFKGMNALHVLEMSANPLDNNIEPGAFEGVTVFHIRIAEAKLTSVPKGLP PTLLELHLDYNKISTVELEDFKRYKELQRLGLGNNKITDIENGSLANIPRVREI HLENNKLLKIPSGLPELKYLQIIFLHSNSIARVGVNDFCPTVPKMKKSLYSAI SLFNNPVKYWEMQFATFRCVLSRMSVQLGNFGM
106	피브로모듈린	QYEDDPHWWFHYLRSQQSTYYDPYDPYPYETIEPYFYGVDEGPAYTYGSP SPDPDCPQECDCPPNFPTAMYCDNRNLKYLFPVPSRMKYVYFQNNQITSIQ EGVFDNATGLLWIALHGNQITSDKVGRKVFSLRHLERLYLDHNNLTRMPG PLPRSLRELHLDHNQISRVPNNALEGLENTALYLQHNEIQEVGSSMRGLRSLI LLDLSYNHLRKVPDGLPSALEQLYMEHNNVYTPDSYFRGAPKLLYVRLSHNS LTNNGLASNTFNSSSLELDDLSYNQLQKIPPVNTNLENLYLQGNRINEFSIS SFCTVVDVVNFSLQVLRDLGNE

[0948]

		IKRSAMPADAPLCRLASLIEI
107	루미칸	QYDYDFPLSIYQSSPNCAPENCPESSYPSAMYCEDELKLSVMPVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENSKIKGRVFSKLKQLKKLHINHNLT SVGFLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVNLTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSL EYLDLSFNQIARLPVSLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELA DSGIPGNSFNVSSVELDLSYNKLNIPVTNENLENYYLEVNQLEKFDIKSFCKIL GPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMECLRVANEVTLN
108	PRELP	QPTRRPRPGTGPGRRPRPRPRPTPSFPQDEPAEPTDLPPPLPPGPPSIFPDCPRE CYCPDPFPSALYCDSRNLKVPVIPPRIHYLYLQNNFITELPVESFQATGLRWIN LDNNRIKIDQRVLEKLPGLVFLYMEKNQLEEVPSALPRNLEQLRLSQNHISRIIP GVFSKLENLLLDLQHNRLSDGVFKPDTFHGLKNLMQLNAHNILRKMPPRVPTAI HQLYLDNKNIEITIPNGYFKSFPNLAIFIRLNYNKLTDRLPKNSFNISNLLVLHLSH NRISVPAINNRLEHLYLNNNSIEKINGTQICPNDLVAFHDFSDDLENVPHRLRYLR LDGNYLKPPILDLMMCFRLLQSV VI
109	오스테오아드 헤린/오스테 오모듈린	QYETYQWDEDYDQEPDDDYQTGFPPFRQNVYGVPPHQTLYGCVSECFPTNFPSSM YCDNRKLTIPNIPMHIIQQLYLQFNEIEAVTANSFINATHLKEINLSHNKIKSQKI DYGVFAKLPNLLQLHLEHNNEEFFPFLPKSLERLLLGYNIEISKLTQTNAMDLVNL TMLDLCYNYLHDSLLKDKIFAKMEKLMQLNLCNRLSEMPGGLPSSLMYLSLENN ISSIPEKYFDKLPKLHTRMSHNKLQDIPYINFLPNIVELSVGHNKLKQAFYIPR NLEHLYLQNNIEKMNLTVMCPSIDPLHYHLLTYIRVDQNKLEPISSYIFFCFPH IHTIYYGEQRSTNGQTIQLKTQVFRFPDDDDSEDDHDDPDNAHESPEQEGAEHGF DLHYEENQE
110	옵티신	ASLPRKERKRREEQMPREGDSFEVLPLRNDVLPNDNYGEVIDLSNRYEELTDYGDQL PEVKVTSAPATSI SPAKSTTAPGTPSSNPTMTTRPTAGLLSSQPNHGLPTCLVC VCLGSSVYCDIDLEDIPPLPRRTAYLYARFNRI SRIRAEDEFKGLTKLRIDLSNN LISSIDNDAFRLLHALQDLILPENQLEALPVLPSGIEFLDVRLNRLQSSGIQPAAF RAMEKLFQLYLSDNLLDSIPGFLPLSLRSVHLQNNLIETMQRDVFCDEEHKHTRR QLEDIRLDGNPINLSLFP SAYFCLPRLPIGRT
111	오스테오글리 신/미메칸	PPTQQDSRIYDYGTDNFEESI FSQDYEDKYLDGKNI KEKETV IIPNEKSLQLQKD EAITPLPKKENDEMPTCLLCVCLSGSVYCEEVDIDAVPPLPKESAYLYARFNKIK KLTAKFADIPNLRRLDFTGNLIEDIEDGTFSKLSLLEELS LAENQLLKLPLVLPK LTLFNAKYNKIKSRGIKANAFKLNNTFLYLDHNALESVPLNLPESLRVHILQFN NIASITDDTFCKANDTSYIRDRIEIRLEGNP IVLGKHPNSFICLRLPIGSYF
112	콘드로아드헤 린	QRCQPACICDNRHVRACRYQNLTEVPDAI PELTQRLDLQGNLLKVI PAAAFQGV HLTHLDLRHCEVELVAEGAFRGLRLLLLNLASNHLRELQOEALDGLGSLRRLELE GNALEELRPGTFGALGALATLNLAHNALVYLPAMAFQGLLRVRWLRLSHNALSVA PEALAGLPALRRSLHHNELQALPGPVLSQARGLARLELGHNPITYAGEEDGLALP GLRELLLDGGALQALGPRAFAHCPRLHTLDLRGNQLDTLPPLQGGQLRRLRLQGN PLWCGCQARPLLEWLARARVRS DGACQGPRLRGEALDALRPWDLRCPGDAAQEEE ELEERAVAGPRAPPRGPPRGPEERAVAPCPRACVCPESRHSSCEGCGLQAVPRG FPSDTQLDLRRNHFPVPRAAFPGGLHVLVSLHLQHCGIAELEAGALAGLRLIYL YLSDNQLAGLSAAALEGAPRLGYLYLENNRFLQVPGAALRALPSLFSLHLQDNAV RLAPGDLGRTRALRWVYLSGNRITEVSLGALGPARELEKLHLDNRQLREVPTGALE GLPALLELQLSGNPLRALRDGAQFPVGRSLQHLFLNSSGLEQICPGAFSGLPGGLQ SLHLQKNQLRALPALPSLSQLELIDLSSNPFHCDQCQLPLHRWLTGLNLRVGATCA TPPNARGQVRVAAAAVFEDCPGWAARKAKRTPASRPSARPTPIKGRQCGADKVGKE KGRL
113	포도칸	GPVLAVRAPGFGRS GGHSLSPEENEFAEEEPVLVLSPEEPGPGPAAVSCPRDCACS QEGVVDCGIDLREFPGDLPEHTNHLSLQNNQLEKIYPEELSRHRLLETNLQNNR LTSRGLPEKA FEHLTNLNYLYLANNKLT LAPRFLPNALISVDFAANYLTKIYGLTF GQKPNLRSVYLHNNKLADAGLPDNMFNGSSNVEVLILSSNFLRHVPKHLPPALYKL HLKNNKLEKIPPGAFSELSSRELYLQNNYLTDEGLDNETFWKLSLEYLDLSSNN LSRVPAGLPRSLVLLHLEKNAIRSDANVLTPIRSLEYLLHNSNQLREQGIHPLAF QGLKRLHTVHLYNNALERVPSGLPRRVRTLMILHNQITGIGREDFATYFLEELNL SYNRITSQVHRDAFRKLRLRLSLDLSGNRLHTLPPGLPRNVHVLKVKRNEAALA

[0949]

		RGALVGMALRELYLTSNRLRSRALGPRAWVDLAHLQLLDIAGNQLTEIPEGLPES LEYLYLQNNKISAVPANAFDSTPNLKGIFLRFNKLAVGSVVDSAFRLKHLQVLDI EGNLEFGDISKDRGLGKEKEEEEEEEEEEEETR
114	인간 IgG1 불변 영역 (아미노산 서열)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	인간 IgG1 Fc 도메인 (아미노산 서열)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKA LPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
116	HSA 도메인 I	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFEDHVKLNVETEFAKTCVAD ESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPNL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTEC CQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAQOR
117	HSA 도메인 II	GKASSAKQRLKCAASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVS KLVTDLTKVHTE CCHGDLLECADDDRADLAKYICENQDSISSKLKECKEPLLEKSHCIAEVENDEMPA DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKTYETT LEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQ
118	HSA 도메인 III	NLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHP EAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETY VPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKKADDKETCF AEEGKKLVAASQAALGL
119	링커	LEA (EAAAK) ₄ ALEA (EAAAK) ₄ ALE
120	루미칸-MSA- IL2 (루미칸은 볼드체; 링커는 이탤릭체; MSA는 밑줄침; IL2는 볼드체 및 밑줄침; HIS 태그는 점선 밑줄침)	<u>QYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMY CDDLKLSVMPVPPGIKYLRLR</u> <u>NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGVFSKLQKLKHINYNNTL</u> <u>SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLSGFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKLKSL</u> <u>EYLDLSEFNQMSKLPAGLPTSLTLTYLDNNKISNI PDEYFKRFTGLQYLRLSHNEA</u> <u>DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSCKIIL</u> <u>GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIA</u> <u>HRYNDLGEQHFHGLVLI AFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK</u> <u>SLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCCTKQEPERNECFLOHKDDNPSLPPFERPEA</u> <u>EAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKES</u> <u>CLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEIT</u> <u>KLATDLTKVNKECCHGDLLECADDDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCKPLKKAH</u> <u>CLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVS</u> <u>LLRLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNC DLYEKLGE</u> <u>YGFQNALVRYTQKAPQVSTPTLV EAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI</u> <u>LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD</u> <u>ICTLPEKEKQIKQTALAEVLVKKPKATAEQLKTVMDDFAQLDTCCKAADKDTCF</u> <u>STEGPNLVTRCKDALAGGGS</u> <u>APTSSSTSSSTA EAQ</u> <u>QQQQQQQQQQHLEQLLMDLQ</u> <u>ELLSRMENYRNKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSF</u> <u>QLEDAENFISNIRVTVVKLKGS DNTFECQFDD</u> <u>ESATVVDFLRRIAFCQSIISTSP</u> <u>QH</u> <u>HHHHHHH</u>
121	MSA-IL2 (MSA는 볼드체; 링커는 이탤릭체; IL2는	<u>EAHKSEIAHRYNDLGEQHFHGLVLI AFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVAD</u> <u>ESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCCTKQEPERNECFLOHKDDNPSL</u> <u>PPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPPELLYYAEQYNEILTQC</u> <u>CAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFP</u> <u>NADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCK</u> <u>PLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSR</u> <u>RHPDYSVSLRLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNC</u>

[0950]

	밀줄침; HIS 태그는 점선 밀줄침)	<u>DLYEKLGEYGFQNAI</u><u>LVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGT</u><u>KCCTLPEDQRLPC</u> <u>VEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALT</u><u>VDETYVPKEFKA</u> <u>ETTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAE</u><u>LVKHKPKATAEQLKTVMD</u><u>DFAQFLDTCK</u> <u>AADKDTCTFSTEGPNLVTRCKDALA</u><u>GGGSAPTSSSTSSSTA</u><u>EAAQQQQQQQQQQQHL</u> <u>EQLLMDLQELLSRMENYRNKLKPRMLTFKFYLPKQATELKD</u><u>LQCLEDELGFLRHVL</u> <u>DLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGS</u><u>DNTFECQFDD</u><u>ESATVVDFLRRWIAFC</u> <u>QSIISTSPQH</u><u>HHHHH</u>
122	IL12-MSA (IL12p40은 볼드체; 링커는 이탤릭체; IL12p34는 밀줄침; MSA는 볼드체 및 밀줄침; HIS 태그는 점선 밀줄침)	<u>MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTS</u><u>DQRHGVIGSGKTLTIT</u> <u>VKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENG</u><u>IWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYS</u> <u>GRFTCSWLVRNMDLKFNKSSSSSPDSRAVTCGMA</u><u>SLSAEKVTLDQ</u><u>RDYEKYSVS</u> <u>CQEDVTCPTAEETLPIELALEARQONKYENYSTSF</u><u>FIRDI</u><u>IKPDPK</u><u>NLQMKPLKN</u> <u>SQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQ</u><u>RKKEKMKETE</u><u>EGCNQKGAFLVEKTSTE</u> <u>VQCKGGNVCVQAQDRYINSSCSKWACVPCRVRS</u><u>GGSGGGSGGGSGGGSRVI</u><u>PVSGP</u> <u>ARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTA</u><u>EDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLEL</u> <u>HKNESCLATRETSSSTRGSCLPQKTS</u><u>LMMTLC</u><u>LSIYEDL</u><u>KMYQTEFQAINAALQ</u> <u>NHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGET</u><u>LRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAF</u> <u>STRVVTINRVMGYLS</u><u>SAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGE</u><u>QHFKGLVLI</u><u>AFSQYLQK</u> <u>CSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSL</u><u>HTLFGDKLCAI</u><u>PNLRENYGELAD</u> <u>CCTKQEPERNECF</u><u>LQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCT</u><u>SFKENPTTFMGHYLHEVARR</u> <u>HPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCL</u><u>TPKLDGVKEKALVS</u><u>SVRQRMKCS</u> <u>SMQKFGERAFAKAWARLSQTFPNADFAEIT</u><u>KLATD</u><u>LT</u><u>TKVNKECCHGDLLECADDR</u> <u>AELAKYMCENQATISSKLQTC</u><u>CDKPLLKAHCLSE</u><u>VEHDTMPADLPAIAAD</u><u>FVEDQ</u> <u>EVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYS</u><u>SVLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPAC</u> <u>YGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAI</u><u>LVRYTQKAPQVSTPTLVE</u> <u>AARNLGRVGT</u><u>KCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSL</u> <u>VERRPCFSALT</u><u>VDETYVPKEFKAETTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAE</u><u>LVKHKP</u> <u>KATAEQLKTVMD</u><u>DFAQFLDTCKAADKDTCTFSTEGPNLVTRCKDALA</u><u>HHHHH</u>
123	IL12-MSA- 루미칸 (IL12p40은 볼드체; 링커는 이탤릭체; IL12p34는 밀줄침; MSA는 볼드체 및 밀줄침; 루미칸은 볼드체, 밀줄침 및 이탤릭체; HIS 태그는 점선 밀줄침)	<u>MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTS</u><u>DQRHGVIGSGKTLTIT</u> <u>VKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENG</u><u>IWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYS</u> <u>GRFTCSWLVRNMDLKFNKSSSSSPDSRAVTCGMA</u><u>SLSAEKVTLDQ</u><u>RDYEKYSVS</u> <u>CQEDVTCPTAEETLPIELALEARQONKYENYSTSF</u><u>FIRDI</u><u>IKPDPK</u><u>NLQMKPLKN</u> <u>SQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQ</u><u>RKKEKMKETE</u><u>EGCNQKGAFLVEKTSTE</u> <u>VQCKGGNVCVQAQDRYINSSCSKWACVPCRVRS</u><u>GGSGGGSGGGSGGGSRVI</u><u>PVSGP</u> <u>ARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTA</u><u>EDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLEL</u> <u>HKNESCLATRETSSSTRGSCLPQKTS</u><u>LMMTLC</u><u>LSIYEDL</u><u>KMYQTEFQAINAALQ</u> <u>NHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGET</u><u>LRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAF</u> <u>STRVVTINRVMGYLS</u><u>SAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGE</u><u>QHFKGLVLI</u><u>AFSQYLQK</u> <u>CSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSL</u><u>HTLFGDKLCAI</u><u>PNLRENYGELAD</u> <u>CCTKQEPERNECF</u><u>LQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCT</u><u>SFKENPTTFMGHYLHEVARR</u> <u>HPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCL</u><u>TPKLDGVKEKALVS</u><u>SVRQRMKCS</u> <u>SMQKFGERAFAKAWARLSQTFPNADFAEIT</u><u>KLATD</u><u>LT</u><u>TKVNKECCHGDLLECADDR</u> <u>AELAKYMCENQATISSKLQTC</u><u>CDKPLLKAHCLSE</u><u>VEHDTMPADLPAIAAD</u><u>FVEDQ</u> <u>EVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYS</u><u>SVLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPAC</u> <u>YGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAI</u><u>LVRYTQKAPQVSTPTLVE</u> <u>AARNLGRVGT</u><u>KCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSL</u> <u>VERRPCFSALT</u><u>VDETYVPKEFKAETTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAE</u><u>LVKHKP</u> <u>KATAEQLKTVMD</u><u>DFAQFLDTCKAADKDTCTFSTEGPNLVTRCKDALA</u><u>GGGSGGGSG</u> <u>YYDYDIPLFMYGQISFNCAPECNC</u><u>PHSYPTAMYCDD</u><u>LKLKSVPMVPPGIKYL</u><u>LYLRN</u> <u>NQIDHIDEKAFENVTDLQWLIL</u><u>DHN</u><u>LEN</u><u>SKI</u><u>KGKVF</u><u>SKLQ</u><u>LKKLHINYN</u><u>NLTES</u> <u>VGPLPKSLQDLQLTNNKISK</u><u>LG</u><u>SFDGLVNLT</u><u>FTY</u><u>LQHNQ</u><u>LKEDAVSAS</u><u>LKGLKSL</u> <u>YLDLSFNQMSKLPAGLPTSL</u><u>LTLYLDNNKISNIPDEYF</u><u>KRFTGLQYLR</u><u>LSHNE</u><u>LAD</u> <u>SGVPGNSFNIS</u><u>SLLELDLSYNKLSIPTVNEN</u><u>LENY</u><u>YLEVNE</u><u>LEKFDVKS</u><u>FC</u><u>KL</u> <u>PLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDMYECLRVANEITVN</u><u>HHHHH</u>

[0951]

124	루미칸- GGGS-(H) ₆	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLENSKIKGKVF SKLKQLKKLHINYNNLTE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLG SFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLR LSHNELA DSGVPGNSFNIS SLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFC KIL GPLSYSKIHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVN <u>GGGSHHHHHH</u>
125	루미칸 D213A	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLENSKIKGKVF SKLKQLKKLHINYNNLTE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLG SFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLR LSHNELA DSGVPGNSFNIS SLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFC KIL GPLSYSKIHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVN <u>GGGSHHHHHH</u>
126	루미칸-MSA	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLENSKIKGKVF SKLKQLKKLHINYNNLTE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLG SFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLR LSHNELA DSGVPGNSFNIS SLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFC KIL GPLSYSKIHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVN <u>GGGSGGGSEAHKSEIA</u> <u>HRYNDLGEQHFGLVLIASFQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK</u> <u>SLHTLFGDKLCAI PNLRENYGELADCTKQEPERNECF LQHKDDNP SL PFERPEA</u> <u>EAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKES</u> <u>CLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEIT</u> <u>KLATDLTKVNEKCHGDLLCADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCDDKPLLKKAH</u> <u>CLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVS</u> <u>LLRLRAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGE</u> <u>YGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGT KCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI</u> <u>LN RVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD</u> <u>ICTLPEKEKQIKKQTALAEVLKHKPKATAEQ LKTVMDDDFAQLDTCCKAADKDTCF</u> <u>STEGPNLVTRCKDALAHHHHHH</u>
127	Gluc	KPTENNEDFNIVAVASN FATTDLDADR GKLP GKLP LEVLKEMEANARKAGCTRGCL LICLSHIKCTPKMKKFI PGRCHTYEGDKESAQGGIGEAI VDIPEI PGFKDLEPMEQ FIAQVDLCVDCTTGCLKGLANVQCSDLLKKWLPQRCATFASKIQGQVDKIKGAGGD <u>GGGSHHHHHH</u>
128	루미칸-Gluc	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLENSKIKGKVF SKLKQLKKLHINYNNLTE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLG SFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLR LSHNELA DSGVPGNSFNIS SLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFC KIL GPLSYSKIHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVN <u>GGGSGGGSGGGSKPTE</u> <u>NNEDFNIVAVASN FATTDLDADR GKLP GKLP LEVLKEMEANARKAGCTRGCLICL</u> <u>SHIKCTPKMKKFI PGRCHTYEGDKESAQGGIGEAI VDIPEI PGFKDLEPMEQFIAQ</u> <u>VDLCVDCTTGCLKGLANVQCSDLLKKWLPQRCATFASKIQGQVDKIKGAGGDGGGS</u> <u>HHHHHH</u>
129	CNA35-Gluc	ARDISSTNVTDLT VSPSKI EDGGKTTVKMTFDDKNGKI QNGDMIKVAWPTSGTVKI EGYSKTVPLTVKGEQVGQAVI TPDGATI TFNDKVEKLSDVSGFAEFVQGRNL TQT NTSDDKVATITSGNKSTNVTVHKSEAGTSSVFYKTDGMLPEDTTHVRWFLNINNE KSYVSKDITIKDQIQGGQQLDLSTLNINVTGTHSNYYSQSASITDFEKAFFGSKIT VDNTKNTIDVTIPQGYGSYNSFSIN YKTKITNEQQKEFVNNSQAWYQEHGKEEVNG KSFNHTVHNINANAGIEGTVKGELKVLKQDKDTK <u>GGGSGGGSGGGSKPTENNEDFN</u> <u>IVAVASN FATTDLDADR GKLP GKLP LEVLKEMEANARKAGCTRGCLICLSHIKCT</u> <u>PKMKKFI PGRCHTYEGDKESAQGGIGEAI VDIPEI PGFKDLEPMEQFIAQVDLCVD</u> <u>CTTGCLKGLANVQCSDLLKKWLPQRCATFASKIQGQVDKIKGAGGDGGGSHHHHHH</u>

[0952]

130	ColG s3a/s3b-Gluc	<u>PITKEMEPND</u> <u>DIKEANGPIVEGVT</u> <u>VGDLNGSDDADTFYFDVKEDGDVTIELPYSG</u> <u>SSNFTWL</u> <u>VYKEGDDQNH</u> <u>IASGIDKNNSKVGT</u> <u>FKSTKGRHYVFIYKHDSASNISYS</u> <u>LNKGLGNEK</u> <u>LKEKENNDSSDKATVI</u> <u>PNFNTMQGSLLGDDSRDYYSFEVKEEGEVN</u> <u>IELDKKDEFGVTWTLHPESNINDRITYGQVDGNKVS</u> <u>NKVKLRPGKYLLVYKYS</u> <u>GS</u> <u>GNYELRVN</u> <u>GGSGGGSGGSKPTENNEDFN</u> <u>IVAVASNFAT</u> <u>TDLDADR</u> <u>GKLP</u> <u>GKKLP</u> <u>LEV</u> <u>LKEMEANARKAGCTRGCLICLSHIKCTPKMKKFI</u> <u>PGRCHTYEGDKESAQGGIG</u> <u>EAIVDI</u> <u>PEIPGFKDLEPMEQFIAQVDLCVDCTTGCLKGLANVQCSDLLKKWLPQRC</u> <u>ATFASKIQGQVDKIKGAGGDGGGSHHHHHH</u>
131	ColH_s3-Gluc	<u>GTEKEPNNSKETASGPIVPGIPVSGTIENTSDQDYFYFDVITPGEVKIDINKLGYG</u> <u>GATWVVYDENNNNAVSYATDDGQNL</u> <u>SGKFKADKPGRYIYIHL</u> <u>MFNGSYMPYRINIEG</u> <u>GGSGGGSGGSKPTENNEDFN</u> <u>IVAVASNFAT</u> <u>TDLDADR</u> <u>GKLP</u> <u>GKKLP</u> <u>LEV</u> <u>LKEMEA</u> <u>NARKAGCTRGCLICLSHIKCTPKMKKFI</u> <u>PGRCHTYEGDKESAQGGIGEAIVDI</u> <u>PEI</u> <u>PGFKDLEPMEQFIAQVDLCVDCTTGCLKGLANVQCSDLLKKWLPQRCATFASKIQG</u> <u>QVDKIKGAGGDGGGSHHHHHH</u>
132	PLGF2 HBD-Gluc	<u>RRRPKGRGKRREKQRP</u> <u>TD</u> <u>SHL</u> <u>GGSGGGSGGSKPTENNEDFN</u> <u>IVAVASNFAT</u> <u>TDLDADR</u> <u>GKLP</u> <u>GKKLP</u> <u>LEV</u> <u>LKEMEANARKAGCTRGCLICLSHIKCTPKMKKFI</u> <u>PGRCH</u> <u>TYEGDKESAQGGIGEAIVDI</u> <u>PEIPGFKDLEPMEQFIAQVDLCVDCTTGCLKGLANV</u> <u>QCSDLLKKWLPQRCATFASKIQGQVDKIKGAGGDGGGSHHHHHH</u>
133	4M5.3-MSA-루미칸	<u>ADVMTQTPLSLPVS</u> <u>LGDAQASISCRSSQSLVHSNGNTYLRWYLQKPGQSPKVL</u> <u>IYK</u> <u>VSNRVSGVPDRFSGSGSGTDF</u> <u>TLKINRVEAEDLG</u> <u>VYFCSQSTHVPWTFGGG</u> <u>TKLEI</u> <u>KSSADDAKDAAKDDAKDDAKDGGVK</u> <u>LDE</u> <u>TGGGLVQPGGAMK</u> <u>LCVTS</u> <u>SGFTFG</u> <u>HYWMNVVRQSPEKGLEWVAQFRNKPYNYETIYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMN</u> <u>NLRVEDTGIYCTGASYGMEYLGQTSVTVS</u> <u>GGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKG</u> <u>LVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEV</u> <u>TDFAKTCVADESA</u> <u>ANCDKSLH</u> <u>TLFGDKLCAI</u> <u>PNLRENYGELADCC</u> <u>TQEPERNECFLOHKDDNPSLP</u> <u>PPERPEAEAMCTSF</u> <u>KENPTT</u> <u>FMGHY</u> <u>LHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEIL</u> <u>TQCCAEADKESCL</u> <u>TPKLDGVKEKA</u> <u>LVS</u> <u>SVRQRMKCSSMQK</u> <u>FGERA</u> <u>FKAWAVARLSQ</u> <u>TFPNADFAEIT</u> <u>KLATDLTKVNKEC</u> <u>CHGD</u> <u>LLECADRAELAKYMCENQATIS</u> <u>SKLQTC</u> <u>CDKPLLKAHCLSEVEHDTMPAD</u> <u>LP</u> <u>AI</u> <u>AA</u> <u>DFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGT</u> <u>FLYEYSRRHPDYSV</u> <u>SLLRLAKKYEATL</u> <u>EKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAI</u> <u>LVRYTQ</u> <u>KAPQVSTPTLVEAARNLGRVGT</u> <u>KCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI</u> <u>LNRVCLLHEKTPV</u> <u>SEHVT</u> <u>KCCSGSLVERRPCFSALTVD</u> <u>ETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK</u> <u>QTALAE</u> <u>L</u> <u>VKHKPKATAEQ</u> <u>LKTVMDDFAQFLD</u> <u>TCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKD</u> <u>ALAGGGSGGSGQYYDYDIPLFMYGQIS</u> <u>P</u> <u>NCAPECNCPHSYPTAMYCDD</u> <u>DLKLKSVPM</u> <u>VPPGIKYL</u> <u>LRNNQIDHIDEKAFENV</u> <u>TDLQWLIL</u> <u>DHNLENSKIKGKVF</u> <u>SKLQKLK</u> <u>KLHINYN</u> <u>NLTESVGLPKSLQDLQLTNNKIS</u> <u>KLGSFDGLVNLT</u> <u>FIYLQHNQ</u> <u>LKEDA</u> <u>VSAS</u> <u>L</u> <u>GLKLSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSL</u> <u>LLTYLDN</u> <u>NKISNI</u> <u>PDEYF</u> <u>KRFTGL</u> <u>QYLR</u> <u>LSHNE</u> <u>LADSGVPGNSFNISS</u> <u>LLELDLSYNK</u> <u>LKSIP</u> <u>TVNEN</u> <u>LENYYLEVNELE</u> <u>KFDVKS</u> <u>FCKILGPLSY</u> <u>SKIKHLRLDGNPLTQSS</u> <u>LP</u> <u>PD</u> <u>MYECLRVANEITVN</u> <u>GGGSH</u> <u>HHHHH</u>
134	Ss07d-MSA-루미칸	<u>ATVKFKYKGEEKQVDISKIYLVLR</u> <u>L</u> <u>GKFIYFYD</u> <u>LG</u> <u>GK</u> <u>LGLGHVSEKDAPKELLQ</u> <u>MLEKQKK</u> <u>GGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQE</u> <u>VTDFAKTCVADESA</u> <u>ANCDKSLH</u> <u>TLFGDKLCAI</u> <u>PNLRENYGELADCC</u> <u>TQEPERNEC</u> <u>FLQHKDDNPSLP</u> <u>PPERPEAEAMCTSF</u> <u>KENPTT</u> <u>FMGHY</u> <u>LHEVARRHPYFYAPELLYY</u> <u>AEQYNEIL</u> <u>TQCCAEADKESCL</u> <u>TPKLDGVKEKALV</u> <u>SVRQRMKCSSMQK</u> <u>FGERA</u> <u>FKA</u> <u>WAVARLSQ</u> <u>TFPNADFAEIT</u> <u>KLATDLTKVNKEC</u> <u>CHGD</u> <u>LLECADRAELAKYMCENQA</u> <u>TIS</u> <u>SKLQTC</u> <u>CDKPLLKAHCLSEVEHDTMPADLP</u> <u>AI</u> <u>AA</u> <u>DFVEDQEVCKNYAEAKDV</u> <u>FLGT</u> <u>FLYEYSRRHPDYSV</u> <u>SLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLV</u> <u>EEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAI</u> <u>LVRYTQ</u> <u>KAPQVSTPTLVEAARNLGRVGT</u> <u>KC</u> <u>CTLPEDQRLPCVEDYLSAI</u> <u>LNRVCLLHEKTPVSEHVT</u> <u>KCCSGSLVERRPCFSALT</u> <u>VD</u> <u>TYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKQ</u> <u>TALAE</u> <u>L</u> <u>VKHKPKATAEQ</u> <u>LKTVM</u> <u>DFAQFLD</u> <u>TCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSGGSGQYYDYDIPLFMYG</u> <u>QIS</u> <u>P</u> <u>NCAPECNCPHSYPTAMYCDD</u> <u>DLKLKSVPMVPPGIKYL</u> <u>LRNNQIDHIDEKAFE</u> <u>NVTDLQWLIL</u> <u>DHNLENSKIKGKVF</u> <u>SKLQKLKLHINYN</u> <u>NLTESVGLPKSLQDLQ</u>

[0953]

		<u>LTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLSLEYLDLSFNQMSKL</u> <u>PAGLPTSLTLYLDNNKISNI PDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISS</u> <u>LLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRL</u> <u>DGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVN</u> GGGSHHHHHH
135	ZZ-MSA 루미칸	MRVPAQLLGLLLWLPGARCAVDNKNFKEQQNAFYETLHLPNLNEEQRNAFIQSLK DDPSQSANLLAEAKKLNDQAQPKVDNKNFKEQQNAFYETLHLPNLNEEQRNAFIQS LKDDPSQSANLLAEAKKLNDQAQPKGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAF SQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLREN YGELADCTKQEPERNECFLOHKDDNPSLPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYL HEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVR QRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDL ECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCKPLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAA DFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAE ANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVS TPTLVEAARNLGRVGTCCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVT CCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQALAE LVKHKPKATAEQKLTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCTFSTEGPNLVTRCKDALAGGG SGGGSQYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIK YLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGVFSKLGKQLKHLHINY NNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASL GKLSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLTLYLDNNKISNI PDEYFKRFTGLQYLRLS HNELADSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKS FCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVNGGGSHHHHHH
136	루미칸-MSA- FcIII4C	QYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLRL NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGVFSKLGKQLKHLHINYNNLT ESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLS LEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLTLYLDNNKISNI PDEYFKRFTGLQYLRLSHNEL ADSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK SLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCTKQEPERNECFLOHKDDNPSLPFERPEA EAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKES CLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEIT KLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCKPLKKAH CLSEVEHDTMPADLPAIAADDFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSV SLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGE YGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTCCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD ICTLPEKEKQIKKQALAEVLKHKPKATAEQKLTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCTF STEGPNLVTRCKDALAGGGSCDCAWHLGELVWCTCHHHHHH
137	루미칸-MSA- Fn3	QYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLRL NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGVFSKLGKQLKHLHINYNNLT ESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLS LEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLTLYLDNNKISNI PDEYFKRFTGLQYLRLSHNEL ADSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK SLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCTKQEPERNECFLOHKDDNPSLPFERPEA EAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKES CLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEIT KLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCKPLKKAH CLSEVEHDTMPADLPAIAADDFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSV SLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGE

[0954]

		YGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD ICTLPEKEKQIKKQTALAEVLKHKPKATAEQLKTMDDFAQFLDTCCKAADKDTCF STEGPNLVTRCKDALAGGGSVSDVPRDLEVVAAPTPSLLISWCCSDNCSNSYRITY GETGGNSPVQEFITVPRSCFMATISGLKPGVDYTTITAYAVTDSNGPHFISINRYRTHH HHHH
138	루미칸-MSA- SpG2	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPSHYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLRLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLENSKIKGVFSKLGKQLKKLHINYNLITE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSGFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCCKIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFGLVLIASFQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK SLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLOHKDDNPSPFPERPEA EAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPFYFAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKES CLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEIT KLATDLTKVNKECCGDLLECADDRALAKYMCENQATISSKLQTCCKDPLKKAH CLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVS LLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGE YGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD ICTLPEKEKQIKKQTALAEVLKHKPKATAEQLKTMDDFAQFLDTCCKAADKDTCF STEGPNLVTRCKDALAGGGSTYKLIVINGKTLGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDY GVDGEWTYDDATKFTVTVEKPEVIDASELTPAVTTYKLIVINGKTLGETTTKAVDA ETAETAKFKQYANDYGVDGVWTYDDATKFTVTTEHHHHHH
139	루미칸-MSA- RRGW	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPSHYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLRLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLENSKIKGVFSKLGKQLKKLHINYNLITE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSGFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCCKIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFGLVLIASFQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK SLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLOHKDDNPSPFPERPEA EAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPFYFAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKES CLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEIT KLATDLTKVNKECCGDLLECADDRALAKYMCENQATISSKLQTCCKDPLKKAH CLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVS LLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGE YGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD ICTLPEKEKQIKKQTALAEVLKHKPKATAEQLKTMDDFAQFLDTCCKAADKDTCF STEGPNLVTRCKDALAGGGSRRGWHHHHHH
140	루미칸-MSA- WGRR	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPSHYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLRLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLENSKIKGVFSKLGKQLKKLHINYNLITE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSGFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGKLSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCCKIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFGLVLIASFQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK SLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLOHKDDNPSPFPERPEA EAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPFYFAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKES CLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEIT KLATDLTKVNKECCGDLLECADDRALAKYMCENQATISSKLQTCCKDPLKKAH CLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVS LLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGE YGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI

[0955]

		<u>LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD</u> <u>ICTLPEKEKQIKKQTALAEVLKHKPKATAEQLKTVMDFAQFLDTCCKAADKDTCF</u> <u>STEGPNLVTRCKDALAGGGS</u> WGRR HHHHHH
141	4420 LC - 뮤린 카파 세	<u>DVVMQTPLSLFVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLRWYLQKPGQSPKVLIIYKV</u> <u>SNRFSGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK</u> <u>RADAAPTVSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKIDGSEKQGVNLNSW</u> <u>TDQSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCETHKTSTSPIVKSFNRECE</u>
142	4220 HC- 루미칸 (LALA-PG)	<u>DVKLDETGGLVQPGPRMKLSVCASGFTFSDYWMNWVRQSPEKGLEWVAQIRNKPY</u> <u>NYETIYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNLRVEDMGIYYCTGSYYGMDYWGQGT</u> <u>SVTVSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVH</u> <u>TFPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAHPASSTKVDDKIEPRVPITQNP</u> <u>CPPLKECPPCAAPDAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPMVTCVVVDVSEDDPDVQI</u> <u>SWFVNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMGKEFKCKVNNRALGSP</u> <u>IEKTISKPRGPVRAPQVYVLPPEAEEMTKKEFSLTCMITGFLPAEIAVDWTSNGRT</u> <u>EQNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWERGSLFACSVVHEGLHNHLTTKTISR</u> <u>SLGKGGGSGGGSGGGSGGGGQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPCECNPHSYPTAMYCDD</u> <u>LKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLLENSKIKGKV</u> <u>FSLKQKLKHLINYNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLSGFDGLVNLTFIYLO</u> <u>HNQKEDAVSASLKLKSLLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLTLTYLDNNKISNIPDE</u> <u>YFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENY</u> <u>YLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDMYECLRVANEI</u> <u>TVN</u>
143	4220 HC - mlgG2c	<u>DVKLDETGGLVQPGPRMKLSVCASGFTFSDYWMNWVRQSPEKGLEWVAQIRNKPY</u> <u>NYETIYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNLRVEDMGIYYCTGSYYGMDYWGQGT</u> <u>SVTVSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVH</u> <u>TFPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAHPASSTKVDDKIEPRVPITQNP</u> <u>CPPLKECPPCAAPDAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPMVTCVVVDVSEDDPDVQI</u> <u>SWFVNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMGKEFKCKVNNRALGSP</u> <u>IEKTISKPRGPVRAPQVYVLPPEAEEMTKKEFSLTCMITGFLPAEIAVDWTSNGRT</u> <u>EQNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWERGSLFACSVVHEGLHNHLTTKTISR</u> <u>SLGK</u>
144	3/23 LC - 뮤린 카파	<u>ME TDTLLLVLLVLPVPGSTGDTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVSTRMHWYQ</u> <u>QRPQGPPKLLIYVASRLESGVPAFSGGGSGTDFTLTIDPVEANDTATYFCQQSWN</u> <u>DPWTFGGGKTLELKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKK</u> <u>IDGSEKQGVNLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCETHKTSTSPI</u> <u>VKSFNRECE</u>
145	3/23 HC- 루미칸	<u>MDIWLSLVFLVLFIKGVQCEVQLVESGGGLVQPGRSKLKSCAASGFTLSDYYMAWV</u> <u>RQAPKKGLEWVASINYECSSTIYGESVKGRFTISRDNASTLYLQMNLSRSEDAT</u> <u>YYCVRHDNYFDYWGQGVLT VSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYF</u> <u>PEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAHPAS</u> <u>STKVDDKIEPRVPITQNP CPPLKECPPCAAPDAAGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLS</u> <u>PMVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQD</u> <u>WMSGKEFKCKVNNRALGSP</u> <u>IEKTISKPRGPVRAPQVYVLPPEAEEMTKKEFSLTCMI</u> <u>TGFLPAEIAVDWTSNGRTEQNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWERGSLFAC</u> <u>SVVHEGLHNHLTTKTISRSLGKGGGSGGGSGGGSGGGGQYYDYDIPLFMYGQISPNC</u> <u>APECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQ</u> <u>WLI LDHNLLENSKIKGKVFSKLQKLKHLINYNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKI</u> <u>SKLSGFDGLVNLTFIYLOHNQKEDAVSASLKLKSLLEYLDLSFNQMSKLPAGLPT</u> <u>SLTLTYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDL</u> <u>SYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLT</u> <u>QSSLPDMYECLRVANEITVN</u>
146	LOB12.3 LC -	<u>DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCQASQDIGNWLAWYHQKPGKSPQLLIYGSTSLAD</u>

[0956]

	뮤린 카파	<u>GVPSRFSGSSSGSQYSLKISRQLQVEDIGIYYCLQAYGAPWTFGGGTKELEKRADAA</u> <u>PTVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDS</u> <u>KDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNREK</u>
147	LOB12.3 HC-루미칸	<u>DVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFIFSYFDMAWVRQAPTKGLEWVASISPDGS</u> <u>IPYYRDSVKGRFTVSRENKSSLYLQMDSLRSEDATYYCARRSYGGYSEIDYWGQ</u> <u>GVMVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSSGSLSS</u> <u>GVHTFPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAHPASSTKVDDKIEPRVPIIT</u> <u>QNPCPPLKECPCCAAPDAAGGSPVFIFFPKIKDVLMISSLPMVTCVVVDVSEDDPD</u> <u>VQISWFVNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHODWMSGKEFKCKVNNRAL</u> <u>GSPIEKTISKPRGPVRAPQVYVLPPEAEEMTKKEFSLTGMTGFLPAEIAVDWTSN</u> <u>GRTEQNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWERSLFAFCSVVHEGLHNHLLTKT</u> <u>ISRSLGKGGGSGGGSGGGGQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMY</u> <u>CDDLKLSVPMVPPGIKYLRLNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENSKIK</u> <u>GKVFSLKQLKLLHINYNLTESVGLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFI</u> <u>YLQHNQKEDAVSASLGLKSLLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLTLYLDNNKISNI</u> <u>PDEYFKRFTGLQYLRSLHNEADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLSIPTVNNENL</u> <u>ENYYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVAN</u> <u>NEITVN</u>
148	OX86 LC - 뮤린 카파	<u>DIVMTQGALPNPVPSPGESASITCRSSQSLVYKDGQTYLNWFLQRPQSQPLLTYWM</u> <u>STRASGVSDRFSGSGSGTYFTLKIISRVAEDAGVYICQVREYPTTFGSGTKLEIK</u> <u>RADAAPTIVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSW</u> <u>TDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNREK</u>
149	OX86 HC-루미칸	<u>QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTGYNLHWVRQPPGKGLEWMGRMYDGD</u> <u>TYNSVLKSRLSISRDTSKNQVFLKMNSLQTDATAIYYCTRDGRGDSFDYWGQGV</u> <u>VTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSSGSLSSGVH</u> <u>TFPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAHPASSTKVDDKIEPRVPIITQNP</u> <u>CPPLKECPCCAAPDAAGGSPVFIFFPKIKDVLMISSLPMVTCVVVDVSEDDPDVQI</u> <u>SWFVNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHODWMSGKEFKCKVNNRALGSP</u> <u>IEKTISKPRGPVRAPQVYVLPPEAEEMTKKEFSLTGMTGFLPAEIAVDWTSNGRT</u> <u>EQNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWERSLFAFCSVVHEGLHNHLLTKTISR</u> <u>SLGKGGGSGGGSGGGGQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDD</u> <u>LKLSVPMVPPGIKYLRLNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENSKIKGKV</u> <u>FSKLKQLKLLHINYNLTESVGLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYQ</u> <u>HNQKEDAVSASLGLKSLLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLTLYLDNNKISNI</u> <u>PDEYFKRFTGLQYLRSLHNEADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLSIPTVNNENL</u> <u>ENYYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVAN</u> <u>NEITVN</u>
150	2C11 LC - 뮤린 카파	<u>DIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCAQSDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTNKLAD</u> <u>GVPSRFSGSGSGRDSSTFTISSLESEDIGSYCQQYINYPWTFGPGTKLEIKRRADA</u> <u>APTIVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQD</u> <u>SKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNREK</u>
151	2C11 HC-루미칸	<u>EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSI</u> <u>NIKYADAVKGRFTVSRDNKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMY</u> <u>TVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSSGSLSSGVH</u> <u>FPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAHPASSTKVDDKIEPRVPIITQNP</u> <u>PPLKECPCCAAPDAAGGSPVFIFFPKIKDVLMISSLPMVTCVVVDVSEDDPDVQIS</u> <u>WVNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHODWMSGKEFKCKVNNRALGSP</u> <u>IEKTISKPRGPVRAPQVYVLPPEAEEMTKKEFSLTGMTGFLPAEIAVDWTSNGRT</u> <u>QNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWERSLFAFCSVVHEGLHNHLLTKTISR</u> <u>SLGKGGGSGGGSGGGGQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDL</u> <u>KLSVPMVPPGIKYLRLNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENSKIKGKV</u>

[0957]

		SKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLQH NQLKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEY FKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENY LEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVANEIT VN
152	T2A 캡티드 (푸린 절단 부위 - GSG - T2A)	RRKRGSSEGRSLLTCGDVEENPGP
153	CCL3- 루미칸	APYGADTPTACCFYSYSRKIPRQFIVDYFETSSLCSPQGVIFLTRNRQICADSKET WVQEYITDLELNAAGGSGGGSGGGSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPT AMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENS KIKGVFSKLGKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNL TFIYLQHNQLKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKI SNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVN ENLENYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECL RVANEITVNGGSHHHHHH
154	루미칸 - CCL3	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENSKIKGVFSKLGKQLKKLHINYNNLT ESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGLKS LEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYLEVNELEKFDVKSFCIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVANEITVNGGSGGGSGGGSPY ADTPTACCFYSYSRKIPRQFIVDYFETSSLCSPQGVIFLTRNRQICADSKETWVQE YITDLELNAAGGSHHHHHH
155	CCL3	APYGADTPTACCFYSYSRKIPRQFIVDYFETSSLCSPQGVIFLTRNRQICADSKET WVQEYITDLELNAAGGSHHHHHH
156	CCL4- 루미칸	APMGSDPPTSCCFYSYTSRQLHRSFVMDYYETSSLCSPAVVFLTKRGRQICANPSE PWVTEYMSDLELNGGGSGGGSGGGSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPT AMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENS KIKGVFSKLGKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNL TFIYLQHNQLKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKI SNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVN ENLENYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECL RVANEITVNGGSHHHHHH
157	루미칸 - CCL4	QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENSKIKGVFSKLGKQLKKLHINYNNLT ESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGLKS LEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYLEVNELEKFDVKSFCIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVANEITVNGGSGGGSGGGSPMG SDPPTSCCFYSYTSRQLHRSFVMDYYETSSLCSPAVVFLTKRGRQICANPSEPWV TEYMSDLELNGGGSHHHHHH
158	CCL4	APMGSDPPTSCCFYSYTSRQLHRSFVMDYYETSSLCSPAVVFLTKRGRQICANPSE PWVTEYMSDLELNGGGSHHHHHH
159	CCL5- 루미칸	SPYGSDDTPCCFAYLSLALPRAHVKEYFYTSKCSNLAVVFVTRNRQVCANPEKK WVQEYINYLEMSGGSGGGSGGGSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTA MYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNNLENS KIKGVFSKLGKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNL

[0958]

		FIYLOHNQKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTYLDNNKIS NIPDEYFKRFTGLQYLRSLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNE NLENYYLEVNELEKFDVKSFCCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRV VANEITVNGGGSHHHHHH
160	루미칸 – CCL5	QYDYDIDPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLENSKIKGVFSKLGKQKLLHINYNNLTE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLOHNQKEDAVSASLKGLKSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRSLSHNELA DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCCKIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVANEITVNGGGSGGGSGGGSPY SDTTPCCFAYLSLALPRAHVKEYFYTSSKCSNLAVVFVTRNRQVCANPEKKWVQ YINYLEMSGGGSHHHHHH
161	CCL5	SPYGSDDTTPCCFAYLSLALPRAHVKEYFYTSSKCSNLAVVFVTRNRQVCANPEKK WVQYINYLEMSGGGSHHHHHH
162	CCL19- 루미칸	GANDAEDCCLSVTQRPPIGNIVKAFRYLLNEDGCRVPAVVFTTLRGYQLCAPPDQP WVDRIIRRLKSSAKNKGNSSTRSPVSGGGSGGGSGGGSQYDYDIDPLFMYGQIS PNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTD LQWLILDHNLENSKIKGVFSKLGKQKLLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNN KISKLGSDGLVNLTFIYLOHNQKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGL PTSLLTYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRSLSHNELADSGVPGNSFNISLLELD LSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCCKILGPLSYSKIKHLRLDGNP LTQSSLPDPMECLRVANEITVNGGGSHHHHHH
163	루미칸 – CCL19	QYDYDIDPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLENSKIKGVFSKLGKQKLLHINYNNLTE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLOHNQKEDAVSASLKGLKSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRSLSHNELA DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCCKIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVANEITVNGGGSGGGSGGGGANDA EDCCLSVTQRPPIGNIVKAFRYLLNEDGCRVPAVVFTTLRGYQLCAPPDQPWVDRI IRRLKSSAKNKGNSSTRSPVSGGGSHHHHHH
164	CCL19	GANDAEDCCLSVTQRPPIGNIVKAFRYLLNEDGCRVPAVVFTTLRGYQLCAPPDQP WVDRIIRRLKSSAKNKGNSSTRSPVSGGGSHHHHHH
165	CCL21c – 루미칸	SDGGGQDCCLKYSQKKIPYSIVRGYRKQEPSLGCPIPAILFLPRKHSKPELCANPE EGWVQNLMRRLDQPPAPGKQSPGCRKNRGTSKSGKKGKSGKCKRTEQTQPSRGGG SGGGSGGGSQYDYDIDPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMV PPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLENSKIKGVFSKLGKQKLL HINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLOHNQKEDAV SASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQ YLRSLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEK FDVKSFCCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVANEITVNGGGSHH HHHH
166	루미칸 – CCL21c	QYDYDIDPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLENSKIKGVFSKLGKQKLLHINYNNLTE SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLTFIYLOHNQKEDAVSASLKGLKSL EYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRSLSHNELA DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCCKIL GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDPMECLRVANEITVNGGGSGGGSGGGSDGGG QDCCLKYSQKKIPYSIVRGYRKQEPSLGCPIPAILFLPRKHSKPELCANPEEGWVQ NLMRRLDQPPAPGKQSPGCRKNRGTSKSGKKGKSGKCKRTEQTQPSRGGGGSHHH HHH
167	CCL21c	SDGGGQDCCLKYSQKKIPYSIVRGYRKQEPSLGCPIPAILFLPRKHSKPELCANPE EGWVQNLMRRLDQPPAPGKQSPGCRKNRGTSKSGKKGKSGKCKRTEQTQPSRGGG GSHHHHHH
168	말단 절단된	SDGGGQDCCLKYSQKKIPYSIVRGYRKQEPSLGCPIPAILFLPRKHSKPELCANPE

[0959]

	CCL21c-루미칸	<u>EGWVQNLMRRLDQPPAPGKGGSGGGSGGGSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNC</u> <u>PHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDH</u> <u>NLLENSKIKGVFSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSD</u> <u>DGLVNLFTIYLQHNQKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPSTLLTLY</u> <u>LDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLS</u> <u>SIPVTNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLP</u> <u>DMYECLRVANEITVNGGSHHHHHH</u>
169	루미칸 - 말단절단된 CCL21c	<u>QYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLR</u> <u>NNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGVFSKLKQLKKLHINYNNLT</u> <u>SVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLFTIYLQHNQKEDAVSASLKGLKS</u> <u>EYLDLSFNQMSKLPAGLPSTLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNE</u> <u>LA</u> <u>DSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCIL</u> <u>GPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDMYECLRVANEITVNGGSGGGSGGGSDGG</u> <u>GQDCCLKYSQKIPYSIVRGYRKQEPSLGCPIPAILFLPRKHSKPELCANPEEGWV</u> <u>QNLMRRLDQPPAPGKGGSHHHHHH</u>
170	말단절단된 CCL21c	<u>SDGGGQDCCLKYSQKIPYSIVRGYRKQEPSLGCPIPAILFLPRKHSKPELCANPE</u> <u>EGWVQNLMRRLDQPPAPGKGGSHHHHHH</u>
171	CCL11	<u>HPGSIPTSCCFIMTSKKIPNTLLKSYKRITNNRCTLKAIVFKTRLGKEICADPKKK</u> <u>WVQDATKHLQKLTQPKPGGGSHHHHHH</u>
172	CCL11 - 루미칸	<u>HPGSIPTSCCFIMTSKKIPNTLLKSYKRITNNRCTLKAIVFKTRLGKEICADPKKK</u> <u>WVQDATKHLQKLTQPKPGGGSGGGSGGGSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNC</u> <u>PHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDH</u> <u>NLLENSKIKGVFSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSD</u> <u>GLVNLFTIYLQHNQKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPSTLLTLY</u> <u>LDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLS</u> <u>IPVTNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLP</u> <u>DMYECLRVANEITVNGGSHHHHHH</u>
173	CLEC2-MSA-루미칸	<u>QQKYLLAEKENLSATLQQLAKKFCQELIRQSEIKTKSTFEHKCSPCATKWRYHGDS</u> <u>CYGFRRNLTWEEESQYCTEQNATLVKTASQSTLDYIAERITSVRWIGLSRQNSKK</u> <u>DWMWEDSSVLKNGINLSGNTENNMNCAYLHNGKIHPASCKERHYLICERNAGMTR</u> <u>VDQLLGGSGGGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFGLVLIASFQYLQKCSYDEH</u> <u>AKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCTKQE</u> <u>PERNECFLOHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYA</u> <u>PELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFG</u> <u>ERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECHGDLECADDRAEALAKY</u> <u>MCENQATISSKLQTCCKPPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY</u> <u>AEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLRLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLA</u> <u>EFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLG</u> <u>RVGTCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPC</u> <u>FSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAEVLKHKPKATAEQ</u> <u>LKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGSGGGSQYYDYDI</u> <u>PLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHI</u> <u>DEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGVFSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPK</u> <u>SLQDLQLTNNKISKLGSDGLVNLFTIYLQHNQKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSF</u> <u>NQMSKLPAGLPSTLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGN</u> <u>SFNISLLELDLSYNKLSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSK</u> <u>IKHLRLDGNPLTQSSLPDMYECLRVANEITVNGGSHHHHHH</u>
174	CLEC2-MSA	<u>QQKYLLAEKENLSATLQQLAKKFCQELIRQSEIKTKSTFEHKCSPCATKWRYHGDS</u> <u>CYGFRRNLTWEEESQYCTEQNATLVKTASQSTLDYIAERITSVRWIGLSRQNSKK</u> <u>DWMWEDSSVLKNGINLSGNTENNMNCAYLHNGKIHPASCKERHYLICERNAGMTR</u> <u>VDQLLGGSGGGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFGLVLIASFQYLQKCSYDEH</u> <u>AKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCTKQE</u> <u>PERNECFLOHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYA</u> <u>PELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFG</u>

[0960]

		ERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCDDKPLLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY AEAkdVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLA EFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAIILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLG RVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPC FSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQ LKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHHH
175	IFNg-MSA- 루미칸	HGTVIESLESLNNYFNSSGIDVEEKSFLFDIWRNWQKDGMKILQSQIISFYLRLF EVLKDNQAIISNNISVIESHLITTTFFSNSKAKKDAFMSIAKFEVNNPQVQRQAFNEL IRVVHQLLPESSLRKRKRSRCGGSGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFGLVLIASFQ YLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYG ELADCCTKQEPERNECFLOHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHE VARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQR MKCSSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLEC ADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCDDKPLLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADF VEDQEVCKNYAEAkdVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEAN PPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAIILVRYTQKAPQVSTP TLVEAARNLGRVGTCCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCC SGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELV KHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSG GGSQYYDYDIPLFMYGOISPNCAPECNCPSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYL YLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLIIDHNLLSENSKIKGVFSKLKQLKKLHINYNN LTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSEFDGLVNLTFIYLQHNQKEDAVSASLKLGL KSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHN ELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFC KILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDMECLRVANEITVNGGGSHHHHHH
176	IFNg – IFNg – MSA- 루미칸	HGTVIESLESLNNYFNSSGIDVEEKSFLFDIWRNWQKDGMKILQSQIISFYLRLF EVLKDNQAIISNNISVIESHLITTTFFSNSKAKKDAFMSIAKFEVNNPQVQRQAFNEL IRVVHQLLPESSLRKRKRSRCGGSGGGSGGGSGGGSHGTVIESLESLNNYFNSSG IDVEEKSFLFDIWRNWQKDGMKILQSQIISFYLRLFELVKDNQAIISNNISVIESH LITTTFFSNSKAKKDAFMSIAKFEVNNPQVQRQAFNELIRVVHQLLPESSLRKRKRS RCGGSGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFGLVLIASFQYLQKCSYDEHAKLVQEVTD FAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLO HKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQ YNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFAKAWA VARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATIS SKLQTCDDKPLLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAkdVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEP KNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAIILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTCCCTL PEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVD ETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFA QFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSGGGSQYYDYDIPLFMYGOIS PNCAPECNCPSYPTAMYCDDLKLSVPMVPPGIKYLILYLRNNQIDHIDEKAFENV TDLQWLIIDHNLLSENSKIKGVFSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTN NKISKLGSEFDGLVNLTFIYLQHNQKEDAVSASLKLKSLLEYLDLSFNQMSKLPAG LPTSLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLE LDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCIKILGPLSYSKIKHLRLDGN PLTQSSLPDMECLRVANEITVNGGGSHHHHHH
177	IFNg – IFNg – MSA	HGTVIESLESLNNYFNSSGIDVEEKSFLFDIWRNWQKDGMKILQSQIISFYLRLF EVLKDNQAIISNNISVIESHLITTTFFSNSKAKKDAFMSIAKFEVNNPQVQRQAFNEL IRVVHQLLPESSLRKRKRSRCGGSGGGSGGGSGGGSHGTVIESLESLNNYFNSSG IDVEEKSFLFDIWRNWQKDGMKILQSQIISFYLRLFELVKDNQAIISNNISVIESH LITTTFFSNSKAKKDAFMSIAKFEVNNPQVQRQAFNELIRVVHQLLPESSLRKRKRS RCGGSGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFGLVLIASFQYLQKCSYDEHAKLVQEVTD

[0961]

– 155 –

		KPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSR RHPDYSVSLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNC DLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPC VEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKA ETFTFHSDICTLPEKEKQIKQTALAEVLKHKPKATAEQKLTVMDDFAQFLDTCCCK AADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSHGTVIESLESINNYFNSSGIDVEEKSIF LDIWRNWQKDGMKILQSQIISFYLRLEVLKDNQAISSNNISVIESHLITTTFFSNS KAKKDAFMSIAKFEVNNPQVQRQAFNELIRVVHQLLPESLSLRKRKRSRCGGGSGGG SGGGSGGGSHGTVIESLESINNYFNSSGIDVEEKSIFLDIWRNWQKDGMKILQSQ IISFYLRLEVLKDNQAISSNNISVIESHLITTTFFSNSKAKKDAFMSIAKFEVNNPQ VQRQAFNELIRVVHQLLPESLSLRKRKRSRCHHHHHH
181	LAIR - (H) ₆	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVTVCSSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEP YKTEDEFEGFVNETITGHYSCIYSKGITWRSRKTLELKVIKENVIQTAPGPPTS DTSWLKTYSIYHHHHH
182	루미칸 (뮤린)	YYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDLKLKSVPMVPPGIKYLYLRN NQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLLENSKIKGKVFSLKQLKKLHINYNNLTES VGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVASLKLKLSLE YDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNI PDEYFKRFTGLQYLRLSHNELAD SGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCILG PLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDMECLRVANEITVN
183	뮤린 MSA	EAHKSEIAHRYNDLGEQHFGLVLI AFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVAD ESAANCDKSLHTLFGDKLCAI PNLRENYGELADCTKQEPERNECFLOHKDDNPSL PPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQC CAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFP NADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECCADRAELAKYMCENQATISSKLQTCDD KPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSR RHPDYSVSLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNC DLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPC VEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKA ETFTFHSDICTLPEKEKQIKQTALAEVLKHKPKATAEQKLTVMDDFAQFLDTCCCK AADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALA
184	3/23 LC - 뮤린 카파 (3/23 LC는 볼드체; 뮤린 카파 세는 밑줄침)	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVSTRMHWYQQRPGQPPKLLIYVASRLESG VPARFSGGGSGDTFTLTIDPVEANDTATYFCQQSWNDPWTFGGGTKLELKRADAAP TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
185	3/23 HC- 루미칸 (LALA-PG) (3/23 HC는 볼드체; mlgG2c는 밑줄침; LALA-PG 침묵화 돌연변이는 볼드체 밑줄침; 루미칸은	EVQLVESGGGLVQPGRSKLKSCAASGFTLSDYIMAWVRQAPKKGLEWVASINYEGS STYYGESVKGRFTISRDNASTLYLQMNSLRSEDTATYYCVRHDNYFDYWGQGVLV TVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHT FPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAHPASSTKVDKKIEPRVPITQNPC PPLKECPCCAAPDAAGGPSVFI FPPKIKDVLMI SLSPMVTCTVVDVSEDDPDVQIS WVFNNVVHTAQQTTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNRALGSPI EKTISKPRGPVRAPQVYVLPPPAEEMTKKEFSLTCMITGFLPAEIAVDWTSNGRTE QNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWERSLFACSVVHEGLHNHLTKTISRS LKGGGGSGGGSGGGSGQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDL KLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLI LDHNLLENSKIKGKVF SKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSFDGLVNLTFIYLQ NQLKEDAVASLKLKLSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNI PDEY FKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENY LEVNELEKFDVKSFCILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPDMECLRVANEIT VN

[0963]

	점선 밑줄침)	
186	LAIR-MSA-IL2 (LAIR은 볼드체; (GGGS)1은 이탤릭체; MSA는 밑줄침; (GGGS)1은 이탤릭체; IL-2; (H)6은 점선 밑줄침)	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTSWLKTYSIYGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKL VQEVTDFAKTCVADESAANDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCCTKQEPER NECFLOHKDDNPSLPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPEL LYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAEALAKYMCE NQATISSKLQTCCKPLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEA KDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQ PLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVG QCLEDELGPRLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDDES ATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHSHHHH
187	LAIR30.w.A	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVACSYSYDKHDLYNMVRLEKGGSTFMEKSTEP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTSWLKTYSIY
188	LAIR30.w.B	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTSMKSTEP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTSWLKTYSIY
189	LAIR30.w.C	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMKSTEP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTSWLKTYSIY
190	LAIR30.d.D	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLAKDGSTFMEKSTEP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTSWLKTYSIY
191	LAIR30.w.E	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTSWLKTYSIY
192	LAIR30.w.F	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERAKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTSWLKTYSIY
193	LAIR30.2.K1.B	QEGSLPDITIFPNSSLVISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTAP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTLWLKTYSIY
194	LAIR-MSA (LAIR은 볼드체; (GGGS)1은 이탤릭체 - IL-2; (H)6은 점선 밑줄침)	QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEP YKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPAGPTS DTSWLKTYSIYGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKL VQEVTDFAKTCVADESAANDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCCTKQEPER NECFLOHKDDNPSLPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPEL LYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAEALAKYMCE NQATISSKLQTCCKPLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEA KDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQ PLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVG TKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSA LTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQALAEVLKHKPKATAEQQLKT VMDDFAQFLDTCCAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGSHHHHHH
195	4420 HC-LAIR (4420 HC는	DVKLDETGGLVQPGRPMLKSCVASGFTTSDYWMNWVRQSPEKGLEWVAQIRNKPY NYETYYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNLRVEDMGIYYCTGSYYGMDYWGQGT SVTVSATTGKPSVYPLAPGSAAQTNMVTLGCLVKGYFFPEPVTVTWNSGSLSSGVH TFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWPSQTVTCNVAPASSTKVDKKIVPRDCGCKPC ICTVPEVSSVFIFFPKPKDVLTTITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHT

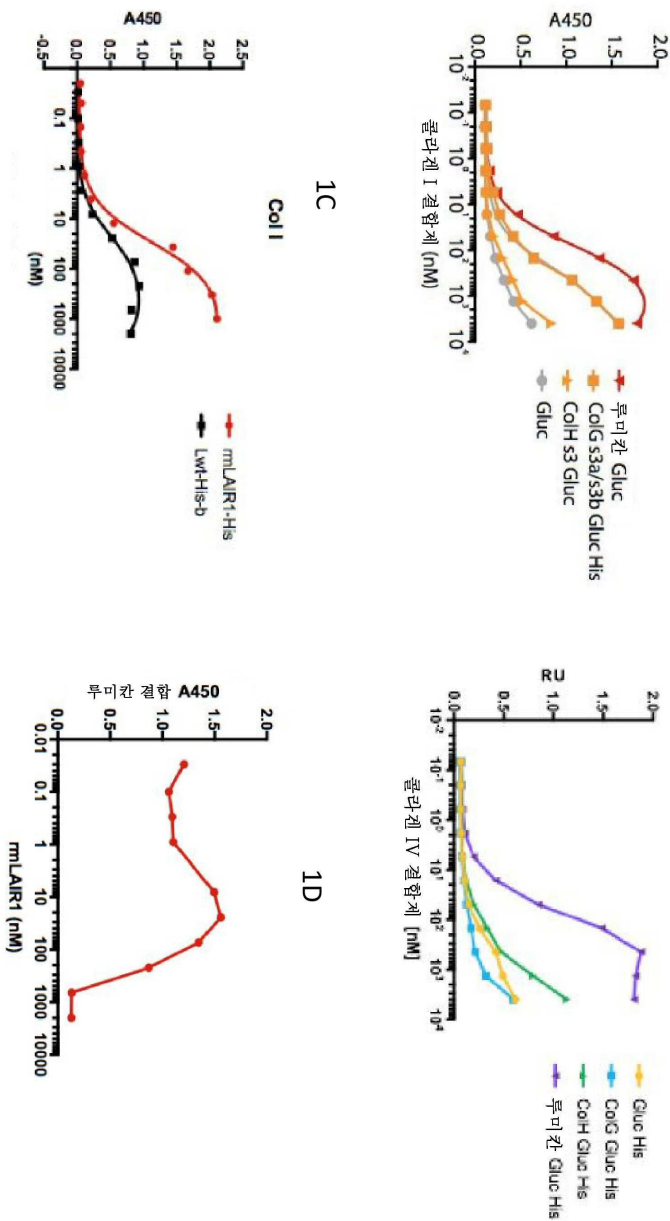
[0964]

	볼드체; mIgG1; (GGGS)3은 이텔릭체; LAIR은 밑줄침)	AQTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGR PKGGGGSGGGSGGGSGEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVTVVCSYSDKHDLYNM VRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLEL KVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIY
196	3/23 HC-LAIR (3/23 HC는 볼드체; mIgG1; (GGGS)3은 이텔릭체; LAIR은 밑줄침)	EVQLVESGGGLVQPGRSCLKLSAASGFTLSDYIMAWVRQAPKKGLEWVASINIEGS STYYGESVKGRTTISRDNASTLYLQMNLSRSEDATYYCVRHDNYFDYWGQGVLV TVSSATTKGPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHT FPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSQTVTNCNVAHPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCI CTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTTITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRP KGGGGSGGGSGGGSGEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVTVVCSYSDKHDLYNMV RLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLEL VIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIY
197	LOB12.3 HC- LAIR (LOB12.3 HC는 볼드체; mIgG1; (GGGS)3은 이텔릭체; LAIR은 밑줄침)	DVQLVESGGGLVQPGRSCLKLSAASGFIFSYFDMAWVRQAPTKGLEWVASISPDGS IPYYRDSVKGRFTVSRENKSSLYLQMDLSRSEDATYYCARRSYGGYSEIDYWGQ GVMVTVSSATTKGPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSS GVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSQTVTNCNVAHPASSTKVDDKIVPRDCGCK KPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTTITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGR KGRPKGGGGSGGGSGGGSGEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVTVVCSYSDKHDLYNM YNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKT LELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIY
198	OX86 HC- LAIR (OX86 HC는 볼드체; mIgG1; (GGGS)3은 이텔릭체; LAIR은 밑줄침)	QVQLKESGPGVLVQPSQTLSTCTVSGFSLTGYNLHWVRQPPGKGLEWMGRMRYDGD TYYNVLSRLSISRDTSKNQVFLKMNSLQTDITAIYYCTRDGRGDSFDYWGQGVV VTSSATTKGPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVH TFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSQTVTNCNVAHPASSTKVDDKIVPRDCGCKPC ICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTTITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHT AQTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGR PKGGGGSGGGSGGGSGEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVTVVCSYSDKHDLYNM VRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLEL KVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIY
199	2C11 HC- LAIR (2C11 HC는 볼드체; mIgG1; (GGGS)3은 이텔릭체; LAIR은 밑줄침)	EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTTSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSI NIKYADAVKGRFTVSRDNKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGMV TVSSATTKGPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHT FPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSQTVTNCNVAHPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCI CTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTTITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTA QTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRP KGGGGSGGGSGGGSGEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVTVVCSYSDKHDLYNMV RLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSGKITWSERSKTLEL VIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIY

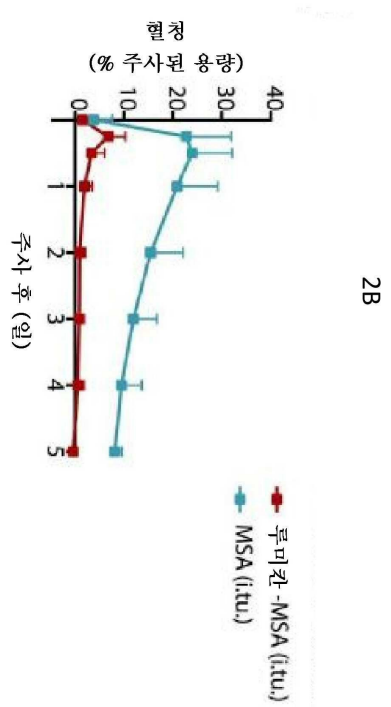
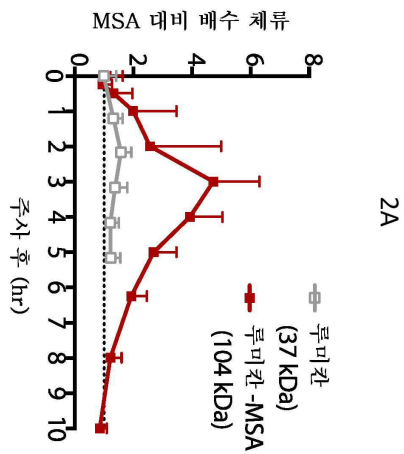
[0965]

도면

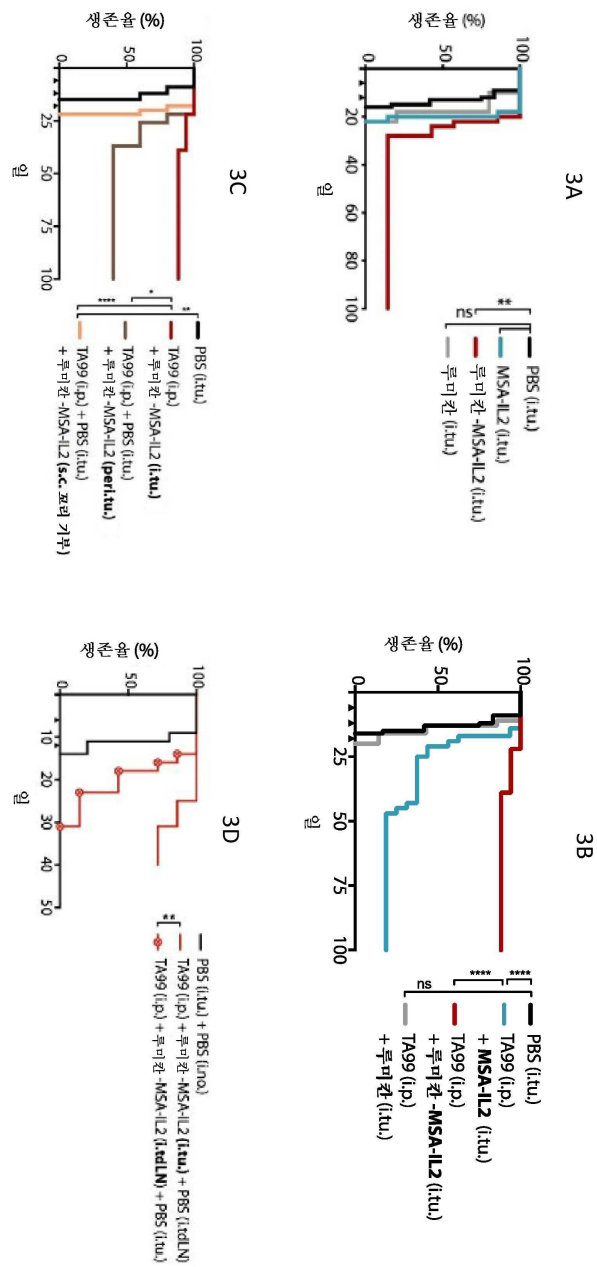
도면1



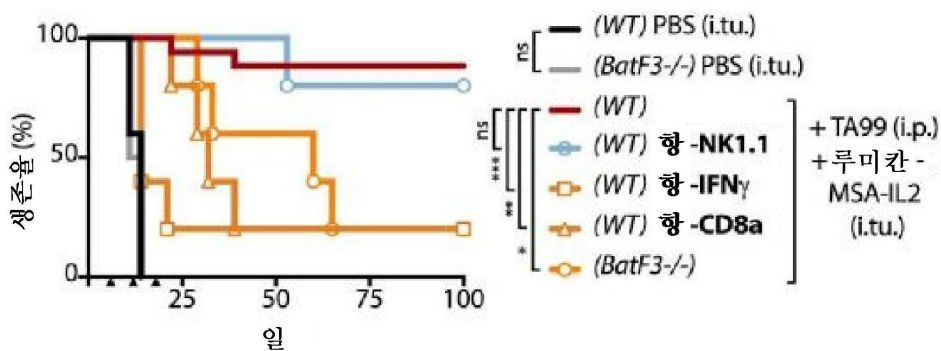
도면2



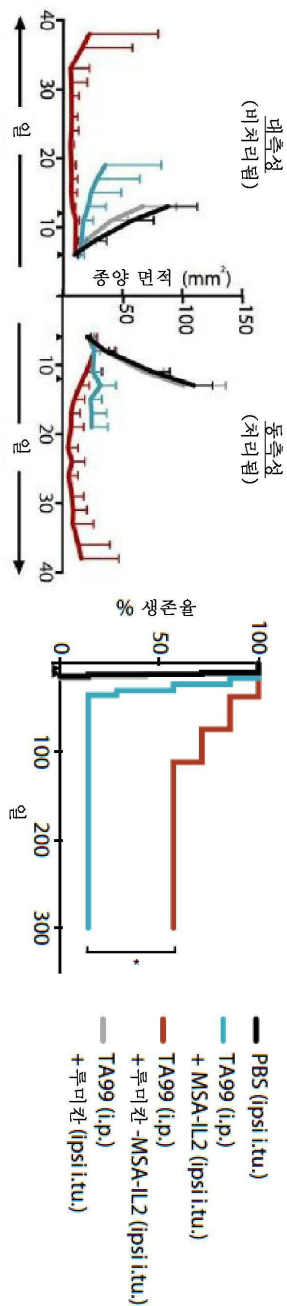
도면3



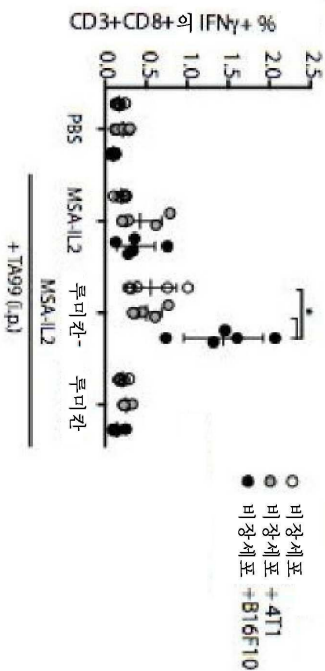
도면4



도면5

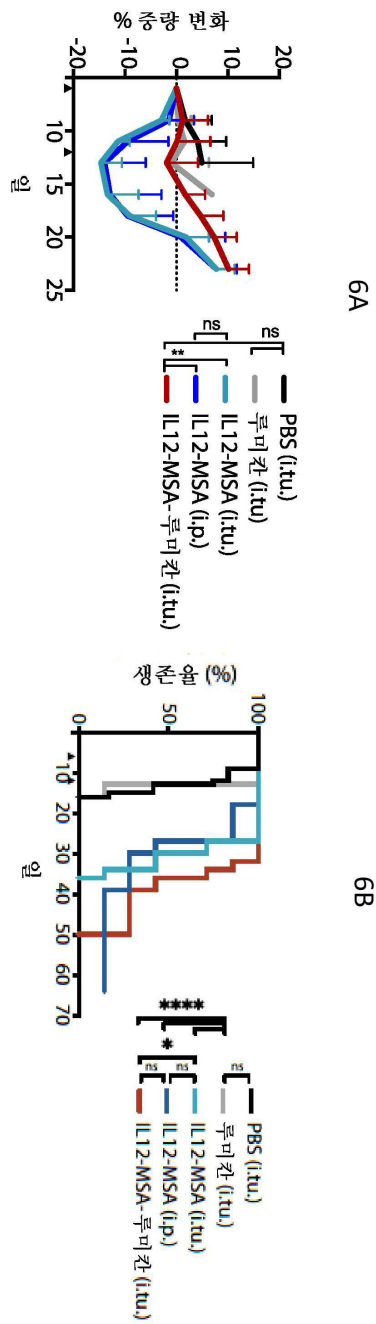


5B

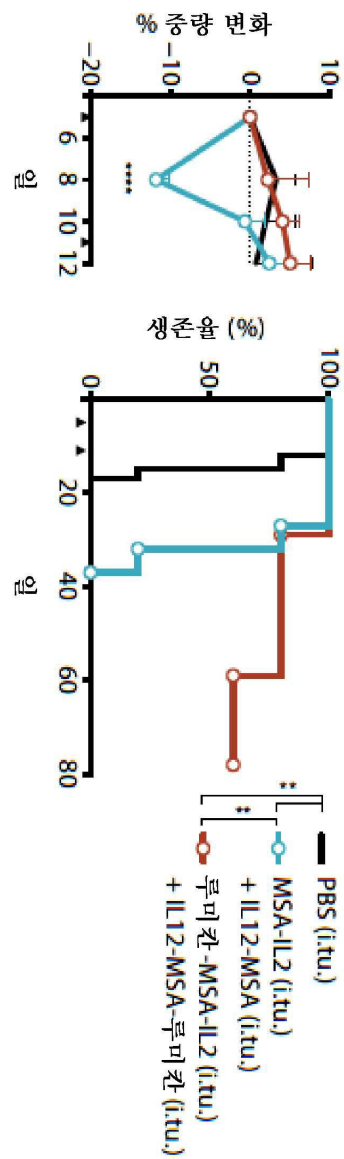


5A

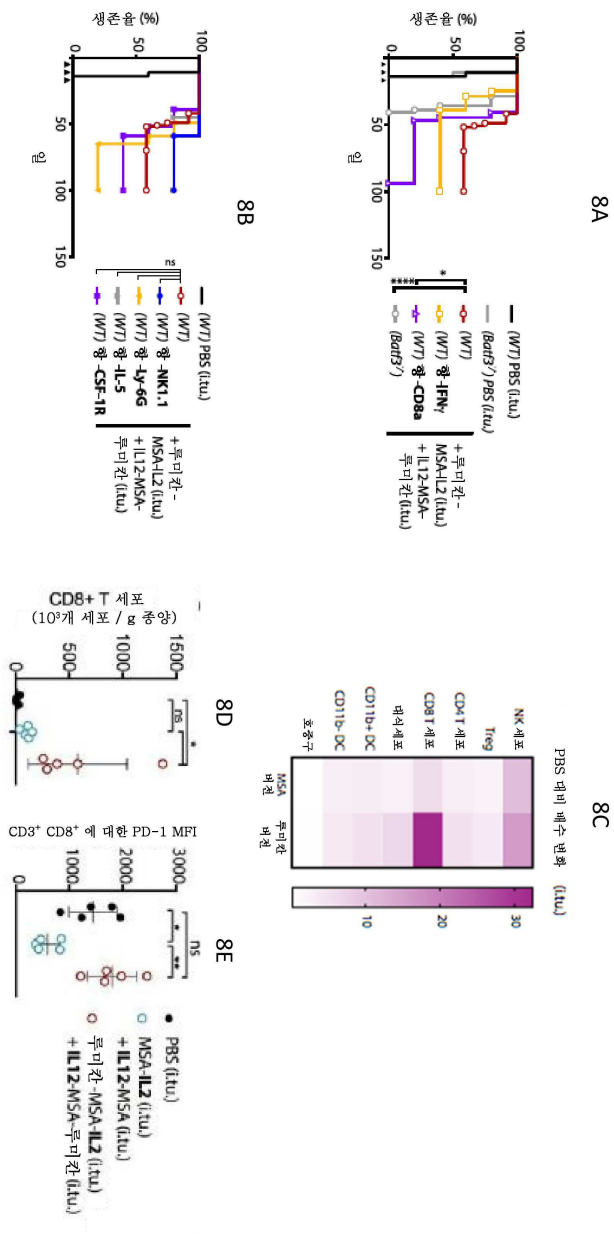
도면6



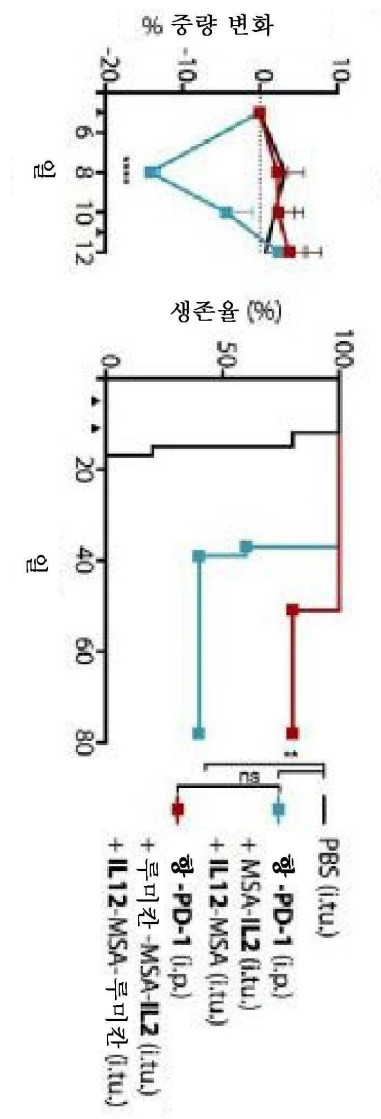
도면7



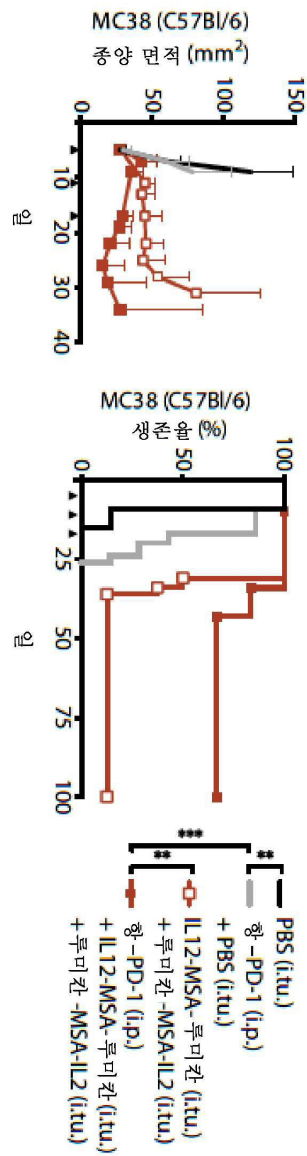
도면8



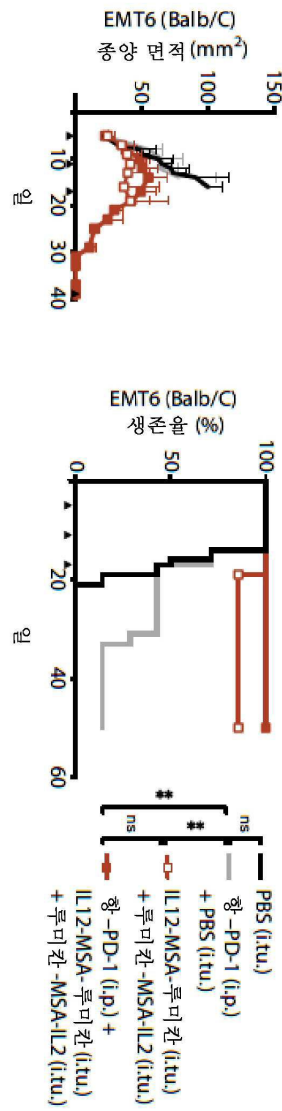
도면9



도면10

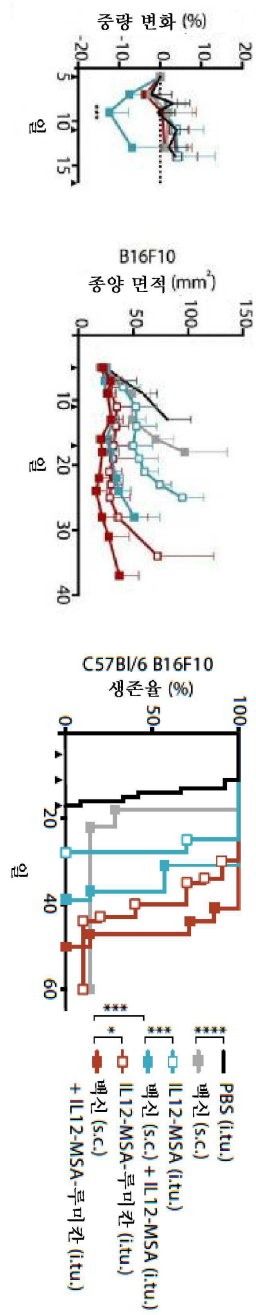


10B

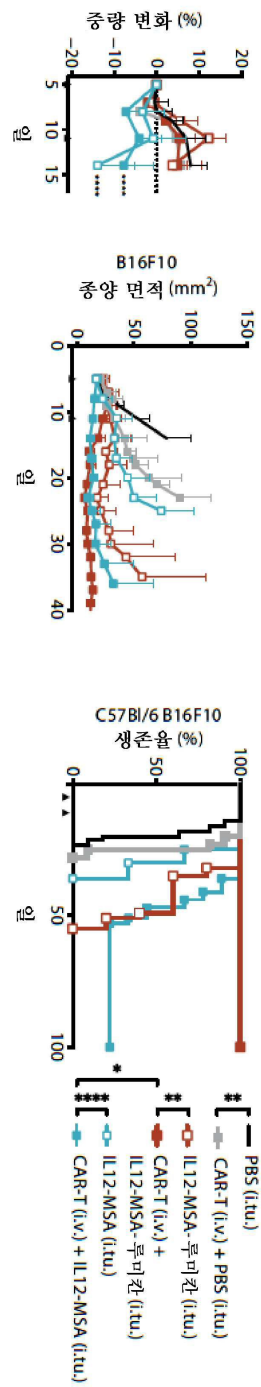


10A

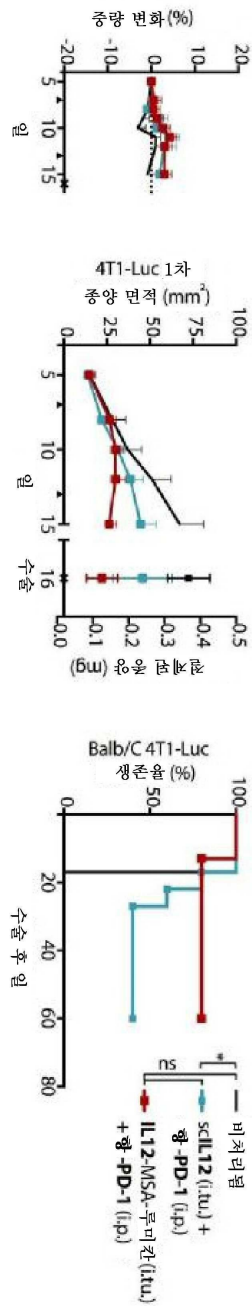
도면11



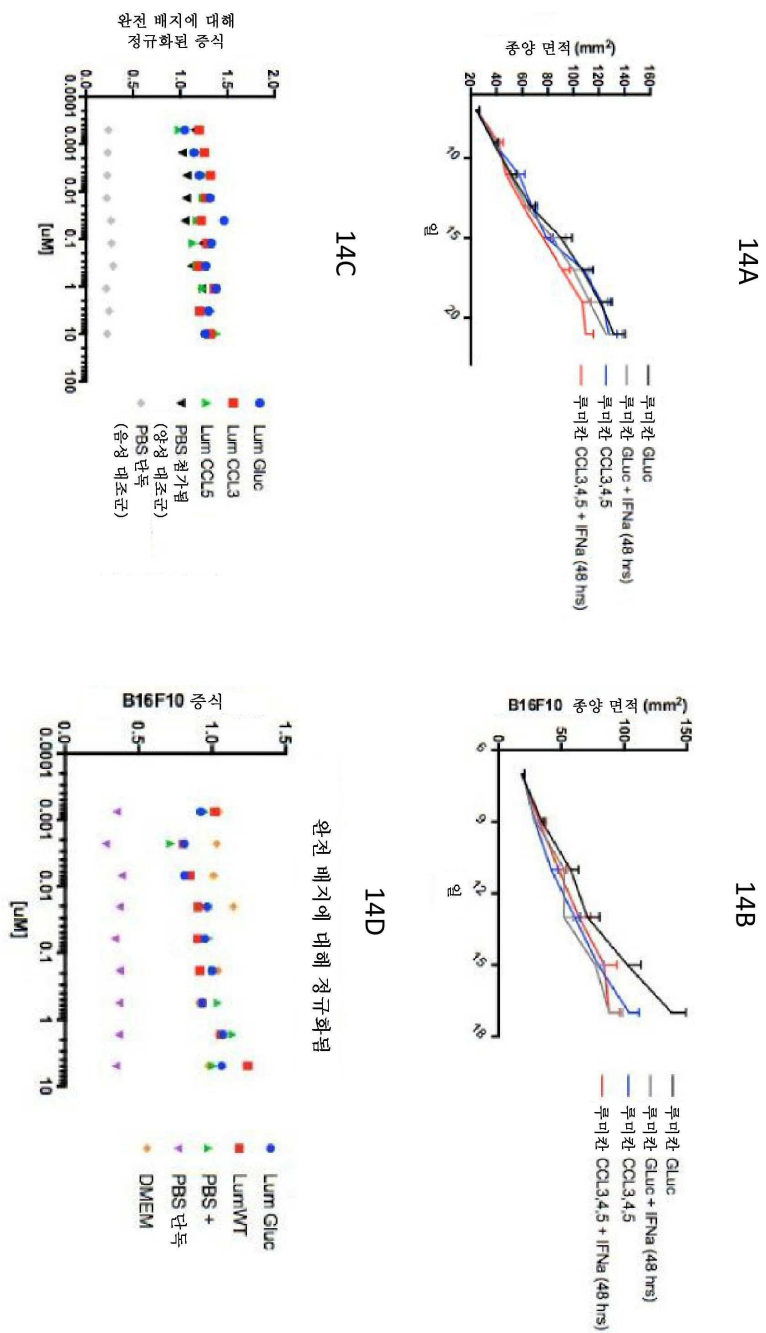
도면12



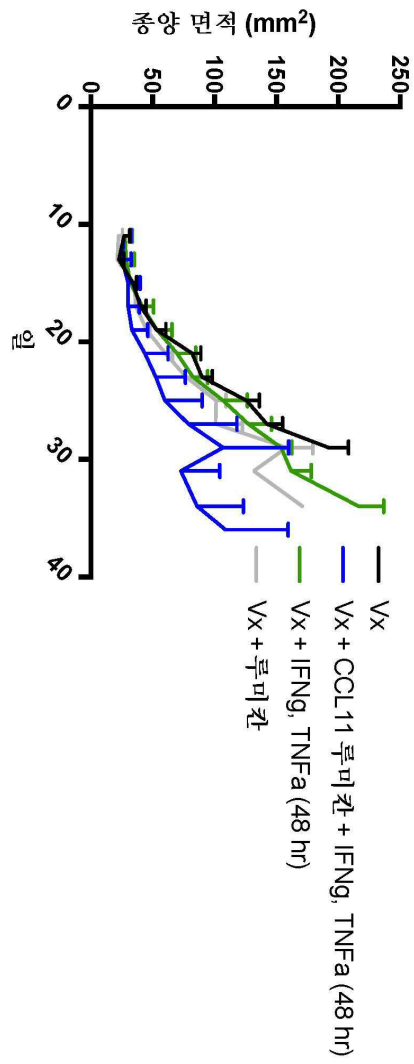
도면13



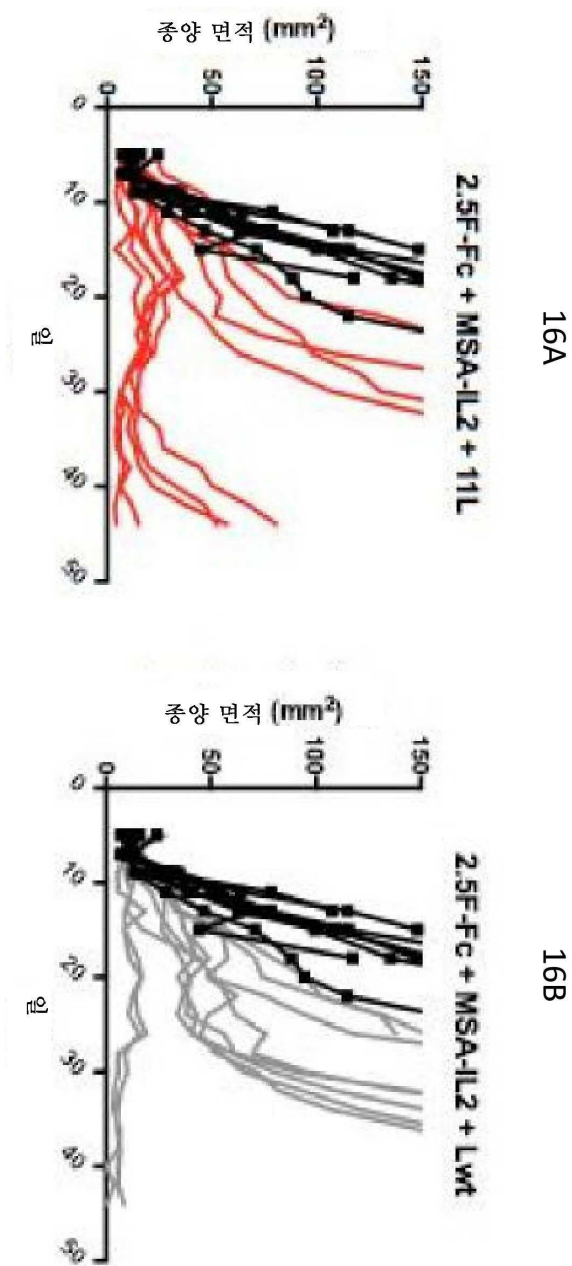
도면14



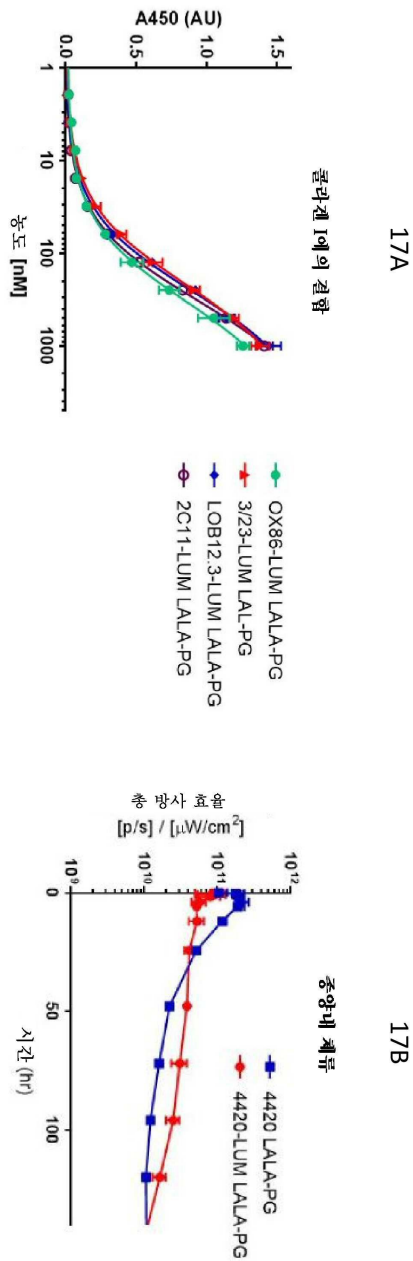
도면15



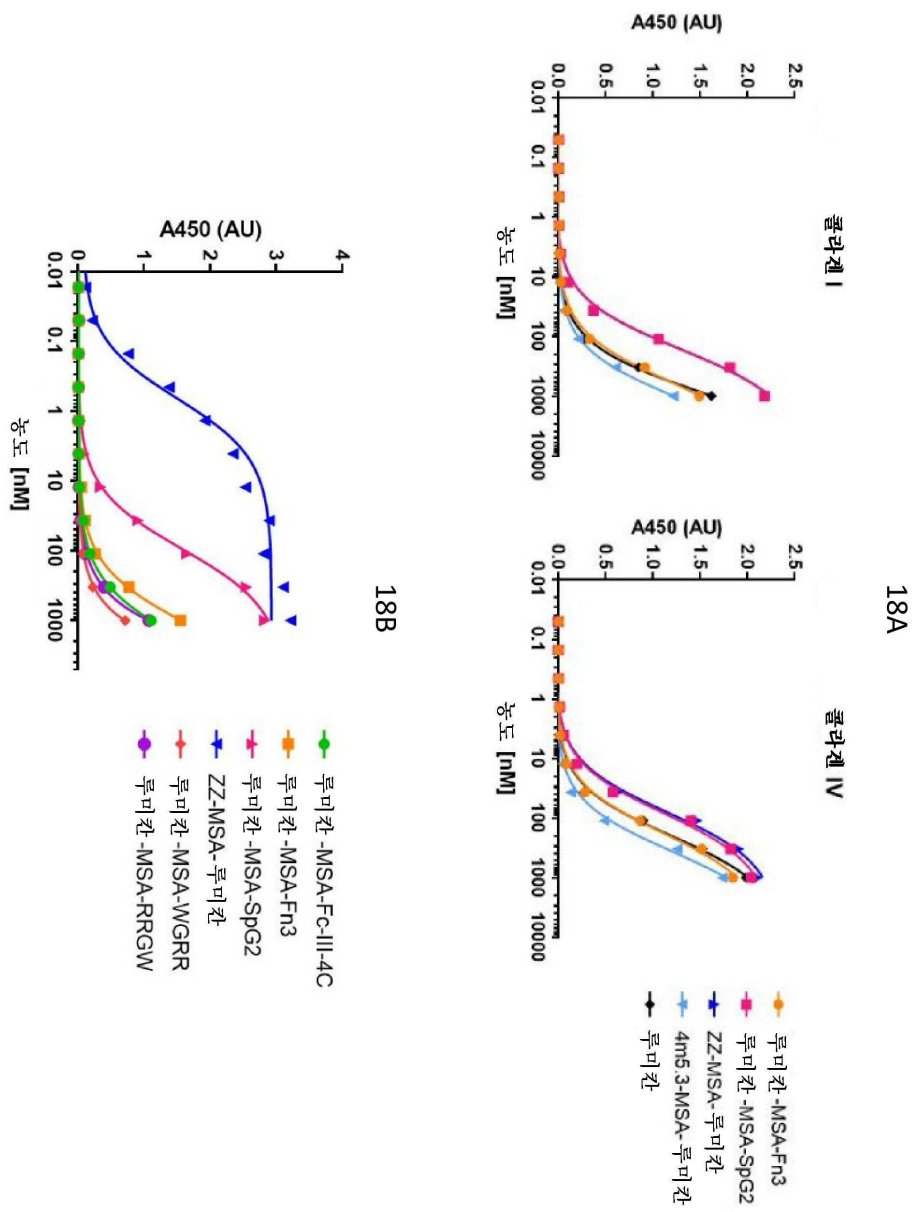
도면16



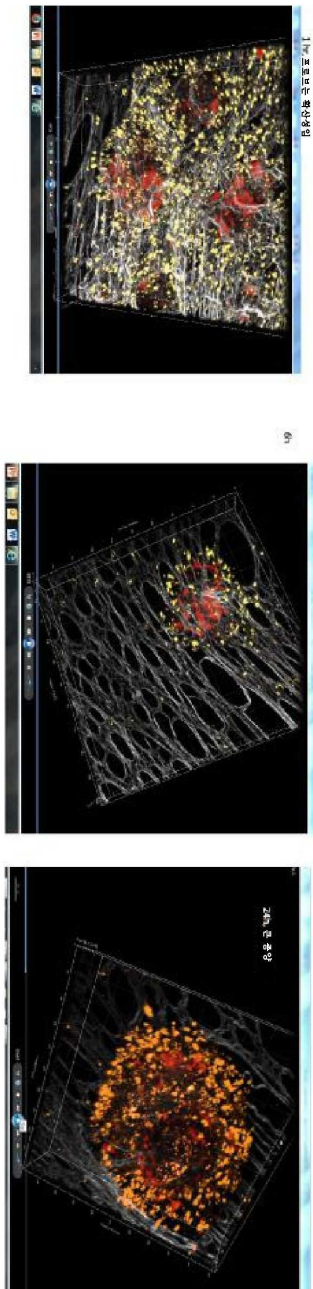
도면17



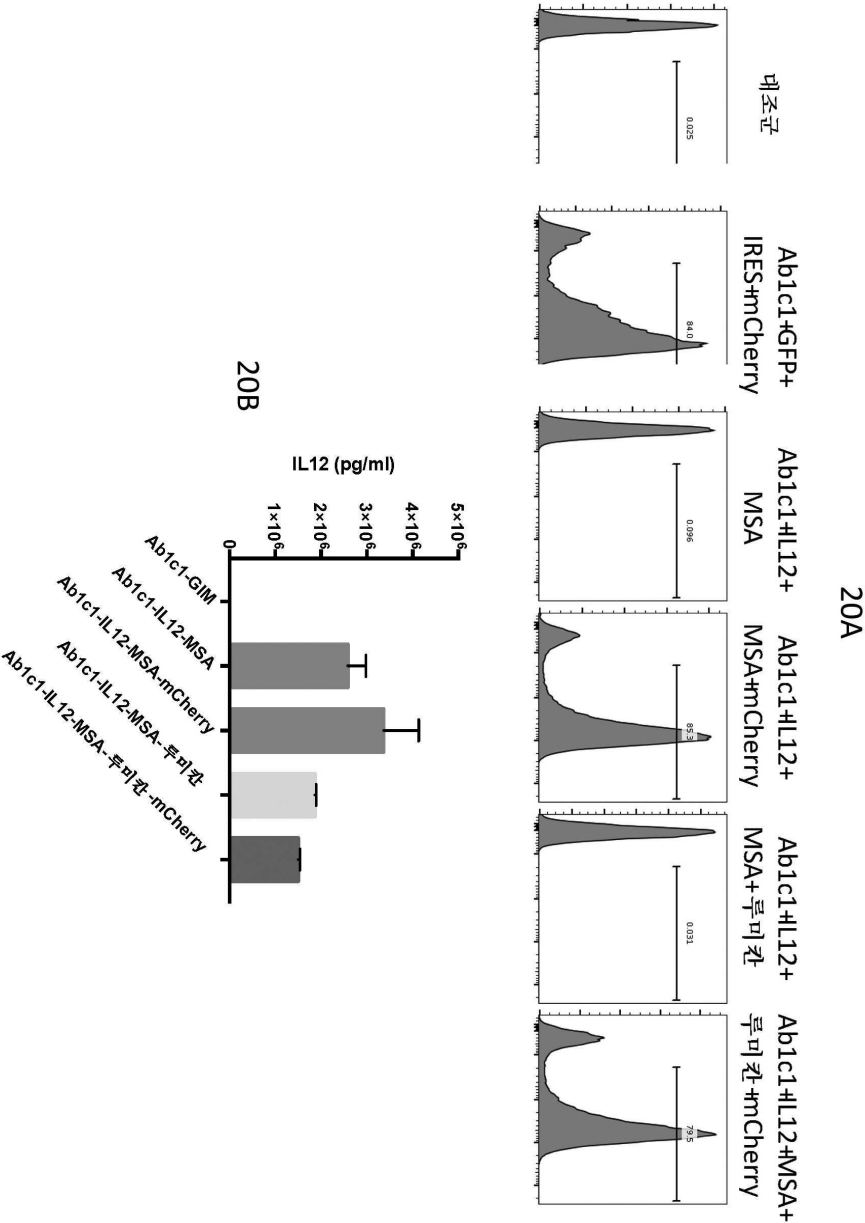
도면18



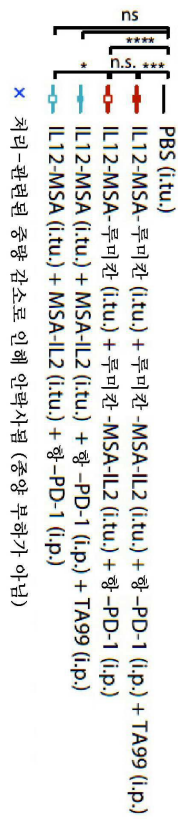
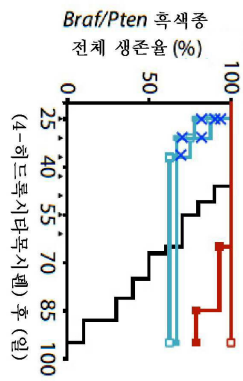
도면19



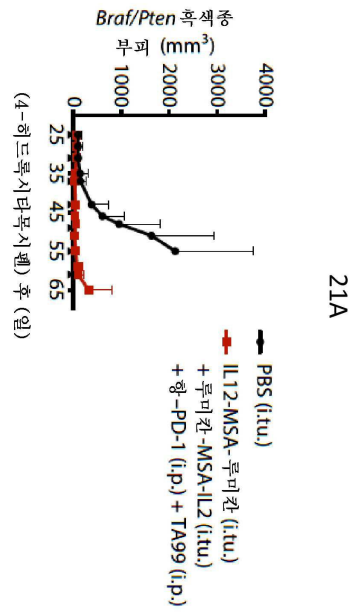
도면20



도면21

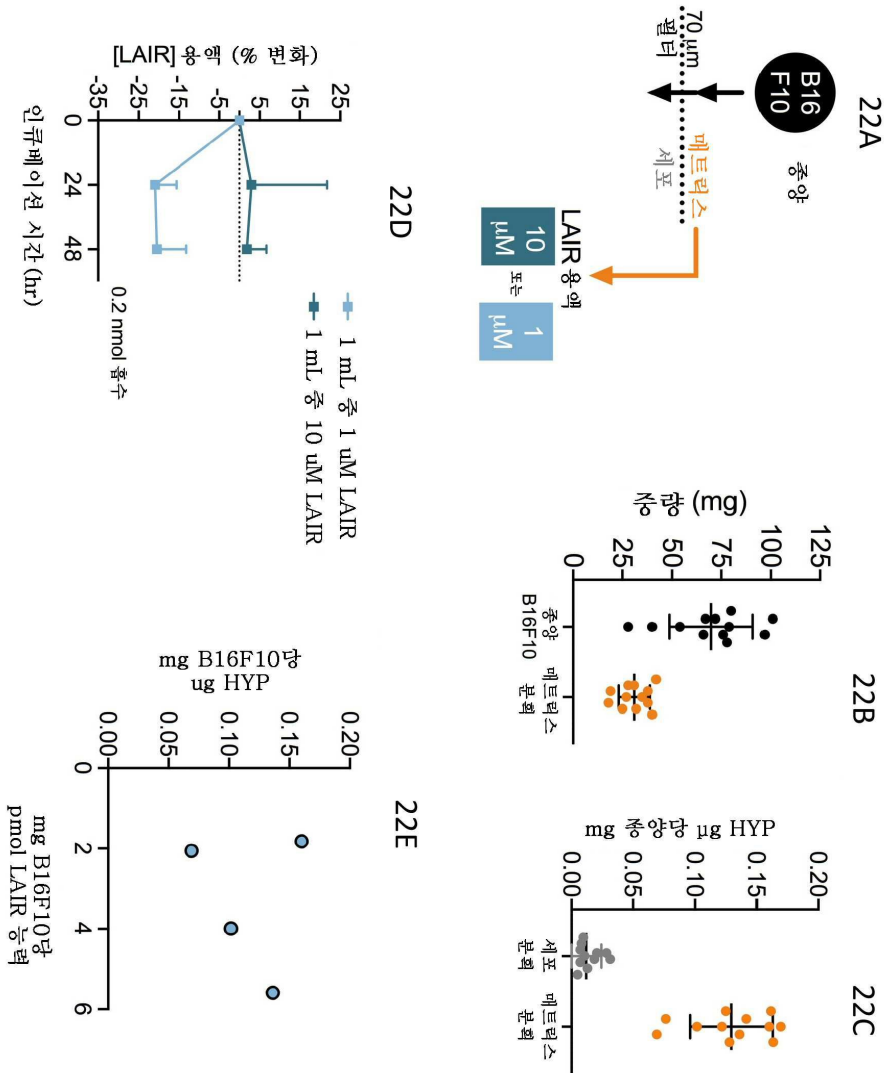


21B

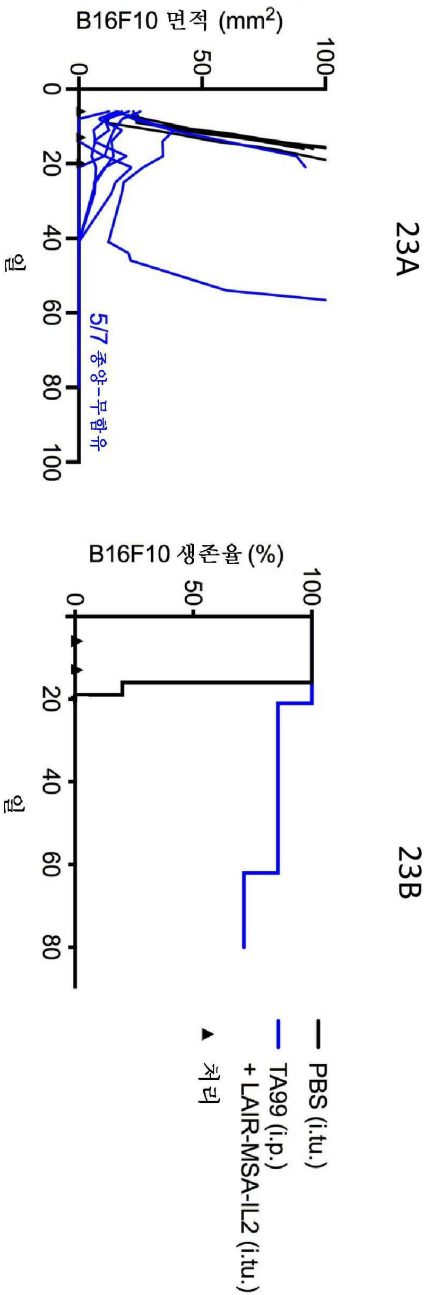


21A

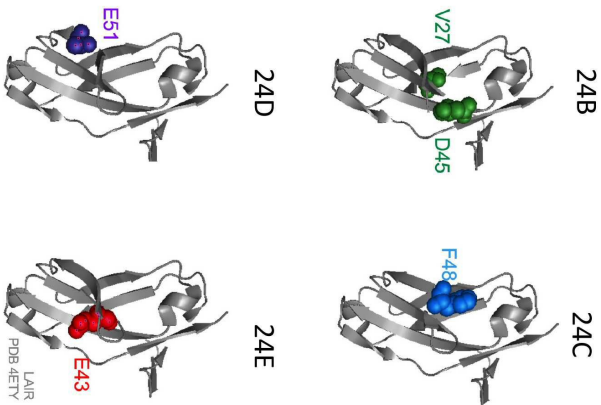
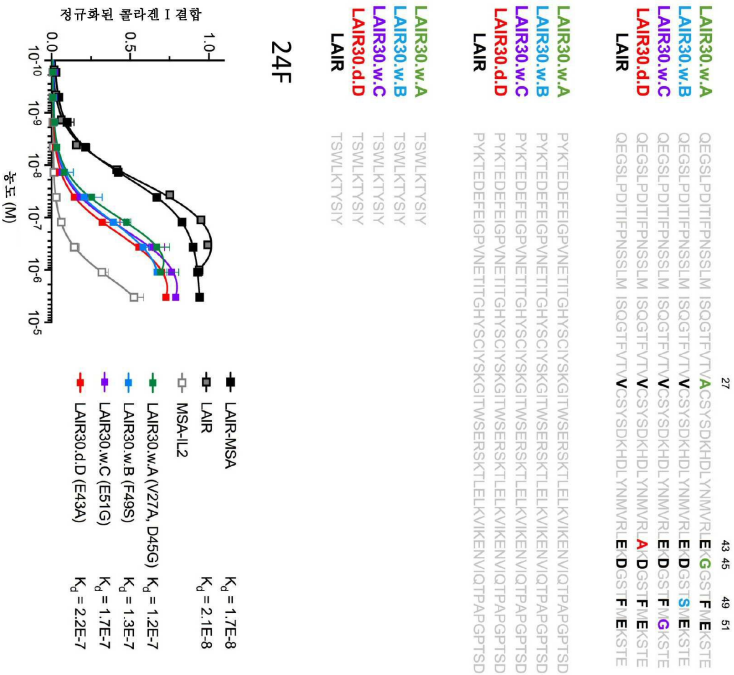
도면22



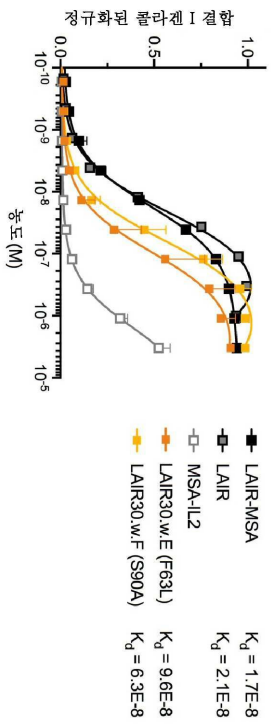
도면23



도면24



도면25



25A

LAIR30.W.E

LAIR30.W.F

LAIR

LAIR30.W.E
LAIR30.W.F

LAIR

LAIR30.W.E
LAIR30.W.F

LAIR

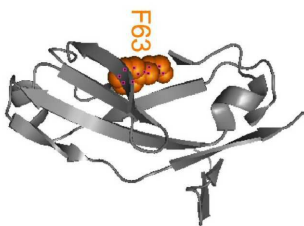
QEGSLPDITTFPNSSLM ISQGFIVTVVCSYSDKHDHLYNNVRLKEDGSTFMMEKSTE
QEGSLPDITTFPNSSLM ISQGFIVTVVCSYSDKHDHLYNNVRLKEDGSTFMMEKSTE
QEGSLPDITTFPNSSLM ISQGFIVTVVCSYSDKHDHLYNNVRLKEDGSTFMMEKSTE
QEGSLPDITTFPNSSLM ISQGFIVTVVCSYSDKHDHLYNNVRLKEDGSTFMMEKSTE

63 80

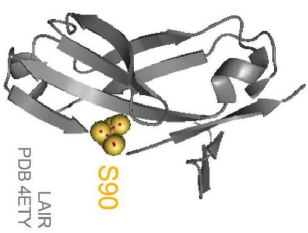
PKYKTEDELEIGPVNETTITGHSYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPGPTSD
PKYKTEDELEIGPVNETTITGHSYSCIYSGKITWSERAKTLELKVIKENVIQTAPGPTSD
PKYKTEDELEIGPVNETTITGHSYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPGPTSD
PKYKTEDELEIGPVNETTITGHSYSCIYSGKITWSERSKTLELKVIKENVIQTAPGPTSD

TSWLKTSYIY
TSWLKTSYIY
TSWLKTSYIY
TSWLKTSYIY

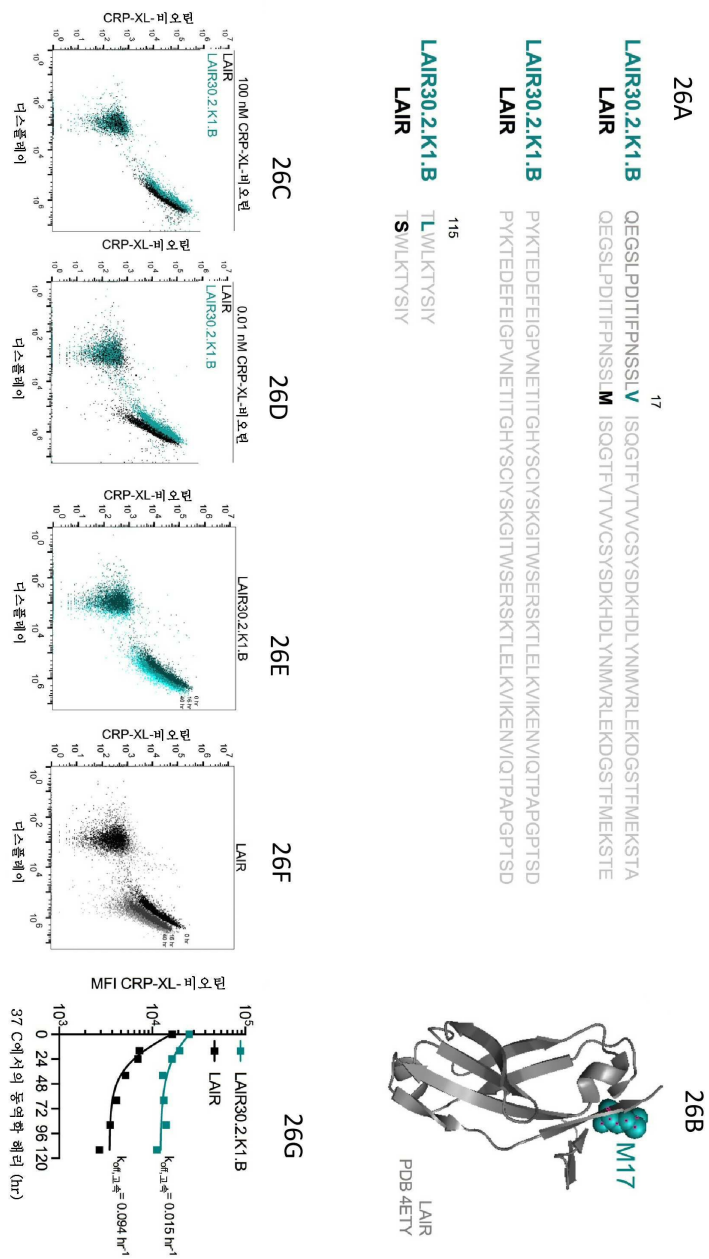
25B



25C



도면26



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
WITTRUP, Karl Dane, et al.

<120> COLLAGEN-LOCALIZED IMMUNOMODULATORY MOLECULES AND METHODS THEREOF

<130> MITN-048PC

<140> PCT/US2019/043805

<141> 2019-07-26

<150> US 62/738,981

<151> 2018-09-28

<160> 212

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2

<400> 1

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 2

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: Wild Type IL12B without signal (IL12B) Amino Acids

<400> 2

```

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

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

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

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

```

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

Cys Ser

305

<210> 3

<211> 197

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wild Type IL12A without signal peptide Amino acids

<400> 3

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

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

 Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
 180 185 190
 Tyr Leu Asn Ala Ser
 195
 <210> 4
 <211> 175
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IL-15Ra
 <400> 4
 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
 Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
 20 25 30

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

 Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 100 105 110
 Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro

115 120 125
 Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
 130 135 140
 Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
 145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr
 165 170 175

<210> 5

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-15

<400> 5

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

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

100 105 110
 Thr Ser

<210> 6

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: TNF-alpha

<400> 6

Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val

1 5 10 15

Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg

20 25 30

Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala

85 90 95

Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys

100 105 110

Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys

115 120 125

Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe

130 135 140

Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu

145 150 155

<210> 7

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic: IFN-gamma

<400> 7

Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn

1 5 10 15

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

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

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

Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly
 130 135

<210> 8

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFN-alpha

<400> 8

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

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

85 90 95
Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110
Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140
Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160
Leu Arg Ser Lys Glu
165

<210

> 9

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-21

<400> 9

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

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

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 10

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-6

<400> 10

Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg Leu Leu Leu

50 55 60

Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Val

100 105 110

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

115 120 125

Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu

130 135 140

Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala

145 150 155 160

Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala

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

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

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

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

Ser Leu Gly Ser Asp Asn Thr Ser Ser His Asn Arg Pro Asp Ala Arg

420 425 430
Asp Pro Arg Ser Pro Tyr Asp Ile Ser Asn Thr Asp Tyr Phe Phe Pro

435 440 445
Arg

<210> 11

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-5

<400> 11

Asp Leu Leu Pro Asp Glu Lys Ile Ser Leu Leu Pro Pro Val Asn Phe

1 5 10 15

Thr Ile Lys Val Thr Gly Leu Ala Gln Val Leu Leu Gln Trp Lys Pro

20 25 30
Asn Pro Asp Gln Glu Gln Arg Asn Val Asn Leu Glu Tyr Gln Val Lys

35 40 45
Ile Asn Ala Pro Lys Glu Asp Asp Tyr Glu Thr Arg Ile Thr Glu Ser

50 55 60
Lys Cys Val Thr Ile Leu His Lys Gly Phe Ser Ala Ser Val Arg Thr

65 70 75 80

Ile Leu Gln Asn Asp His Ser Leu Leu Ala Ser Ser Trp Ala Ser Ala

85 90 95
Glu Leu His Ala Pro Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Ile Val Asn Leu

100 105 110
Thr Cys Thr Thr Asn Thr Thr Glu Asp Asn Tyr Ser Arg Leu Arg Ser

115 120 125
Tyr Gln Val Ser Leu His Cys Thr Trp Leu Val Gly Thr Asp Ala Pro

130 135 140
Glu Asp Thr Gln Tyr Phe Leu Tyr Tyr Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Glu

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

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

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

 340 345 350
 Pro Pro Ile Pro Ala Pro Lys Ser Asn Ile Lys Asp Leu Phe Val Thr
 355 360 365
 Thr Asn Tyr Glu Lys Ala Gly Ser Ser Glu Thr Glu Ile Glu Val Ile
 370 375 380
 Cys Tyr Ile Glu Lys Pro Gly Val Glu Thr Leu Glu Asp Ser Val Phe
 385 390 395 400
 <210> 12

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-8

<400> 12

Ala Val Leu Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys

1 5 10 15

Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val

20 25 30

Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu

35 40 45

Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln

50 55 60

Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser

65 70 75

<210> 13

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-7

<400> 13

Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu

1 5 10 15

Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser

20 25 30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp

35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg

50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu

65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val

85 90 95
Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser

100 105 110
Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu

115 120 125
Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys

130 135 140
Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His

145 150

<210> 14

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-17A

<400> 14

Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys

1 5 10 15

Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn

20 25 30

Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr

35 40 45

Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser

50 55 60

Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp

65 70 75 80

Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile

85 90 95

Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu

100 105 110

Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val

115 120 125

His His Val Ala

130

<210> 15

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-23alpha

<400> 15

Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln Cys Gln Gln

1 5 10 15

Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His Pro Leu Val

20 25 30

Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr Thr Asn Asp

35 40 45

Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln Gly Leu Arg

50 55 60

Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly Leu Ile Phe

65 70 75 80

Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu Pro Ser Leu

85 90 95

Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu Leu Gly Leu

100 105 110

Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr Gln Gln Ile

115 120 125

Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu Leu Arg Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro

165 170

<210> 16

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-18

<400> 16

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys

100 105 110

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

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 17

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-1alpha

<400> 17

Ser Ala Pro Phe Ser Phe Leu Ser Asn Val Lys Tyr Asn Phe Met Arg

1 5 10 15

Ile Ile Lys Tyr Glu Phe Ile Leu Asn Asp Ala Leu Asn Gln Ser Ile

20 25 30

Ile Arg Ala Asn Asp Gln Tyr Leu Thr Ala Ala Ala Leu His Asn Leu

35 40 45

Asp Glu Ala Val Lys Phe Asp Met Gly Ala Tyr Lys Ser Ser Lys Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Ala Gln Asp Glu Asp Gln Pro Val Leu Leu Lys Glu Met Pro

85 90 95

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

100 105 110

Trp Glu Thr His Gly Thr Lys Asn Tyr Phe Thr Ser Val Ala His Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155

<210> 18

<211> 153

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-1beta

<400> 18

Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln

35 40 45

Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu
50 55 60
Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu
65 70 75 80
Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu
85 90 95
Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe
100 105 110
Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu
115 120 125
Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr
130 135 140
Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser
145 150
<210> 19
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-4
<400> 19

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

Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe
 100 105 110

Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys Tyr Ser Lys Cys Ser
 115 120 125

Ser

<210> 20

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-3

<400> 20

Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Pro Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn Cys
 1 5 10 15

Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu
 20 25 30

Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu
 35 40 45

Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala
 50 55 60

Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn
 65 70 75 80

Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro
 85 90 95

Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr
 100 105 110

Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln Thr Thr Leu
 115 120 125

Ser Leu Ala Ile Phe

130

<210> 21

<211> 160

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10

<400> 21

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

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

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

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-13

<400> 22

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

Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val
20 25 30

Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr Gln Arg Met

50 55 60

Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln Phe Ser Ser
65 70 75 80

Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe Val Lys Asp
85 90 95

Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg Phe Asn
100 105 110

<210> 23

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-17a

<400> 23

Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys
1 5 10 15

Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn
20 25 30

Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr
35 40 45

Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser
50 55 60

Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp
65 70 75 80

Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile
85 90 95

Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu
100 105 110

Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val
 115 120 125

His His Val Ala
 130

<210> 24

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-9

<400> 24

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

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

Ile Phe Gln Lys Glu Lys Met Arg Gly Met Arg Gly Lys Ile
 115 120 125

<210> 25

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFN-gamma

<400> 25

Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn
1 5 10 15
Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile
20 25 30
Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln
35 40 45
Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln
50 55 60
Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys
65 70 75 80
Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr
85 90 95
Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
100 105 110
Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys
115 120 125
Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly
130 135
<210> 26
<211> 165
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IFN-alpha
<400> 26
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

<210> 27

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: GM-CSF

<400> 27

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp
35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys

85

90

95

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp

100

105

110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu

115

120

125

<210> 28

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: FLT3L

<400> 28

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1

5

10

15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

20

25

30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

35

40

45

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

50

55

60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65

70

75

80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe

85

90

95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

100

105

110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu

115

120

125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

130

135

140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro Leu

145

150

155

160

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Val Gly Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
165 170 175
Trp Cys Leu His Trp Gln Arg Thr Arg Arg Arg Thr Pro Arg Pro Gly
180 185 190
Glu Gln Val Pro Pro Val Pro Ser Pro Gln Asp Leu Leu Leu Val Glu
195 200 205
His

<210> 29

<211> 178

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G-CSF

<400> 29

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

Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His
 145 150 155 160
 Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala
 165 170 175
 Gln Pro

<210> 30

<211> 180

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LIF

<400> 30

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

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

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

Leu Gly Cys Gln Leu Leu Gly Lys Tyr Lys Gln Ile Ile Ala Val Leu
165 170 175

Ala Gln Ala Phe
180

<210> 31

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: M-CSF

<400> 31

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
1 5 10 15

Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
20 25 30

Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
35 40 45

Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr

50 55 60

Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
65 70 75 80

Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
85 90 95

Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
100 105 110

Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu

115 120 125

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
130 135 140

Glu Cys Ser Ser Gln Asp Val Val Thr Lys Pro Asp Cys Asn Cys Leu
145 150 155 160

Tyr Pro Lys Ala Ile Pro Ser Ser Asp Pro Ala Ser Val Ser Pro His
165 170 175

Gln Pro Leu Ala Pro Ser Met Ala Pro Val Ala Gly Leu Thr Trp Glu

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

245 250 255
 Pro Gly Met Glu Asp Ile Leu Asp Ser Ala Met Gly Thr Asn Trp Val
 260 265 270
 Pro Glu Glu Ala Ser Gly Glu Ala Ser Glu Ile Pro Val Pro Gln Gly
 275 280 285
 Thr Glu Leu Ser Pro Ser Arg Pro Gly Gly Gly Ser Met Gln Thr Glu
 290 295 300
 Pro Ala Arg Pro Ser Asn Phe Leu Ser Ala Ser Ser Pro Leu Pro Ala

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

370 375 380
 Ser Thr Leu Ser Ala Gln Pro Gln Leu Ser Arg Ser His Ser Ser Gly
 385 390 395 400
 Ser Val Leu Pro Leu Gly Glu Leu Glu Gly Arg Arg Ser Thr Arg Asp
 405 410 415
 Arg Arg Ser Pro Ala Glu Pro Glu Gly Gly Pro Ala Ser Glu Gly Ala

420 425 430
Ala Arg Pro Leu Pro Arg Phe Asn Ser Val Pro Leu Thr Asp Thr Gly

435 440 445
His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser Phe Ser Pro Gln Leu Gln Glu Ser

450 455 460
Val Phe His Leu Leu Val Pro Ser Val Ile Leu Val Leu Leu Ala Val

465 470 475 480
Gly Gly Leu Leu Phe Tyr Arg Trp Arg Arg Arg Ser His Gln Glu Pro

485 490 495
Gln Arg Ala Asp Ser Pro Leu Glu Gln Pro Glu Gly Ser Pro Leu Thr

500 505 510
Gln Asp Asp Arg Gln Val Glu Leu Pro Val

515 520

<210> 32

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MIP-2

<400> 32

Ala Pro Leu Ala Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr Leu Gln

1 5 10 15

Gly Ile His Leu Lys Asn Ile Gln Ser Val Lys Val Lys Ser Pro Gly

20 25 30

Pro His Cys Ala Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly Gln

35 40 45

Lys Ala Cys Leu Asn Pro Ala Ser Pro Met Val Lys Lys Ile Ile Glu

50 55 60

Lys Met Leu Lys Asn Gly Lys Ser Asn

65 70

<210> 33

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MIP-1beta

<400> 33

Ala Pro Met Gly Ser Asp Pro Pro Thr Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr

1 5 10 15

Ala Arg Lys Leu Pro Arg Asn Phe Val Val Asp Tyr Tyr Glu Thr Ser

20 25 30

Ser Leu Cys Ser Gln Pro Ala Val Val Phe Gln Thr Lys Arg Ser Lys

35 40 45

Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Ser Trp Val Gln Glu Tyr Val Tyr

50 55 60

Asp Leu Glu Leu Asn

65

<210

> 34

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: KP (aka CXCL1)

<400> 34

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

1 5 10 15

Gly Ile His Pro Lys Asn Ile Gln Ser Val Asn Val Lys Ser Pro Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Met Leu Asn Ser Asp Lys Ser Asn

65 70

<210> 35

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MIG (aka CXCL9)

<400> 35

Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser Cys Ile Ser Thr Asn Gln

1 5 10 15

Gly Thr Ile His Leu Gln Ser Leu Lys Asp Leu Lys Gln Phe Ala Pro

20 25 30

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

35 40 45

Val Gln Thr Cys Leu Asn Pro Asp Ser Ala Asp Val Lys Glu Leu Ile

50 55 60

Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys Lys Lys Gln Lys Asn Gly

65 70 75 80

Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys Val Arg Lys Ser Gln Arg

85 90 95

Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr

100

<210> 36

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IP-10 (CXCL10)

<400> 36

Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys Ile Ser Ile Ser Asn

1 5 10 15

Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu Glu Ile Ile Pro Ala

20 25 30

Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala Thr Met Lys Lys Lys

35 40 45

Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys Ala Ile Lys Asn Leu

50 55 60

Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg Ser Pro

65	70	75
<210>	37	
<211>	76	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic: MCP-1	
<400>	37	

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

1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Ser Val Gln Arg Leu Ala Ser Tyr Arg Arg Ile Thr
20 25 30

Ser Ser Lys Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Ile Val Ala
35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Lys Gln Lys Trp Val Gln Asp Ser Met
50 55 60

Asp His Leu Asp Lys Gln Thr Gln Thr Pro Lys Thr

65 70 75

<210> 38

 $\angle$

211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Eotaxin

<400> 38

Gly Pro Ala Ser Val Pro Thr Thr Cys Cys Phe Asn Leu Ala Asn Arg
1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Cys Pro Gln Lys Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Leu Ala Lys Asp

35 40 45

Ile Cys Ala Asp Pro Lys Lys Lys Trp Val Gln Asp Ser Met Lys Tyr

50 55 60

Leu Asp Gln Lys Ser Pro Thr Pro Lys Pro

65	70															
<210>	39															
<211>	68															
<212>	PRT															
<213>	Artificial Sequence															
<220><223>	Synthetic: RANTES															
<400>	39															
Ser	Pro	Tyr	Ser	Ser	Asp	Thr	Thr	Pro	Cys	Cys	Phe	Ala	Tyr	Ile	Ala	
1				5					10					15		
Arg	Pro	Leu	Pro	Arg	Ala	His	Ile	Lys	Glu	Tyr	Phe	Tyr	Thr	Ser	Gly	
				20					25					30		
Lys	Cys	Ser	Asn	Pro	Ala	Val	Val	Phe	Val	Thr	Arg	Lys	Asn	Arg	Gln	
			35					40					45			
Val	Cys	Ala	Asn	Pro	Glu	Lys	Lys	Trp	Val	Arg	Glu	Tyr	Ile	Asn	Ser	
			50					55					60			
Leu	Glu	Met	Ser													
65																
<210>	40															
<211>	78															
<212>	PRT															
<213>	Artificial Sequence															
<220><223>	Synthetic: LIX															
<400>	40															
Ala	Gly	Pro	Ala	Ala	Ala	Val	Leu	Arg	Glu	Leu	Arg	Cys	Val	Cys	Leu	
1				5					10					15		
Gln	Thr	Thr	Gln	Gly	Val	His	Pro	Lys	Met	Ile	Ser	Asn	Leu	Gln	Val	
			20						25					30		
Phe	Ala	Ile	Gly	Pro	Gln	Cys	Ser	Lys	Val	Glu	Val	Val	Ala	Ser	Leu	
			35						40					45		
Lys	Asn	Gly	Lys	Glu	Ile	Cys	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Pro	Phe	Leu	Lys	
			50						55					60		
Lys	Val	Ile	Gln	Lys	Ile	Leu	Asp	Gly	Gly	Asn	Lys	Glu	Asn			

65

70

75

<210> 41

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MIP-1alpha

<400> 41

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

1 5 10 15

Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile Ala Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser

20 25 30

Gln Cys Ser Lys Pro Gly Val Ile Phe Leu Thr Lys Arg Ser Arg Gln

35 40 45

Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp

50 55 60

Leu Glu Leu Ser Ala

65

<210> 42

<211> 749

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(749)

<223> Human serum albumin (amino acid sequence)

<400> 42

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

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His

20 25 30

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile

35 40 45

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys

50 55 60
 Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
 65 70 75 80
 Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys

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

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

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

 275 280 285
 Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
 290 295 300

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
305 310 315 320
Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
325 330 335
Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
340 345 350
Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
355 360 365
Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
370 375 380
Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
385 390 395 400
Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
405 410 415
Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
420 425 430
Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
435 440 445
Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
450 455 460
Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
465 470 475 480
Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
485 490 495
Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
500 505 510
Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
515 520 525
Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
530 535 540
Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro

545 550 555 560
 Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
 565 570 575
 Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
 580 585 590
 Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

 595 600 605
 Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
 610 615 620
 Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
 625 630 635 640
 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
 645 650 655
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

 660 665 670
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
 675 680 685
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
 690 695 700
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
 705 710 715 720
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

 725 730 735
 Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser

 740 745

<210> 43

<211> 726

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(726)

<223> Mature HSA (amino acid sequence)

<400> 43

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

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

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

 595 600 605
 Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
 610 615 620
 Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
 625 630 635 640
 Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
 645 650 655
 Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg

 660 665 670
 Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
 675 680 685
 Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
 690 695 700
 Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr
 705 710 715 720
 Leu Thr Gly Gly Gly Ser
 725

<210> 44

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: PD-1

<400> 44

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu

50 55 60

Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala

65 70 75 80

Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val

85 90 95

Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser

180 185 190

Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu

195 200 205

Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu
210 215 220

Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys
225 230 235 240

Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met

245 250 255

Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser
260 265 270

Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

<210> 45
<211> 290
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: PD-L-1
<400> 45

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr

290

<210> 46

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CTLA-4

<400> 46

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro

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

<210> 47

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAG3

<400> 47

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

245 250 255
 Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
 260 265 270
 Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
 275 280 285
 Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
 290 295 300
 Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu

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

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

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

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu

515 520 525

<210> 48

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: TIM3

<400> 48

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu

35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly

50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser

65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val

115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe

130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala

145 150 155 160

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

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

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

Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
 290 295 300

<210> 49

<211> 532

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: B7-H3

<400> 49

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

35 40 45
 Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Gln Leu Asn Leu
 50 55 60
 Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala Glu

65	70							75							80				
Gly	Gln	Asp	Gln	Gly	Ser	Ala	Tyr	Ala	Asn	Arg	Thr	Ala	Leu	Phe	Pro				
85					90					95									
Asp	Leu	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Ala	Ser	Leu	Arg	Leu	Gln	Arg	Val	Arg				
100					105					110									
Val	Ala	Asp	Glu	Gly	Ser	Phe	Cys	Phe	Val	Ser	Ile	Arg	Asp	Phe	Gly				
115					120					125									
Ser	Ala	Ala	Val	Ser	Leu	Gln	Val	Ala	Ala	Pro	Tyr	Ser	Lys	Pro	Ser				
130					135					140									
Met	Thr	Leu	Glu	Pro	Asn	Lys	Asp	Leu	Arg	Pro	Gly	Asp	Thr	Val	Thr				
145					150					155					160				
Ile	Thr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Gln	Gly	Tyr	Pro	Glu	Ala	Glu	Val	Phe	Trp				
165					170					175									
Gln	Asp	Gly	Gln	Gly	Val	Pro	Leu	Thr	Gly	Asn	Val	Thr	Thr	Ser	Gln				
180					185					190									
Met	Ala	Asn	Glu	Gln	Gly	Leu	Phe	Asp	Val	His	Ser	Ile	Leu	Arg	Val				
195					200					205									
Val	Leu	Gly	Ala	Asn	Gly	Thr	Tyr	Ser	Cys	Leu	Val	Arg	Asn	Pro	Val				
210					215					220									
Leu	Gln	Gln	Asp	Ala	His	Ser	Ser	Val	Thr	Ile	Thr	Pro	Gln	Arg	Ser				
225					230					235					240				
Pro	Thr	Gly	Ala	Val	Glu	Val	Gln	Val	Pro	Glu	Asp	Pro	Val	Val	Ala				
245					250					255									
Leu	Val	Gly	Thr	Asp	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Ser	Phe	Ser	Pro	Glu	Pro				
260					265					270									
Gly	Phe	Ser	Leu	Ala	Gln	Leu	Asn	Leu	Ile	Trp	Gln	Leu	Thr	Asp	Thr				
275					280					285									
Lys	Gln	Leu	Val	His	Ser	Phe	Thr	Glu	Gly	Arg	Asp	Gln	Gly	Ser	Ala				
290					295					300									
Tyr	Ala	Asn	Arg	Thr	Ala	Leu	Phe	Pro	Asp	Leu	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn				
305					310					315					320				

Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe
325 330 335

Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu
340 345 350

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

Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr
370 375 380

Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val
385 390 395 400

Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly
405 410 415

Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly
420 425 430

Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His
435 440 445

Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro Glu Ala
450 455 460

Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu Leu Val
465 470 475 480

Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys Glu Glu
485 490 495

Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly Ser Lys
500 505 510

Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp Asp Gly
515 520 525

Gln Glu Ile Ala
530

<210> 50

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: B7-H4

<400> 50

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile

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

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

130 135 140
Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser
145 150 155 160
Pro Tyr Leu Met Leu Lys
165

<210> 51

<211> 177

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: TNF-alpha extracellular domain

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp

35 40 45

Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg

50 55 60

Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu

85 90 95

Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn

100 105 110

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

115 120 125

Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe

130 135 140

Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp

145 150 155 160

Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala

165 170 175

Leu

<210> 52

<211> 182

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LIGHT extracellular domain

<400> 52

Leu Gln Leu His Trp Arg Leu Gly Glu Met Val Thr Arg Leu Pro Asp

1 5 10 15

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

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

Leu Gly Gly Val Val His Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val Arg
 145 150 155 160
 Val Leu Asp Glu Arg Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr
 165 170 175
 Phe Gly Ala Phe Met Val
 180

<210> 53

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LT-alpha extracellular domain

<400> 53

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

1 5 10 15
 His Pro Lys Met His Leu Ala His Ser Thr Leu Lys Pro Ala Ala His
 20 25 30

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

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

 130 135 140
 Asp Gln Leu Ser Thr His Thr Asp Gly Ile Pro His Leu Val Leu Ser
 145 150 155 160
 Pro Ser Thr Val Phe Phe Gly Ala Phe Ala Leu
 165 170
 <210> 54
 <211> 196
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: LT-beta extracellular domain
 <400> 54
 Gln Asp Gln Gly Gly Leu Val Thr Glu Thr Ala Asp Pro Gly Ala Gln
 1 5 10 15

 Ala Gln Gln Gly Leu Gly Phe Gln Lys Leu Pro Glu Glu Glu Pro Glu
 20 25 30
 Thr Asp Leu Ser Pro Gly Leu Pro Ala Ala His Leu Ile Gly Ala Pro
 35 40 45
 Leu Lys Gly Gln Gly Leu Gly Trp Glu Thr Thr Lys Glu Gln Ala Phe
 50 55 60

Leu Thr Ser Gly Thr Gln Phe Ser Asp Ala Glu Gly Leu Ala Leu Pro
65 70 75 80

Gln Asp Gly Leu Tyr Tyr Leu Tyr Cys Leu Val Gly Tyr Arg Gly Arg
85 90 95

Ala Pro Pro Gly Gly Gly Asp Pro Gln Gly Arg Ser Val Thr Leu Arg
100 105 110

Ser Ser Leu Tyr Arg Ala Gly Gly Ala Tyr Gly Pro Gly Thr Pro Glu
115 120 125

Leu Leu Leu Glu Gly Ala Glu Thr Val Thr Pro Val Leu Asp Pro Ala
130 135 140

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

Gly Leu Val Gln Leu Arg Arg Gly Glu Arg Val Tyr Val Asn Ile Ser
165 170 175

His Pro Asp Met Val Asp Phe Ala Arg Gly Lys Thr Phe Phe Gly Ala
180 185 190

Val Met Val Gly
195

<210> 55

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: BTLA extracellular domain

<400> 55

Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His
1 5 10 15

Ser Ile Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr
20 25 30

Cys Ala Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr
35 40 45

Cys Val Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn

50

55

60

Ile Ser Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn

65

70

75

80

Gly Ser Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser

85

90

95

His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg

100

105

110

Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg

115

120

125

<210> 56

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD160 extracellular domain

<400> 56

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

1

5

10

15

Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val

20

25

30

Phe Leu Cys Lys Asp Arg Ser Gly Asp Cys Ser Pro Glu Thr Ser Leu

35

40

45

Lys Gln Leu Arg Leu Lys Arg Asp Pro Gly Ile Asp Gly Val Gly Glu

50

55

60

Ile Ser Ser Gln Leu Met Phe Thr Ile Ser Gln Val Thr Pro Leu His

65

70

75

80

Ser Gly Thr Tyr Gln Cys Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg

85

90

95

Leu Gln Gly His Phe Phe Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr

100

105

110

Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn

115

120

125

Glu Gly Thr Leu Ser

130

<210> 57

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD40L extracellular domain

<400> 57

Met Gln Lys Gly Asp Gln Asn Pro Gln Ile Ala Ala His Val Ile Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Thr Met Ser Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln

35 40 45

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

50 55 60

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser

65 70 75 80

Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala

85 90 95

Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His

100 105 110

Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Pro Gly Ala Ser Val Phe Val Asn

115 120 125

Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe

130 135 140

Gly Leu Leu Lys Leu

145

<210> 58

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic: FasL extracellular domain

<400> 58

Gln Ile Gly His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu Arg Lys

1 5 10 15

Val Ala His Leu Thr Gly Lys Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu Glu

20 25 30

Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr Lys

35 40 45

Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser

50 55 60

Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu Ser His

65 70 75 80

Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met Met

85 90 95

Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala Arg

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser Gln

130 135 140

Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu

145 150

<210> 59

<211> 577

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD30L extracellular domain

<400> 59

Phe Pro Gln Asp Arg Pro Phe Glu Asp Thr Cys His Gly Asn Pro Ser

1 5 10 15

His Tyr Tyr Asp Lys Ala Val Arg Arg Cys Cys Tyr Arg Cys Pro Met

20 25 30

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

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

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

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

 Thr Ser Ala Thr Asn Ser Cys Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro Ile Cys

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

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

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

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

Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr Pro Glu
530 535 540
Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met Leu Ser
545 550 555 560
Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala Ser Gly
565 570 575
Lys

<210> 60

<211> 205

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4-1BBL extracellular domain

<400> 60

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

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

Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
130 135 140

Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
 145 150 155 160
 Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 165 170 175
 Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr
 180 185 190

Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 195 200 205

<210> 61

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD27L extracellular domain

<400> 61

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

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

 100 105 110
 Ser Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His Leu Pro Tyr
 115 120 125
 Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met Gln Thr Leu
 130 135 140

Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr His Trp Pro
 145 150 155 160
 Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg

165 170

<210> 62

<211> 186

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40L extracellular domain

<400> 62

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

35 40 45

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

100 105 110

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

165 170 175
 Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala
 180 185
 <210> 63
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: TWEAK extracellular domain
 <400> 63
 Ser Ala Pro Lys Gly Arg Lys Thr Arg Ala Arg Arg Ala Ile Ala Ala
 1 5 10 15
 His Tyr Glu Val His Pro Arg Pro Gly Gln Asp Gly Ala Gln Ala Gly
 20 25 30

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

 Arg Cys Leu Glu Glu Phe Ser Ala Thr Ala Ala Ser Ser Leu Gly Pro
 100 105 110
 Gln Leu Arg Leu Cys Gln Val Ser Gly Leu Leu Ala Leu Arg Pro Gly
 115 120 125
 Ser Ser Leu Arg Ile Arg Thr Leu Pro Trp Ala His Leu Lys Ala Ala
 130 135 140
 Pro Phe Leu Thr Tyr Phe Gly Leu Phe Gln Val His
 145 150 155
 <210> 64
 <
 211> 146
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: APRIL extracellular domain

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln

50 55 60

Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg

65 70 75 80

Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met

85 90 95

Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Leu

145

<210> 65

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: BAFF extracellular domain

<400> 65

Ala Val Gln Gly Pro Glu Glu Thr Val Thr Gln Asp Cys Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ile Ala Asp Ser Glu Thr Pro Thr Ile Gln Lys Gly Ser Tyr Thr Phe

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

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

Phe Phe Gly Ala Leu Lys Leu Leu
145 150

<210> 66

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RANKL extracellular domain

<400> 66

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

35 40 45
Arg Arg Ile Lys Gln Ala Phe Gln Gly Ala Val Gln Lys Glu Leu Gln
50 55 60
His Ile Val Gly Ser Gln His Ile Arg Ala Glu Lys Ala Met Val Asp

65 70 75 80
 Gly Ser Trp Leu Asp Leu Ala Lys Arg Ser Lys Leu Glu Ala Gln Pro
 85 90 95
 Phe Ala His Leu Thr Ile Asn Ala Thr Asp Ile Pro Ser Gly Ser His

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

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

 225 230 235 240
 Gly Ala Phe Lys Val Arg Asp Ile Asp
 245
 <210> 67
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: TRAIL extracellular domain
 <400> 67
 Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys Tyr Ser Lys Ser Gly Ile
 1 5 10 15
 Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr Trp Asp Pro Asn Asp Glu

20 25 30

Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val Lys Trp Gln Leu Arg Gln

35 40 45

Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser Glu Glu Thr Ile Ser Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn

85 90 95

Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys

100 105 110

Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn

115 120 125

Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr

130 135 140

Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu

145 150 155 160

Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr

165 170 175

Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys

180 185 190

Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly

195 200 205

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

210 215 220

Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe

225 230 235 240

Leu Val Gly

<210> 68

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: EDA1 extracellular domain

<400> 68

Glu Leu Arg Ser Glu Leu Arg Arg Glu Arg Gly Ala Glu Ser Arg Leu

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Thr Pro Gly Thr Ser Gly Thr Leu Ser Ser Leu Gly

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Gln Gln Pro Leu Glu Pro Gly Glu Ala Ala Leu His Ser Asp

50 55 60

Ser Gln Asp Gly His Gln Met Ala Leu Leu Asn Phe Phe Phe Pro Asp

65 70 75 80

Glu Lys Pro Tyr Ser Glu Glu Glu Ser Arg Arg Val Arg Arg Asn Lys

85 90 95

Arg Ser Lys Ser Asn Glu Gly Ala Asp Gly Pro Val Lys Asn Lys Lys

100 105 110

Lys Gly Lys Lys Ala Gly Pro Pro Gly Pro Asn Gly Pro Pro Gly Pro

115 120 125

Pro Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Ile Pro Gly Ile Pro

130 135 140

Gly Ile Pro Gly Thr Thr Val Met Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro

145 150 155 160

Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Pro Ser Gly Ala Ala

165 170 175

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

180 185 190

Gly Gln Gly Ser Ala Ile Gln Val Lys Asn Asp Leu Ser Gly Gly Val

195 200 205

Leu Asn Asp Trp Ser Arg Ile Thr Met Asn Pro Lys Val Phe Lys Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Tyr Ser Gln Val Glu Val Tyr Tyr Ile Asn Phe Thr Asp Phe Ala

245 250 255

Ser Tyr Glu Val Val Val Asp Glu Lys Pro Phe Leu Gln Cys Thr Arg

260 265 270

Ser Ile Glu Thr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Thr Cys Tyr Thr Ala Gly

275 280 285

Val Cys Leu Leu Lys Ala Arg Gln Lys Ile Ala Val Lys Met Val His

290 295 300

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

305 310 315 320

Ile Arg Leu Gly Glu Ala Pro Ala Ser

325

<210> 69

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: EDA2 extracellular domain

<400> 69

Glu Leu Arg Ser Glu Leu Arg Arg Glu Arg Gly Ala Glu Ser Arg Leu

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Thr Pro Gly Thr Ser Gly Thr Leu Ser Ser Leu Gly

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Gln Gln Pro Leu Glu Pro Gly Glu Ala Ala Leu His Ser Asp

50 55 60

Ser Gln Asp Gly His Gln Gly His Gln

65 70

<210> 70

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: GITRL extracellular domain

<400> 70

Gln Leu Glu Thr Ala Lys Glu Pro Cys Met Ala Lys Phe Gly Pro Leu

1 5 10 15

Pro Ser Lys Trp Gln Met Ala Ser Ser Glu Pro Pro Cys Val Asn Lys

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Gln Val Ala Pro Asn Ala Asn Tyr Asn Asp Val Ala Pro Phe

50 55 60

Glu Val Arg Leu Tyr Lys Asn Lys Asp Met Ile Gln Thr Leu Thr Asn

65 70 75 80

Lys Ser Lys Ile Gln Asn Val Gly Gly Thr Tyr Glu Leu His Val Gly

85 90 95

Asp Thr Ile Asp Leu Ile Phe Asn Ser Glu His Gln Val Leu Lys Asn

100 105 110

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

115 120 125

<210> 71

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD80 (B7-1) extracellular domain

<400> 71

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

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

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

<210> 72

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD86 (B7-2) extracellular domain

<400> 72

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

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

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

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

 Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220
 <210> 73
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: ICOSLG extracellular domain
 <400> 73
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

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

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

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

 Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
 Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 225 230 235
 <210> 74
 <211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MICA extracellular domain

<400> 74

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly

1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro

20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln

35 40 45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg

50 55 60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile

65 70 75 80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys

85 90 95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr

100 105 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr

115 120 125

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

130 135 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met

145 150 155 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val

165 170 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu

180 185 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr

195 200 205

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

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

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp

275 280
<210> 75
<211> 287
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: MICB extracellular domain
<400> 75

Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Met Val Leu Ser Gln Asp
1 5 10 15
Glu Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu Gly His Leu Asp Gly Gln
20 25 30
Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg Arg Ala Lys Pro Gln Gly

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

100 105 110
Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Gln Glu Ser
115 120 125
Thr Val Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Thr

130 135 140
 Asn Phe Trp Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr Arg Ala
 145 150 155 160
 Met Gln Ala Asp Cys Leu Gln Lys Leu Gln Arg Tyr Leu Lys Ser Gly

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

 225 230 235 240
 Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Arg Gln Gly Glu Glu Gln
 245 250 255
 Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Gly Thr His Pro
 260 265 270
 Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser Gln Arg Thr Asp
 275 280 285
 <210> 76
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic: ULBP1 extracellular domain
 <400> 76
 Gly Trp Val Asp Thr His Cys Leu Cys Tyr Asp Phe Ile Ile Thr Pro
 1 5 10 15
 Lys Ser Arg Pro Glu Pro Gln Trp Cys Glu Val Gln Gly Leu Val Asp
 20 25 30
 Glu Arg Pro Phe Leu His Tyr Asp Cys Val Asn His Lys Ala Lys Ala
 35 40 45

Phe Ala Ser Leu Gly Lys Lys Val Asn Val Thr Lys Thr Trp Glu Glu

50 55 60

Gln Thr Glu Thr Leu Arg Asp Val Val Asp Phe Leu Lys Gly Gln Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu His Glu Ala His Gly His Gly Arg Gly

100 105 110

Ser Trp Gln Phe Leu Phe Asn Gly Gln Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser

115 120 125

Asn Asn Arg Lys Trp Thr Ala Leu His Pro Gly Ala Lys Lys Met Thr

130 135 140

Glu Lys Trp Glu Lys Asn Arg Asp Val Thr Met Phe Phe Gln Lys Ile

145 150 155 160

Ser Leu Gly Asp Cys Lys Met Trp Leu Glu Glu Phe Leu Met Tyr Trp

165 170 175

Glu Gln Met Leu Asp Pro Thr Lys Pro Pro Ser Leu Ala Pro Gly

180 185 190

<210> 77

<211> 191

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ULBP2 extracellular domain

<400> 77

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

1 5 10 15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp

20 25 30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro

35 40 45

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

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

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

165 170 175
 Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ser
 180 185 190

<210> 78

<211> 188

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ULBP3 extracellular domain

<400> 78

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

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

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

Met Ser Cys Glu Cys Glu Ala Asp Gly Tyr Ile Arg Gly Ser Trp Gln

100 105 110

Phe Ser Phe Asp Gly Arg Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser Asn Asn Arg

115 120 125

Lys Trp Thr Val Val His Ala Gly Ala Arg Arg Met Lys Glu Lys Trp

130 135 140

Glu Lys Asp Ser Gly Leu Thr Thr Phe Phe Lys Met Val Ser Met Arg

145 150 155 160

Asp Cys Lys Ser Trp Leu Arg Asp Phe Leu Met His Arg Lys Lys Arg

Leu Glu Pro Thr Ala Pro Pro Thr Met Ala Pro Gly

180 185

<210> 79

<211> 195

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ULBP4 extracellular domain

<400> 79

His Ser Leu Cys Phe Asn Phe Thr Ile Lys Ser Leu Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Trp Cys Glu Ala Gln Val Phe Leu Asn Lys Asn Leu Phe Leu

20 25 30

Gln Tyr Asn Ser Asp Asn Asn Met Val Lys Pro Leu Gly Leu Leu Gly

35 40 45

Lys Lys Val Tyr Ala Thr Ser Thr Trp Gly Glu Leu Thr Gln Thr Leu

50 55 60

Gly Glu Val Gly Arg Asp Leu Arg Met Leu Leu Cys Asp Ile Lys Pro
65 70 75 80

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

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

Leu Pro Asp
195

<210> 80

<211> 193

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ULBP5, isoform 1 extracellular domain

<400> 80

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

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

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

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

Gly

<210> 81

<211> 188

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ULBP5, isoform 2 extracellular domain

<400> 81

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

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
50 55 60
Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Ile Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Leu Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

Glu Asn Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
130 135 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Asp Met Thr Met Ser Phe His Tyr Ile
145 150 155 160

Ser Met Gly Asp Cys Thr Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
165 170 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Gly Thr Val
180 185

<210> 82
<211> 193
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ULBP6 extracellular domain
<400> 82

Arg Arg Asp Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1 5 10 15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
20 25 30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
35 40 45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Met Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly

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

165 170 175
Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ser Ser
180 185 190
Gly

<210> 83

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: SLAMF1 extracellular domain

<400> 83

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

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

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

145 150 155 160
 Gly Thr His Pro Leu Asn Pro Ala Asn Ser Ser His Leu Leu Ser Leu
 165 170 175
 Thr Leu Gly Pro Gln His Ala Asp Asn Ile Tyr Ile Cys Thr Val Ser
 180 185 190
 Asn Pro Ile Ser Asn Asn Ser Gln Thr Phe Ser Pro Trp Pro Gly Cys
 195 200 205
 Arg Thr Asp Pro Ser Glu Thr Lys Pro
 210 215

<210> 84

<211> 194

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: SLAMF2 extracellular domain

<400> 84

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

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

65 70 75 80
Tyr Ile Met Arg Val Leu Lys Lys Thr Gly Asn Glu Gln Glu Trp Lys
 85 90 95
Ile Lys Leu Gln Val Leu Asp Pro Val Pro Lys Pro Val Ile Lys Ile
 100 105 110

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

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

<210> 85

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: SLAMF3 extracellular domain

<400> 85

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

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

65				70				75				80			
Ser	Tyr	Lys	Ala	Gln	Ile	Asn	Gln	Arg	Asn	Phe	Glu	Val	Thr	Thr	Glu
85				90				95							
Glu	Glu	Phe	Thr	Leu	Phe	Val	Tyr	Glu	Gln	Leu	Gln	Glu	Pro	Gln	Val
100				105				110							
Thr	Met	Lys	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Phe	Ser	Cys	Asn	Ile	Thr
115				120				125							
Leu	Met	Cys	Ser	Val	Lys	Gly	Ala	Glu	Lys	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser	Trp
130				135				140							
Thr	Pro	Arg	Glu	Pro	His	Ala	Ser	Glu	Ser	Asn	Gly	Gly	Ser	Ile	Leu
145				150				155				160			
Thr	Val	Ser	Arg	Thr	Pro	Cys	Asp	Pro	Asp	Leu	Pro	Tyr	Ile	Cys	Thr
165				170				175							
Ala	Gln	Asn	Pro	Val	Ser	Gln	Arg	Ser	Ser	Leu	Pro	Val	His	Val	Gly
180				185				190							
Gln	Phe	Cys	Thr	Asp	Pro	Gly	Ala	Ser	Arg	Gly	Gly	Thr	Thr	Gly	Glu
195				200				205							
Thr	Val	Val	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu
210				215				220							
Pro	Ala	Cys	Arg	Asp	Thr	Glu	Lys	Val	Val	Trp	Leu	Phe	Asn	Thr	Ser
225				230				235				240			
Ile	Ile	Ser	Lys	Glu	Arg	Glu	Glu	Ala	Ala	Thr	Ala	Asp	Pro	Leu	Ile
245				250				255							
Lys	Ser	Arg	Asp	Pro	Tyr	Lys	Asn	Arg	Val	Trp	Val	Ser	Ser	Gln	Asp
260				265				270							
Cys	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Gln	Leu	Lys	Ile	Glu	Asp	Ala	Gly	Pro	Tyr
275				280				285							
His	Ala	Tyr	Val	Cys	Ser	Glu	Ala	Ser	Ser	Val	Thr	Ser	Met	Thr	His
290				295				300							
Val	Thr	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Arg	Leu	Arg	Lys	Pro	Lys	Ile	Thr	Trp
305				310				315				320			

Ser Leu Arg His Ser Glu Asp Gly Ile Cys Arg Ile Ser Leu Thr Cys
325 330 335
Ser Val Glu Asp Gly Gly Asn Thr Val Met Tyr Thr Trp Thr Pro Leu
340 345 350
Gln Lys Glu Ala Val Val Ser Gln Gly Glu Ser His Leu Asn Val Ser
355 360 365
Trp Arg Ser Ser Glu Asn His Pro Asn Leu Thr Cys Thr Ala Ser Asn
370 375 380
Pro Val Ser Arg Ser Ser His Gln Phe Leu Ser Glu Asn Ile Cys Ser
385 390 395 400
Gly Pro Glu Arg Asn Thr Lys
405

<210> 86

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: SLAMF4 extracellular domain

<400> 86

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

Val Glu Lys Pro Arg Leu Gln Gly Gln Gly Lys Ile Leu Asp Arg Gly

115 120 125
Arg Cys Gln Val Ala Leu Ser Cys Leu Val Ser Arg Asp Gly Asn Val

130 135 140
Ser Tyr Ala Trp Tyr Arg Gly Ser Lys Leu Ile Gln Thr Ala Gly Asn

145 150 155 160
Leu Thr Tyr Leu Asp Glu Glu Val Asp Ile Asn Gly Thr His Thr Tyr

165 170 175
Thr Cys Asn Val Ser Asn Pro Val Ser Trp Glu Ser His Thr Leu Asn

180 185 190
Leu Thr Gln Asp Cys Gln Asn Ala His Gln Glu Phe Arg Phe Trp Pro

195 200 205

<210> 87

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: SLAMF5 extracellular domain

<400> 87

Lys Asp Ser Glu Ile Phe Thr Val Asn Gly Ile Leu Gly Glu Ser Val
1 5 10 15

Thr Phe Pro Val Asn Ile Gln Glu Pro Arg Gln Val Lys Ile Ile Ala

20 25 30
Trp Thr Ser Lys Thr Ser Val Ala Tyr Val Thr Pro Gly Asp Ser Glu

35 40 45
Thr Ala Pro Val Val Thr Val Thr His Arg Asn Tyr Tyr Glu Arg Ile

50 55 60
His Ala Leu Gly Pro Asn Tyr Asn Leu Val Ile Ser Asp Leu Arg Met

65 70 75 80
Glu Asp Ala Gly Asp Tyr Lys Ala Asp Ile Asn Thr Gln Ala Asp Pro

85 90 95
Tyr Thr Thr Thr Lys Arg Tyr Asn Leu Gln Ile Tyr Arg Arg Leu Gly

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

 145 150 155 160
 Gln Thr Pro Glu Asp Gln Glu Leu Thr Tyr Thr Cys Thr Ala Gln Asn
 165 170 175
 Pro Val Ser Asn Asn Ser Asp Ser Ile Ser Ala Arg Gln Leu Cys Ala
 180 185 190
 Asp Ile Ala Met Gly Phe Arg Thr His His Thr Gly
 195 200
 <210> 88
 <211> 205
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: SLAMF6 extracellular domain

 <400> 88
 Gln Ser Ser Leu Thr Pro Leu Met Val Asn Gly Ile Leu Gly Glu Ser
 1 5 10 15
 Val Thr Leu Pro Leu Glu Phe Pro Ala Gly Glu Lys Val Asn Phe Ile
 20 25 30
 Thr Trp Leu Phe Asn Glu Thr Ser Leu Ala Phe Ile Val Pro His Glu
 35 40 45
 Thr Lys Ser Pro Glu Ile His Val Thr Asn Pro Lys Gln Gly Lys Arg
 50 55 60

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

100 105 110
Gln Val Thr Asn His Ser Gln Leu Phe Gln Asn Met Thr Cys Glu Leu
115 120 125

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

Cys Glu Asp Val Lys Ile Gln Tyr Thr Asp Thr Lys Met
195 200 205

<210> 89

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: SLAMF7 extracellular domain

<400> 89

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

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

Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu Ser Lys Pro Lys Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val Ile Tyr Thr Trp Lys Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr Phe Ile Cys Val Ala Arg

165 170 175

Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro Ile Leu Ala Arg Lys Leu

180 185 190

Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser Ser Met

195 200

<210> 90

<211> 1464

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1464)

<223> human alphas chain precursor of type I collagen

<400> 90

Met Phe Ser Phe Val Asp Leu Arg Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Thr

1 5 10 15

Ala Leu Leu Thr His Gly Gln Glu Glu Gly Gln Val Glu Gly Gln Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Arg Asp Val Trp Lys Pro Glu Pro Cys Arg Ile Cys Val Cys Asp

50 55 60

Asn Gly Lys Val Leu Cys Asp Asp Val Ile Cys Asp Glu Thr Lys Asn

65						70						75						80
Cys	Pro	Gly	Ala	Glu	Val	Pro	Glu	Gly	Glu	Cys	Cys	Pro	Val	Cys	Pro			
					85						90						95	
Asp	Gly	Ser	Glu	Ser	Pro	Thr	Asp	Gln	Glu	Thr	Thr	Gly	Val	Glu	Gly			
					100						105						110	
Pro	Lys	Gly	Asp	Thr	Gly	Pro	Arg	Gly	Pro	Arg	Gly	Pro	Ala	Gly	Pro			
					115						120						125	
Pro	Gly	Arg	Asp	Gly	Ile	Pro	Gly	Gln	Pro	Gly	Leu	Pro	Gly	Pro	Pro			
					130						135						140	
Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Leu	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala			
					145						150						155	160
Pro	Gln	Leu	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Asp	Glu	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ile	Ser			
					165						170						175	
Val	Pro	Gly	Pro	Met	Gly	Pro	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Leu	Pro	Gly	Pro			
					180						185						190	
Pro	Gly	Ala	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly	Phe	Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Glu	Pro			
					195						200						205	
Gly	Glu	Pro	Gly	Ala	Ser	Gly	Pro	Met	Gly	Pro	Arg	Gly	Pro	Pro	Gly			
					210						215						220	
Pro	Pro	Gly	Lys	Asn	Gly	Asp	Asp	Gly	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gly	Arg			
					225						230						235	240
Pro	Gly	Glu	Arg	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Pro			
					245						250						255	
Gly	Thr	Ala	Gly	Leu	Pro	Gly	Met	Lys	Gly	His	Arg	Gly	Phe	Ser	Gly			
					260						265						270	
Leu	Asp	Gly	Ala	Lys	Gly	Asp	Ala	Gly	Pro	Ala	Gly	Pro	Lys	Gly	Glu			
					275						280						285	
Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Glu	Asn	Gly	Ala	Pro	Gly	Gln	Met	Gly	Pro	Arg			
					290						295						300	
Gly	Leu	Pro	Gly	Glu	Arg	Gly	Arg	Pro	Gly	Ala	Pro	Gly	Pro	Ala	Gly			
					305						310						315	320

Ala Arg Gly Asn Asp Gly Ala Thr Gly Ala Ala Gly Pro Pro Gly Pro

325 330 335

Thr Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Phe Pro Gly Ala Val Gly Ala Lys

340 345 350

Gly Glu Ala Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Ser Glu Gly Pro Gln Gly

355 360 365

Val Arg Gly Glu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Pro

370 375 380

Ala Gly Asn Pro Gly Ala Asp Gly Gln Pro Gly Ala Lys Gly Ala Asn

385 390 395 400

Gly Ala Pro Gly Ile Ala Gly Ala Pro Gly Phe Pro Gly Ala Arg Gly

405 410 415

Pro Ser Gly Pro Gln Gly Pro Gly Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Asn

420 425 430

Ser Gly Glu Pro Gly Ala Pro Gly Ser Lys Gly Asp Thr Gly Ala Lys

435 440 445

Gly Glu Pro Gly Pro Val Gly Val Gln Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly

450 455 460

Glu Glu Gly Lys Arg Gly Ala Arg Gly Glu Pro Gly Pro Thr Gly Leu

465 470 475 480

Pro Gly Pro Pro Gly Glu Arg Gly Gly Pro Gly Ser Arg Gly Phe Pro

485 490 495

Gly Ala Asp Gly Val Ala Gly Pro Lys Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly

500 505 510

Ser Pro Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Ser Pro Gly Glu Ala Gly Arg

515 520 525

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

530 535 540

Gly Ser Pro Gly Pro Asp Gly Lys Thr Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly

545 550 555 560

Gln Asp Gly Arg Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Arg Gly Gln

565 570 575
 Ala Gly Val Met Gly Phe Pro Gly Pro Lys Gly Ala Ala Gly Glu Pro

 580 585 590
 Gly Lys Ala Gly Glu Arg Gly Val Pro Gly Pro Pro Gly Ala Val Gly
 595 600 605
 Pro Ala Gly Lys Asp Gly Glu Ala Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Pro
 610 615 620
 Ala Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Pro Ala Gly Ser Pro
 625 630 635 640
 Gly Phe Gln Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly

 645 650 655
 Lys Pro Gly Glu Gln Gly Val Pro Gly Asp Leu Gly Ala Pro Gly Pro
 660 665 670
 Ser Gly Ala Arg Gly Glu Arg Gly Phe Pro Gly Glu Arg Gly Val Gln
 675 680 685
 Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Ala Asn Gly Ala Pro Gly
 690 695 700
 Asn Asp Gly Ala Lys Gly Asp Ala Gly Ala Pro Gly Ala Pro Gly Ser

 705 710 715 720
 Gln Gly Ala Pro Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Glu Arg Gly Ala Ala
 725 730 735
 Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Asp Ala Gly Pro Lys Gly
 740 745 750
 Ala Asp Gly Ser Pro Gly Lys Asp Gly Val Arg Gly Leu Thr Gly Pro
 755 760 765
 Ile Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ala Pro Gly Asp Lys Gly Glu Ser

 770 775 780
 Gly Pro Ser Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Ala Arg Gly Ala Pro Gly
 785 790 795 800
 Asp Arg Gly Glu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Phe Ala Gly Pro
 805 810 815

Pro Gly Ala Asp Gly Gln Pro Gly Ala Lys Gly Glu Pro Gly Asp Ala

820 825 830

Gly Ala Lys Gly Asp Ala Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly

835 840 845

Pro Pro Gly Pro Ile Gly Asn Val Gly Ala Pro Gly Ala Lys Gly Ala

850 855 860

Arg Gly Ser Ala Gly Pro Pro Gly Ala Thr Gly Phe Pro Gly Ala Ala

865 870 875 880

Gly Arg Val Gly Pro Pro Gly Pro Ser Gly Asn Ala Gly Pro Pro Gly

885 890 895

Pro Pro Gly Pro Ala Gly Lys Glu Gly Gly Lys Gly Pro Arg Gly Glu

900 905 910

Thr Gly Pro Ala Gly Arg Pro Gly Glu Val Gly Pro Pro Gly Pro Pro

915 920 925

Gly Pro Ala Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Ala Asp Gly Pro Ala Gly

930 935 940

Ala Pro Gly Thr Pro Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln Arg Gly Val

945 950 955 960

Val Gly Leu Pro Gly Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Pro Gly Leu Pro

965 970 975

Gly Pro Ser Gly Glu Pro Gly Lys Gln Gly Pro Ser Gly Ala Ser Gly

980 985 990

Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Met Gly Pro Pro Gly Leu Ala Gly Pro

995 1000 1005

Pro Gly Glu Ser Gly Arg Glu Gly Ala Pro Gly Ala Glu Gly Ser

1010 1015 1020

Pro Gly Arg Asp Gly Ser Pro Gly Ala Lys Gly Asp Arg Gly Glu

1025 1030 1035

Thr Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Ala Pro Gly Ala

1040 1045 1050

Pro Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Lys Ser Gly Asp Arg Gly Glu

1055	1060	1065
Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala	Gly Pro Val Gly Pro	Val Gly Ala
1070	1075	1080
Arg Gly Pro Ala Gly Pro Gln	Gly Pro Arg Gly Asp	Lys Gly Glu

1085	1090	1095
Thr Gly Glu Gln Gly Asp Arg	Gly Ile Lys Gly His	Arg Gly Phe
1100	1105	1110
Ser Gly Leu Gln Gly Pro Pro	Gly Pro Pro Gly Ser	Pro Gly Glu
1115	1120	1125
Gln Gly Pro Ser Gly Ala Ser	Gly Pro Ala Gly Pro	Arg Gly Pro
1130	1135	1140
Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro	Gly Lys Asp Gly Leu	Asn Gly Leu

1145	1150	1155
Pro Gly Pro Ile Gly Pro Pro	Gly Pro Arg Gly Arg	Thr Gly Asp
1160	1165	1170
Ala Gly Pro Val Gly Pro Pro	Gly Pro Pro Gly Pro	Pro Gly Pro
1175	1180	1185
Pro Gly Pro Pro Ser Ala Gly	Phe Asp Phe Ser Phe	Leu Pro Gln
1190	1195	1200
Pro Pro Gln Glu Lys Ala His	Asp Gly Gly Arg Tyr	Tyr Arg Ala

1205	1210	1215
Asp Asp Ala Asn Val Val Arg	Asp Arg Asp Leu Glu	Val Asp Thr
1220	1225	1230
Thr Leu Lys Ser Leu Ser Gln	Gln Ile Glu Asn Ile	Arg Ser Pro
1235	1240	1245
Glu Gly Ser Arg Lys Asn Pro	Ala Arg Thr Cys Arg	Asp Leu Lys
1250	1255	1260
Met Cys His Ser Asp Trp Lys	Ser Gly Glu Tyr Trp	Ile Asp Pro

1265	1270	1275
Asn Gln Gly Cys Asn Leu Asp	Ala Ile Lys Val Phe	Cys Asn Met
1280	1285	1290

Glu Thr Gly Glu Thr Cys Val Tyr Pro Thr Gln Pro Ser Val Ala
 1295 1300 1305
 Gln Lys Asn Trp Tyr Ile Ser Lys Asn Pro Lys Asp Lys Arg His
 1310 1315 1320
 Val Trp Phe Gly Glu Ser Met Thr Asp Gly Phe Gln Phe Glu Tyr
 1325 1330 1335
 Gly Gly Gln Gly Ser Asp Pro Ala Asp Val Ala Ile Gln Leu Thr
 1340 1345 1350
 Phe Leu Arg Leu Met Ser Thr Glu Ala Ser Gln Asn Ile Thr Tyr
 1355 1360 1365
 His Cys Lys Asn Ser Val Ala Tyr Met Asp Gln Gln Thr Gly Asn
 1370 1375 1380
 Leu Lys Lys Ala Leu Leu Leu Gln Gly Ser Asn Glu Ile Glu Ile
 1385 1390 1395
 Arg Ala Glu Gly Asn Ser Arg Phe Thr Tyr Ser Val Thr Val Asp
 1400 1405 1410
 Gly Cys Thr Ser His Thr Gly Ala Trp Gly Lys Thr Val Ile Glu
 1415 1420 1425
 Tyr Lys Thr Thr Lys Thr Ser Arg Leu Pro Ile Ile Asp Val Ala
 1430 1435 1440
 Pro Leu Asp Val Gly Ala Pro Asp Gln Glu Phe Gly Phe Asp Val
 1445 1450 1455
 Gly Pro Val Cys Phe Leu
 1460
 <210> 91
 <211> 1366
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1366)
 <223> human alpha2 chain precursor of type I collagen
 <400> 91

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

245 250 255
 Phe Pro Gly Ala Pro Gly Pro Lys Gly Glu Ile Gly Ala Val Gly Asn
 260 265 270
 Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Glu Val Gly Leu Pro
 275 280 285

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

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

 Met Gly Pro Pro Gly Ser Arg Gly Ala Ser Gly Pro Ala Gly Val Arg
 420 425 430
 Gly Pro Asn Gly Asp Ala Gly Arg Pro Gly Glu Pro Gly Leu Met Gly
 435 440 445
 Pro Arg Gly Leu Pro Gly Ser Pro Gly Asn Ile Gly Pro Ala Gly Lys
 450 455 460
 Glu Gly Pro Val Gly Leu Pro Gly Ile Asp Gly Arg Pro Gly Pro Ile
 465 470 475 480

 Gly Pro Ala Gly Ala Arg Gly Glu Pro Gly Asn Ile Gly Phe Pro Gly
 485 490 495

Pro Lys Gly Pro Thr Gly Asp Pro Gly Lys Asn Gly Asp Lys Gly His
500 505 510

Ala Gly Leu Ala Gly Ala Arg Gly Ala Pro Gly Pro Asp Gly Asn Asn
515 520 525

Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Val Gln Gly Gly Lys Gly
530 535 540

Glu Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Phe Gln Gly Leu Pro Gly Pro
545 550 555 560

Ser Gly Pro Ala Gly Glu Val Gly Lys Pro Gly Glu Arg Gly Leu His
565 570 575

Gly Glu Phe Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly
580 585 590

Pro Pro Gly Glu Ser Gly Ala Ala Gly Pro Thr Gly Pro Ile Gly Ser
595 600 605

Arg Gly Pro Ser Gly Pro Pro Gly Pro Asp Gly Asn Lys Gly Glu Pro
610 615 620

Gly Val Val Gly Ala Val Gly Thr Ala Gly Pro Ser Gly Pro Ser Gly
625 630 635 640

Leu Pro Gly Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ile Pro Gly Gly Lys Gly Glu
645 650 655

Lys Gly Glu Pro Gly Leu Arg Gly Glu Ile Gly Asn Pro Gly Arg Asp
660 665 670

Gly Ala Arg Gly Ala Pro Gly Ala Val Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly
675 680 685

Ala Thr Gly Asp Arg Gly Glu Ala Gly Ala Ala Gly Pro Ala Gly Pro
690 695 700

Ala Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Glu Arg Gly Glu Val Gly Pro Ala
705 710 715 720

Gly Pro Asn Gly Phe Ala Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Gln Pro Gly
725 730 735

Ala Lys Gly Glu Arg Gly Ala Lys Gly Pro Lys Gly Glu Asn Gly Val

740	745	750	
Val Gly Pro Thr Gly Pro Val Gly Ala Ala Gly Pro Ala Gly Pro Asn			
755	760	765	
Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ser Arg Gly Asp Gly Gly Pro Pro Gly			
770	775	780	
Met Thr Gly Phe Pro Gly Ala Ala Gly Arg Thr Gly Pro Pro Gly Pro			
785	790	795	800
Ser Gly Ile Ser Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Lys Glu			
805	810	815	
Gly Leu Arg Gly Pro Arg Gly Asp Gln Gly Pro Val Gly Arg Thr Gly			
820	825	830	
Glu Val Gly Ala Val Gly Pro Pro Gly Phe Ala Gly Glu Lys Gly Pro			
835	840	845	
Ser Gly Glu Ala Gly Thr Ala Gly Pro Pro Gly Thr Pro Gly Pro Gln			
850	855	860	
Gly Leu Leu Gly Ala Pro Gly Ile Leu Gly Leu Pro Gly Ser Arg Gly			
865	870	875	880
Glu Arg Gly Leu Pro Gly Val Ala Gly Ala Val Gly Glu Pro Gly Pro			
885	890	895	
Leu Gly Ile Ala Gly Pro Pro Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly Ala Val			
900	905	910	
Gly Ser Pro Gly Val Asn Gly Ala Pro Gly Glu Ala Gly Arg Asp Gly			
915	920	925	
Asn Pro Gly Asn Asp Gly Pro Pro Gly Arg Asp Gly Gln Pro Gly His			
930	935	940	
Lys Gly Glu Arg Gly Tyr Pro Gly Asn Ile Gly Pro Val Gly Ala Ala			
945	950	955	960
Gly Ala Pro Gly Pro His Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Lys His Gly			
965	970	975	
Asn Arg Gly Glu Thr Gly Pro Ser Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Ala			
980	985	990	

Val Gly Pro Arg Gly Pro Ser Gly	Pro Gln Gly Ile Arg	Gly Asp Lys
995	1000	1005
Gly Glu Pro Gly Glu Lys Gly	Pro Arg Gly Leu Pro	Gly Leu Lys
1010	1015	1020
Gly His Asn Gly Leu Gln Gly	Leu Pro Gly Ile Ala	Gly His His
1025	1030	1035
Gly Asp Gln Gly Ala Pro Gly	Ser Val Gly Pro Ala	Gly Pro Arg
1040	1045	1050
Gly Pro Ala Gly Pro Ser Gly	Pro Ala Gly Lys Asp	Gly Arg Thr
1055	1060	1065
Gly His Pro Gly Thr Val Gly	Pro Ala Gly Ile Arg	Gly Pro Gln
1070	1075	1080
Gly His Gln Gly Pro Ala Gly	Pro Pro Gly Pro Pro	Gly Pro Pro
1085	1090	1095
Gly Pro Pro Gly Val Ser Gly	Gly Gly Tyr Asp Phe	Gly Tyr Asp
1100	1105	1110
Gly Asp Phe Tyr Arg Ala Asp	Gln Pro Arg Ser Ala	Pro Ser Leu
1115	1120	1125
Arg Pro Lys Asp Tyr Glu Val	Asp Ala Thr Leu Lys	Ser Leu Asn
1130	1135	1140
Asn Gln Ile Glu Thr Leu Leu	Thr Pro Glu Gly Ser	Arg Lys Asn
1145	1150	1155
Pro Ala Arg Thr Cys Arg Asp	Leu Arg Leu Ser His	Pro Glu Trp
1160	1165	1170
Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Ile	Asp Pro Asn Gln Gly	Cys Thr Met
1175	1180	1185
Asp Ala Ile Lys Val Tyr Cys	Asp Phe Ser Thr Gly	Glu Thr Cys
1190	1195	1200
Ile Arg Ala Gln Pro Glu Asn	Ile Pro Ala Lys Asn	Trp Tyr Arg
1205	1210	1215
Ser Ser Lys Asp Lys Lys His	Val Trp Leu Gly Glu	Thr Ile Asn

1220 1225 1230

Ala Gly Ser Gln Phe Glu Tyr Asn Val Glu Gly Val Thr Ser Lys

1235 1240 1245

Glu Met Ala Thr Gln Leu Ala Phe Met Arg Leu Leu Ala Asn Tyr

1250 1255 1260

Ala Ser Gln Asn Ile Thr Tyr His Cys Lys Asn Ser Ile Ala Tyr

1265 1270 1275

Met Asp Glu Glu Thr Gly Asn Leu Lys Lys Ala Val Ile Leu Gln

1280 1285 1290

Gly Ser Asn Asp Val Glu Leu Val Ala Glu Gly Asn Ser Arg Phe

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Trp Gly Lys Thr Ile Ile Glu Tyr Lys Thr Asn Lys Pro Ser Arg

1325 1330 1335

Leu Pro Phe Leu Asp Ile Ala Pro Leu Asp Ile Gly Gly Ala Asp

1340 1345 1350

Gln Glu Phe Phe Val Asp Ile Gly Pro Val Cys Phe Lys

1355 1360 1365

<210> 92

<211> 1605

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1605)

<223> human alphas chain of type IV collagen

<400> 92

Met Gln Gly Pro Glu Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Gln Lys Gly Asp

1 5 10 15

Thr Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Thr Lys Gly Thr Arg Gly Pro Pro

20 25 30

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

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

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

 Pro Gly Lys Asp Gly Asp Lys Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Phe Pro
 225 230 235 240
 Gly Glu Pro Gly Tyr Pro Gly Leu Ile Gly Arg Gln Gly Pro Gln Gly
 245 250 255
 Glu Lys Gly Glu Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Val Ile Gly
 260 265 270
 Thr Gly Pro Leu Gly Glu Lys Gly Glu Arg Gly Tyr Pro Gly Thr Pro

275 280 285
 Gly Pro Arg Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Phe Pro Gly Leu Pro Gly
 290 295 300
 Gln Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Val Pro Gly Gln Ala Gly Ala Pro
 305 310 315 320
 Gly Phe Pro Gly Glu Arg Gly Glu Lys Gly Asp Arg Gly Phe Pro Gly
 325 330 335
 Thr Ser Leu Pro Gly Pro Ser Gly Arg Asp Gly Leu Pro Gly Pro Pro
 340 345 350

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

 Pro Gln Gly Pro Pro Gly Glu Ile Gly Phe Pro Gly Gln Pro Gly Ala
 420 425 430
 Lys Gly Asp Arg Gly Leu Pro Gly Arg Asp Gly Val Ala Gly Val Pro
 435 440 445
 Gly Pro Gln Gly Thr Pro Gly Leu Ile Gly Gln Pro Gly Ala Lys Gly
 450 455 460
 Glu Pro Gly Glu Phe Tyr Phe Asp Leu Arg Leu Lys Gly Asp Lys Gly
 465 470 475 480

 Asp Pro Gly Phe Pro Gly Gln Pro Gly Met Pro Gly Arg Ala Gly Ser
 485 490 495
 Pro Gly Arg Asp Gly His Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Ser Pro
 500 505 510
 Gly Ser Val Gly Leu Lys Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Gly Val Gly
 515 520 525

Phe Pro Gly Ser Arg Gly Asp Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Tyr
530 535 540

Gly Pro Ala Gly Pro Ile Gly Asp Lys Gly Gln Ala Gly Phe Pro Gly
545 550 555 560

Gly Pro Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Pro Gly Lys
565 570 575

Ile Val Pro Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Gly Leu Pro Gly Ser
580 585 590

Pro Gly Phe Pro Gly Pro Gln Gly Asp Arg Gly Phe Pro Gly Thr Pro
595 600 605

Gly Arg Pro Gly Leu Pro Gly Glu Lys Gly Ala Val Gly Gln Pro Gly
610 615 620

Ile Gly Phe Pro Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Val Asp Gly Leu Pro
625 630 635 640

Gly Asp Met Gly Pro Pro Gly Thr Pro Gly Arg Pro Gly Phe Asn Gly
645 650 655

Leu Pro Gly Asn Pro Gly Val Gln Gly Gln Lys Gly Glu Pro Gly Val
660 665 670

Gly Leu Pro Gly Leu Lys Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly Ile Pro Gly
675 680 685

Thr Pro Gly Glu Lys Gly Ser Ile Gly Val Pro Gly Val Pro Gly Glu
690 695 700

His Gly Ala Ile Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Ile Arg Gly Glu Pro
705 710 715 720

Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Ser Val Gly Ser Pro Gly Val Pro Gly
725 730 735

Ile Gly Pro Pro Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly Gly Gln Gly Pro Pro
740 745 750

Gly Leu Ser Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Glu Lys Gly Phe Pro Gly
755 760 765

Phe Pro Gly Leu Asp Met Pro Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Ala Gln

770 775 780
 Gly Leu Pro Gly Ile Thr Gly Gln Ser Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly
 785 790 795 800

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

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

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

 Ile Gly Ile Pro Gly Leu Arg Gly Glu Lys Gly Asp Gln Gly Ile Ala
 995 1000 1005
 Gly Phe Pro Gly Ser Pro Gly Glu Lys Gly Glu Lys Gly Ser Ile
 1010 1015 1020

Gly Ile	Pro Gly Met Pro Gly	Ser Pro Gly Leu Lys	Gly Ser Pro
1025	1030	1035	
Gly Ser	Val Gly Tyr Pro Gly	Ser Pro Gly Leu Pro	Gly Glu Lys
1040	1045	1050	
Gly Asp	Lys Gly Leu Pro Gly	Leu Asp Gly Ile Pro	Gly Val Lys
1055	1060	1065	
Gly Glu	Ala Gly Leu Pro Gly	Thr Pro Gly Pro Thr	Gly Pro Ala
1070	1075	1080	
Gly Gln	Lys Gly Glu Pro Gly	Ser Asp Gly Ile Pro	Gly Ser Ala
1085	1090	1095	
Gly Glu	Lys Gly Glu Pro Gly	Leu Pro Gly Arg Gly	Phe Pro Gly
1100	1105	1110	
Phe Pro	Gly Ala Lys Gly Asp	Lys Gly Ser Lys Gly	Glu Val Gly
1115	1120	1125	
Phe Pro	Gly Leu Ala Gly Ser	Pro Gly Ile Pro Gly	Ser Lys Gly
1130	1135	1140	
Glu Gln	Gly Phe Met Gly Pro	Pro Gly Pro Gln Gly	Gln Pro Gly
1145	1150	1155	
Leu Pro	Gly Ser Pro Gly His	Ala Thr Glu Gly Pro	Lys Gly Asp
1160	1165	1170	
Arg Gly	Pro Gln Gly Gln Pro	Gly Leu Pro Gly Leu	Pro Gly Pro
1175	1180	1185	
Met Gly	Pro Pro Gly Leu Pro	Gly Ile Asp Gly Val	Lys Gly Asp
1190	1195	1200	
Lys Gly	Asn Pro Gly Trp Pro	Gly Ala Pro Gly Val	Pro Gly Pro
1205	1210	1215	
Lys Gly	Asp Pro Gly Phe Gln	Gly Met Pro Gly Ile	Gly Gly Ser
1220	1225	1230	
Pro Gly	Ile Thr Gly Ser Lys	Gly Asp Met Gly Pro	Pro Gly Val
1235	1240	1245	
Pro Gly	Phe Gln Gly Pro Lys	Gly Leu Pro Gly Leu	Gln Gly Ile

1250	1255	1260
Lys Gly Asp Gln Gly Asp Gln	Gly Val Pro Gly Ala	Lys Gly Leu
1265	1270	1275
Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro	Gly Pro Tyr Asp Ile	Ile Lys Gly
1280	1285	1290
Glu Pro Gly Leu Pro Gly Pro	Glu Gly Pro Pro Gly	Leu Lys Gly
1295	1300	1305
Leu Gln Gly Leu Pro Gly Pro	Lys Gly Gln Gln Gly	Val Thr Gly
1310	1315	1320
Leu Val Gly Ile Pro Gly Pro	Pro Gly Ile Pro Gly	Phe Asp Gly
1325	1330	1335
Ala Pro Gly Gln Lys Gly Glu	Met Gly Pro Ala Gly	Pro Thr Gly
1340	1345	1350
Pro Arg Gly Phe Pro Gly Pro	Pro Gly Pro Asp Gly	Leu Pro Gly
1355	1360	1365
Ser Met Gly Pro Pro Gly Thr	Pro Ser Val Asp His	Gly Phe Leu
1370	1375	1380
Val Thr Arg His Ser Gln Thr	Ile Asp Asp Pro Gln	Cys Pro Ser
1385	1390	1395
Gly Thr Lys Ile Leu Tyr His	Gly Tyr Ser Leu Leu	Tyr Val Gln
1400	1405	1410
Gly Asn Glu Arg Ala His Gly	Gln Asp Leu Gly Thr	Ala Gly Ser
1415	1420	1425
Cys Leu Arg Lys Phe Ser Thr	Met Pro Phe Leu Phe	Cys Asn Ile
1430	1435	1440
Asn Asn Val Cys Asn Phe Ala	Ser Arg Asn Asp Tyr	Ser Tyr Trp
1445	1450	1455
Leu Ser Thr Pro Glu Pro Met	Pro Met Ser Met Ala	Pro Ile Thr
1460	1465	1470
Gly Glu Asn Ile Arg Pro Phe	Ile Ser Arg Cys Ala	Val Cys Glu
1475	1480	1485

Ala Pro Ala Met Val Met Ala Val His Ser Gln Thr Ile Gln Ile
 1490 1495 1500
 Pro Pro Cys Pro Ser Gly Trp Ser Ser Leu Trp Ile Gly Tyr Ser
 1505 1510 1515
 Phe Val Met His Thr Ser Ala Gly Ala Glu Gly Ser Gly Gln Ala
 1520 1525 1530

Leu Ala Ser Pro Gly Ser Cys Leu Glu Glu Phe Arg Ser Ala Pro
 1535 1540 1545
 Phe Ile Glu Cys His Gly Arg Gly Thr Cys Asn Tyr Tyr Ala Asn
 1550 1555 1560
 Ala Tyr Ser Phe Trp Leu Ala Thr Ile Glu Arg Ser Glu Met Phe
 1565 1570 1575
 Lys Lys Pro Thr Pro Ser Thr Leu Lys Ala Gly Glu Leu Arg Thr
 1580 1585 1590

His Val Ser Arg Cys Gln Val Cys Met Arg Arg Thr
 1595 1600 1605

<210> 93

<211> 1712

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1712)

<223> human alpha2 chain of type IV collagen

<400> 93

Met Gly Arg Asp Gln Arg Ala Val Ala Gly Pro Ala Leu Arg Arg Trp
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Gly Thr Val Thr Val Gly Phe Leu Ala Gln Ser Val Leu
 20 25 30

Ala Gly Val Lys Lys Phe Asp Val Pro Cys Gly Gly Arg Asp Cys Ser
 35 40 45
 Gly Gly Cys Gln Cys Tyr Pro Glu Lys Gly Gly Arg Gly Gln Pro Gly
 50 55 60

Pro Val Gly Pro Gln Gly Tyr Asn Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Phe
65 70 75 80

Pro Gly Leu Gln Gly Arg Lys Gly Asp Lys Gly Glu Arg Gly Ala Pro
85 90 95

Gly Val Thr Gly Pro Lys Gly Asp Val Gly Ala Arg Gly Val Ser Gly
100 105 110

Phe Pro Gly Ala Asp Gly Ile Pro Gly His Pro Gly Gln Gly Gly Pro
115 120 125

Arg Gly Arg Pro Gly Tyr Asp Gly Cys Asn Gly Thr Gln Gly Asp Ser
130 135 140

Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Ser Glu Gly Phe Thr Gly Pro Pro Gly
145 150 155 160

Pro Gln Gly Pro Lys Gly Gln Lys Gly Glu Pro Tyr Ala Leu Pro Lys
165 170 175

Glu Glu Arg Asp Arg Tyr Arg Gly Glu Pro Gly Glu Pro Gly Leu Val
180 185 190

Gly Phe Gln Gly Pro Pro Gly Arg Pro Gly His Val Gly Gln Met Gly
195 200 205

Pro Val Gly Ala Pro Gly Arg Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro
210 215 220

Lys Gly Gln Gln Gly Asn Arg Gly Leu Gly Phe Tyr Gly Val Lys Gly
225 230 235 240

Glu Lys Gly Asp Val Gly Gln Pro Gly Pro Asn Gly Ile Pro Ser Asp
245 250 255

Thr Leu His Pro Ile Ile Ala Pro Thr Gly Val Thr Phe His Pro Asp
260 265 270

Gln Tyr Lys Gly Glu Lys Gly Ser Glu Gly Glu Pro Gly Ile Arg Gly
275 280 285

Ile Ser Leu Lys Gly Glu Glu Gly Ile Met Gly Phe Pro Gly Leu Arg
290 295 300

Gly Tyr Pro Gly Leu Ser Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Gln Lys Gly

305 310 315 320
 Ser Arg Gly Leu Asp Gly Tyr Gln Gly Pro Asp Gly Pro Arg Gly Pro
 325 330 335
 Lys Gly Glu Ala Gly Asp Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Ala Tyr Ser
 340 345 350

 Pro His Pro Ser Leu Ala Lys Gly Ala Arg Gly Asp Pro Gly Phe Pro
 355 360 365
 Gly Ala Gln Gly Glu Pro Gly Ser Gln Gly Glu Pro Gly Asp Pro Gly
 370 375 380
 Leu Pro Gly Pro Pro Gly Leu Ser Ile Gly Asp Gly Asp Gln Arg Arg
 385 390 395 400
 Gly Leu Pro Gly Glu Met Gly Pro Lys Gly Phe Ile Gly Asp Pro Gly
 405 410 415

 Ile Pro Ala Leu Tyr Gly Gly Pro Pro Gly Pro Asp Gly Lys Arg Gly
 420 425 430
 Pro Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Asp Gly Phe
 435 440 445
 Leu Phe Gly Leu Lys Gly Ala Lys Gly Arg Ala Gly Phe Pro Gly Leu
 450 455 460
 Pro Gly Ser Pro Gly Ala Arg Gly Pro Lys Gly Trp Lys Gly Asp Ala
 465 470 475 480

 Gly Glu Cys Arg Cys Thr Glu Gly Asp Glu Ala Ile Lys Gly Leu Pro
 485 490 495
 Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Phe Ala Gly Ile Asn Gly Glu Pro Gly
 500 505 510
 Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Pro Gly Gln His Gly Leu Pro Gly Phe
 515 520 525
 Pro Gly Leu Lys Gly Val Pro Gly Asn Ile Gly Ala Pro Gly Pro Lys
 530 535 540

 Gly Ala Lys Gly Asp Ser Arg Thr Ile Thr Thr Lys Gly Glu Arg Gly
 545 550 555 560

Gln Pro Gly Val Pro Gly Val Pro Gly Met Lys Gly Asp Asp Gly Ser
565 570 575

Pro Gly Arg Asp Gly Leu Asp Gly Phe Pro Gly Leu Pro Gly Pro Pro
580 585 590

Gly Asp Gly Ile Lys Gly Pro Pro Gly Asp Pro Gly Tyr Pro Gly Ile
595 600 605

Pro Gly Thr Lys Gly Thr Pro Gly Glu Met Gly Pro Pro Gly Leu Gly
610 615 620

Leu Pro Gly Leu Lys Gly Gln Arg Gly Phe Pro Gly Asp Ala Gly Leu
625 630 635 640

Pro Gly Pro Pro Gly Phe Leu Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Thr Pro
645 650 655

Gly Gln Ile Asp Cys Asp Thr Asp Val Lys Arg Ala Val Gly Gly Asp
660 665 670

Arg Gln Glu Ala Ile Gln Pro Gly Cys Ile Gly Gly Pro Lys Gly Leu
675 680 685

Pro Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Ala Lys Gly Leu Arg
690 695 700

Gly Ile Pro Gly Phe Ala Gly Ala Asp Gly Gly Pro Gly Pro Arg Gly
705 710 715 720

Leu Pro Gly Asp Ala Gly Arg Glu Gly Phe Pro Gly Pro Pro Gly Phe
725 730 735

Ile Gly Pro Arg Gly Ser Lys Gly Ala Val Gly Leu Pro Gly Pro Asp
740 745 750

Gly Ser Pro Gly Pro Ile Gly Leu Pro Gly Pro Asp Gly Pro Pro Gly
755 760 765

Glu Arg Gly Leu Pro Gly Glu Val Leu Gly Ala Gln Pro Gly Pro Arg
770 775 780

Gly Asp Ala Gly Val Pro Gly Gln Pro Gly Leu Lys Gly Leu Pro Gly
785 790 795 800

Asp Arg Gly Pro Pro Gly Phe Arg Gly Ser Gln Gly Met Pro Gly Met

805	810	815
Pro Gly Leu Lys Gly Gln Pro Gly Leu Pro Gly Pro Ser Gly Gln Pro		
820	825	830
Gly Leu Tyr Gly Pro Pro Gly Leu His Gly Phe Pro Gly Ala Pro Gly		
835	840	845
Gln Glu Gly Pro Leu Gly Leu Pro Gly Ile Pro Gly Arg Glu Gly Leu		
850	855	860
Pro Gly Asp Arg Gly Asp Pro Gly Asp Thr Gly Ala Pro Gly Pro Val		
865	870	875
Gly Met Lys Gly Leu Ser Gly Asp Arg Gly Asp Ala Gly Phe Thr Gly		
885	890	895
Glu Gln Gly His Pro Gly Ser Pro Gly Phe Lys Gly Ile Asp Gly Met		
900	905	910
Pro Gly Thr Pro Gly Leu Lys Gly Asp Arg Gly Ser Pro Gly Met Asp		
915	920	925
Gly Phe Gln Gly Met Pro Gly Leu Lys Gly Arg Pro Gly Phe Pro Gly		
930	935	940
Ser Lys Gly Glu Ala Gly Phe Phe Gly Ile Pro Gly Leu Lys Gly Leu		
945	950	955
Ala Gly Glu Pro Gly Phe Lys Gly Ser Arg Gly Asp Pro Gly Pro Pro		
965	970	975
Gly Pro Pro Pro Val Ile Leu Pro Gly Met Lys Asp Ile Lys Gly Glu		
980	985	990
Lys Gly Asp Glu Gly Pro Met Gly Leu Lys Gly Tyr Leu Gly Ala Lys		
995	1000	1005
Gly Ile Gln Gly Met Pro Gly Ile Pro Gly Leu Ser Gly Ile Pro		
1010	1015	1020
Gly Leu Pro Gly Arg Pro Gly His Ile Lys Gly Val Lys Gly Asp		
1025	1030	1035
Ile Gly Val Pro Gly Ile Pro Gly Leu Pro Gly Phe Pro Gly Val		
1040	1045	1050

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

1280	1285	1290
Tyr Arg Gly Pro Pro Gly Pro	Pro Gly Ser Ala Ala	Leu Pro Gly
1295	1300	1305
Ser Lys Gly Asp Thr Gly Asn	Pro Gly Ala Pro Gly	Thr Pro Gly
1310	1315	1320
Thr Lys Gly Trp Ala Gly Asp	Ser Gly Pro Gln Gly	Arg Pro Gly
1325	1330	1335
Val Phe Gly Leu Pro Gly Glu	Lys Gly Pro Arg Gly	Glu Gln Gly
1340	1345	1350
Phe Met Gly Asn Thr Gly Pro	Thr Gly Ala Val Gly	Asp Arg Gly
1355	1360	1365
Pro Lys Gly Pro Lys Gly Asp	Pro Gly Phe Pro Gly	Ala Pro Gly
1370	1375	1380
Thr Val Gly Ala Pro Gly Ile	Ala Gly Ile Pro Gln	Lys Ile Ala
1385	1390	1395
Val Gln Pro Gly Thr Val Gly	Pro Gln Gly Arg Arg	Gly Pro Pro
1400	1405	1410
Gly Ala Pro Gly Glu Met Gly	Pro Gln Gly Pro Pro	Gly Glu Pro
1415	1420	1425
Gly Phe Arg Gly Ala Pro Gly	Lys Ala Gly Pro Gln	Gly Arg Gly
1430	1435	1440
Gly Val Ser Ala Val Pro Gly	Phe Arg Gly Asp Glu	Gly Pro Ile
1445	1450	1455
Gly His Gln Gly Pro Ile Gly	Gln Glu Gly Ala Pro	Gly Arg Pro
1460	1465	1470
Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly	Met Pro Gly Arg Ser	Val Ser Ile
1475	1480	1485
Gly Tyr Leu Leu Val Lys His	Ser Gln Thr Asp Gln	Glu Pro Met
1490	1495	1500
Cys Pro Val Gly Met Asn Lys	Leu Trp Ser Gly Tyr	Ser Leu Leu
1505	1510	1515

Tyr Phe Glu Gly Gln Glu Lys Ala His Asn Gln Asp Leu Gly Leu
1520 1525 1530

Ala Gly Ser Cys Leu Ala Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Leu Tyr
1535 1540 1545

Cys Asn Pro Gly Asp Val Cys Tyr Tyr Ala Ser Arg Asn Asp Lys
1550 1555 1560

Ser Tyr Trp Leu Ser Thr Thr Ala Pro Leu Pro Met Met Pro Val
1565 1570 1575

Ala Glu Asp Glu Ile Lys Pro Tyr Ile Ser Arg Cys Ser Val Cys
1580 1585 1590

Glu Ala Pro Ala Ile Ala Ile Ala Val His Ser Gln Asp Val Ser
1595 1600 1605

Ile Pro His Cys Pro Ala Gly Trp Arg Ser Leu Trp Ile Gly Tyr
1610 1615 1620

Ser Phe Leu Met His Thr Ala Ala Gly Asp Glu Gly Gly Gly Gln
1625 1630 1635

Ser Leu Val Ser Pro Gly Ser Cys Leu Glu Asp Phe Arg Ala Thr
1640 1645 1650

Pro Phe Ile Glu Cys Asn Gly Gly Arg Gly Thr Cys His Tyr Tyr
1655 1660 1665

Ala Asn Lys Tyr Ser Phe Trp Leu Thr Thr Ile Pro Glu Gln Ser
1670 1675 1680

Phe Gln Gly Ser Pro Ser Ala Asp Thr Leu Lys Ala Gly Leu Ile
1685 1690 1695

Arg Thr His Ile Ser Arg Cys Gln Val Cys Met Lys Asn Leu
1700 1705 1710

<210> 94

<211> 1670

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1670)

<223> human alpha3 chain of type IV collagen

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Lys Asp Lys Gly Gln Cys Phe Cys Asp Gly Ala Lys Gly Glu Lys

35 40 45

Gly Glu Lys Gly Phe Pro Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly Gln Lys Gly

50 55 60

Phe Thr Gly Pro Glu Gly Leu Pro Gly Pro Gln Gly Pro Lys Gly Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Leu Pro Gly Phe Ser Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly Thr Pro Gly

100 105 110

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

115 120 125

Lys Gly Glu Gln Gly Phe Pro Gly Leu Pro Gly Thr Leu Gly Tyr Pro

130 135 140

Gly Ile Pro Gly Ala Ala Gly Leu Lys Gly Gln Lys Gly Ala Pro Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Ala Pro Gly Pro Gln Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Phe Pro Gly

180 185 190

Pro Val Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Phe Phe Gly Phe Pro Gly Ala

195 200 205

Met Gly Pro Arg Gly Pro Lys Gly His Met Gly Glu Arg Val Ile Gly

210 215 220

His Lys Gly Glu Arg Gly Val Lys Gly Leu Thr Gly Pro Pro Gly Pro

225 230 235 240
 Pro Gly Thr Val Ile Val Thr Leu Thr Gly Pro Asp Asn Arg Thr Asp
 245 250 255
 Leu Lys Gly Glu Lys Gly Asp Lys Gly Ala Met Gly Glu Pro Gly Pro
 260 265 270
 Pro Gly Pro Ser Gly Leu Pro Gly Glu Ser Tyr Gly Ser Glu Lys Gly
 275 280 285
 Ala Pro Gly Asp Pro Gly Leu Gln Gly Lys Pro Gly Lys Asp Gly Val
 290 295 300

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

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

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

Tyr Ile Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly Leu His Gly
 485 490 495

Val Lys Gly Ile Pro Gly Arg Gln Gly Ala Ala Gly Leu Lys Gly Ser
 500 505 510

Pro Gly Ser Pro Gly Asn Thr Gly Leu Pro Gly Phe Pro Gly Phe Pro
 515 520 525

Gly Ala Gln Gly Asp Pro Gly Leu Lys Gly Glu Lys Gly Glu Thr Leu
 530 535 540

Gln Pro Glu Gly Gln Val Gly Val Pro Gly Asp Pro Gly Leu Arg Gly
 545 550 555 560

Gln Pro Gly Arg Lys Gly Leu Asp Gly Ile Pro Gly Thr Pro Gly Val
 565 570 575

Lys Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Leu Ala Leu Ser Gly Glu Lys
 580 585 590

Gly Asp Gln Gly Pro Pro Gly Asp Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly
 595 600 605

Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Tyr Gly Pro Gln Gly Glu Pro
 610 615 620

Gly Leu Gln Gly Thr Gln Gly Val Pro Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly
 625 630 635 640

Glu Ala Gly Pro Arg Gly Glu Leu Ser Val Ser Thr Pro Val Pro Gly
 645 650 655

Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly His Pro Gly Pro Gln Gly Pro
 660 665 670

Pro Gly Ile Pro Gly Ser Leu Gly Lys Cys Gly Asp Pro Gly Leu Pro
 675 680 685

Gly Pro Asp Gly Glu Pro Gly Ile Pro Gly Ile Gly Phe Pro Gly Pro
 690 695 700

Pro Gly Pro Lys Gly Asp Gln Gly Phe Pro Gly Thr Lys Gly Ser Leu
 705 710 715 720

Gly Cys Pro Gly Lys Met Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Lys Pro Gly

725 730 735
 Leu Pro Gly Ala Lys Gly Glu Pro Ala Val Ala Met Pro Gly Gly Pro
 740 745 750

 Gly Thr Pro Gly Phe Pro Gly Glu Arg Gly Asn Ser Gly Glu His Gly
 755 760 765
 Glu Ile Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly Thr Pro Gly Asn
 770 775 780
 Glu Gly Leu Asp Gly Pro Arg Gly Asp Pro Gly Gln Pro Gly Pro Pro
 785 790 795 800
 Gly Glu Gln Gly Pro Pro Gly Arg Cys Ile Glu Gly Pro Arg Gly Ala
 805 810 815

 Gln Gly Leu Pro Gly Leu Asn Gly Leu Lys Gly Gln Gln Gly Arg Arg
 820 825 830
 Gly Lys Thr Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Ile Pro Gly Leu Asp Arg
 835 840 845
 Ser Gly Phe Pro Gly Glu Thr Gly Ser Pro Gly Ile Pro Gly His Gln
 850 855 860
 Gly Glu Met Gly Pro Leu Gly Gln Arg Gly Tyr Pro Gly Asn Pro Gly
 865 870 875 880

 Ile Leu Gly Pro Pro Gly Glu Asp Gly Val Ile Gly Met Met Gly Phe
 885 890 895
 Pro Gly Ala Ile Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Asn Pro Gly Thr Pro
 900 905 910
 Gly Gln Arg Gly Ser Pro Gly Ile Pro Gly Val Lys Gly Gln Arg Gly
 915 920 925
 Thr Pro Gly Ala Lys Gly Glu Gln Gly Asp Lys Gly Asn Pro Gly Pro
 930 935 940

 Ser Glu Ile Ser His Val Ile Gly Asp Lys Gly Glu Pro Gly Leu Lys
 945 950 955 960
 Gly Phe Ala Gly Asn Pro Gly Glu Lys Gly Asn Arg Gly Val Pro Gly
 965 970 975

Met Pro Gly Leu Lys Gly Leu Lys Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly Pro			
	980	985	990
Pro Gly Pro Arg Gly Asp Leu Gly Ser Thr Gly Asn Pro Gly Glu Pro			
	995	1000	1005
Gly Leu Arg Gly Ile Pro Gly Ser Met Gly Asn Met Gly Met Pro			
	1010	1015	1020
Gly Ser Lys Gly Lys Arg Gly Thr Leu Gly Phe Pro Gly Arg Ala			
	1025	1030	1035
Gly Arg Pro Gly Leu Pro Gly Ile His Gly Leu Gln Gly Asp Lys			
	1040	1045	1050
Gly Glu Pro Gly Tyr Ser Glu Gly Thr Arg Pro Gly Pro Pro Gly			
	1055	1060	1065
Pro Thr Gly Asp Pro Gly Leu Pro Gly Asp Met Gly Lys Lys Gly			
	1070	1075	1080
Glu Met Gly Gln Pro Gly Pro Pro Gly His Leu Gly Pro Ala Gly			
	1085	1090	1095
Pro Glu Gly Ala Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly			
	1100	1105	1110
Lys Pro Gly Pro His Gly Asp Leu Gly Phe Lys Gly Ile Lys Gly			
	1115	1120	1125
Leu Leu Gly Pro Pro Gly Ile Arg Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly			
	1130	1135	1140
Phe Pro Gly Ser Pro Gly Pro Met Gly Ile Arg Gly Asp Gln Gly			
	1145	1150	1155
Arg Asp Gly Ile Pro Gly Pro Ala Gly Glu Lys Gly Glu Thr Gly			
	1160	1165	1170
Leu Leu Arg Ala Pro Pro Gly Pro Arg Gly Asn Pro Gly Ala Gln			
	1175	1180	1185
Gly Ala Lys Gly Asp Arg Gly Ala Pro Gly Phe Pro Gly Leu Pro			
	1190	1195	1200
Gly Arg Lys Gly Ala Met Gly Asp Ala Gly Pro Arg Gly Pro Thr			

1205	1210	1215
Gly Ile Glu Gly Phe Pro Gly	Pro Pro Gly Leu Pro	Gly Ala Ile
1220	1225	1230
Ile Pro Gly Gln Thr Gly Asn	Arg Gly Pro Pro Gly	Ser Arg Gly
1235	1240	1245
Ser Pro Gly Ala Pro Gly Pro	Pro Gly Pro Pro Gly	Ser His Val
1250	1255	1260
Ile Gly Ile Lys Gly Asp Lys	Gly Ser Met Gly His	Pro Gly Pro
1265	1270	1275
Lys Gly Pro Pro Gly Thr Ala	Gly Asp Met Gly Pro	Pro Gly Arg
1280	1285	1290
Leu Gly Ala Pro Gly Thr Pro	Gly Leu Pro Gly Pro	Arg Gly Asp
1295	1300	1305
Pro Gly Phe Gln Gly Phe Pro	Gly Val Lys Gly Glu	Lys Gly Asn
1310	1315	1320
Pro Gly Phe Leu Gly Ser Ile	Gly Pro Pro Gly Pro	Ile Gly Pro
1325	1330	1335
Lys Gly Pro Pro Gly Val Arg	Gly Asp Pro Gly Thr	Leu Lys Ile
1340	1345	1350
Ile Ser Leu Pro Gly Ser Pro	Gly Pro Pro Gly Thr	Pro Gly Glu
1355	1360	1365
Pro Gly Met Gln Gly Glu Pro	Gly Pro Pro Gly Pro	Pro Gly Asn
1370	1375	1380
Leu Gly Pro Cys Gly Pro Arg	Gly Lys Pro Gly Lys	Asp Gly Lys
1385	1390	1395
Pro Gly Thr Pro Gly Pro Ala	Gly Glu Lys Gly Asn	Lys Gly Ser
1400	1405	1410
Lys Gly Glu Pro Gly Pro Ala	Gly Ser Asp Gly Leu	Pro Gly Leu
1415	1420	1425
Lys Gly Lys Arg Gly Asp Ser	Gly Ser Pro Ala Thr	Trp Thr Thr
1430	1435	1440

Arg Gly	Phe Val	Phe Thr	Arg	His Ser	Gln Thr	Thr	Ala Ile	Pro
1445			1450			1455		
Ser Cys	Pro Glu	Gly Thr	Val	Pro Leu	Tyr Ser	Gly	Phe Ser	Phe
1460			1465			1470		
Leu Phe	Val Gln	Gly Asn	Gln	Arg Ala	His Gly	Gln	Asp Leu	Gly
1475			1480			1485		
Thr Leu	Gly Ser	Cys Leu	Gln	Arg Phe	Thr Thr	Met	Pro Phe	Leu
1490			1495			1500		
Phe Cys	Asn Val	Asn Asp	Val	Cys Asn	Phe Ala	Ser	Arg Asn	Asp
1505			1510			1515		
Tyr Ser	Tyr Trp	Leu Ser	Thr	Pro Ala	Leu Met	Pro	Met Asn	Met
1520			1525			1530		
Ala Pro	Ile Thr	Gly Arg	Ala	Leu Glu	Pro Tyr	Ile	Ser Arg	Cys
1535			1540			1545		
Thr Val	Cys Glu	Gly Pro	Ala	Ile Ala	Ile Ala	Val	His Ser	Gln
1550			1555			1560		
Thr Thr	Asp Ile	Pro Pro	Cys	Pro His	Gly Trp	Ile	Ser Leu	Trp
1565			1570			1575		
Lys Gly	Phe Ser	Phe Ile	Met	Phe Thr	Ser Ala	Gly	Ser Glu	Gly
1580			1585			1590		
Thr Gly	Gln Ala	Leu Ala	Ser	Pro Gly	Ser Cys	Leu	Glu Glu	Phe
1595			1600			1605		
Arg Ala	Ser Pro	Phe Leu	Glu	Cys His	Gly Arg	Gly	Thr Cys	Asn
1610			1615			1620		
Tyr Tyr	Ser Asn	Ser Tyr	Ser	Phe Trp	Leu Ala	Ser	Leu Asn	Pro
1625			1630			1635		
Glu Arg	Met Phe	Arg Lys	Pro	Ile Pro	Ser Thr	Val	Lys Ala	Gly
1640			1645			1650		
Glu Leu	Glu Lys	Ile Ile	Ser	Arg Cys	Gln Val	Cys	Met Lys	Lys
1655			1660			1665		

Arg His

1670

<210> 95

<211> 1690

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1690)

<223> human alpha4 chain of type IV collagen

<400> 95

Met Trp Ser Leu His Ile Val Leu Met Arg Cys Ser Phe Arg Leu Thr

1 5 10 15

Lys Ser Leu Ala Thr Gly Pro Trp Ser Leu Ile Leu Ile Leu Phe Ser

20 25 30

Val Gln Tyr Val Tyr Gly Ser Gly Lys Lys Tyr Ile Gly Pro Cys Gly

35 40 45

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

50 55 60

Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Ile Gly Pro Leu Gly

65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro Ile Gly Leu Ser Gly Glu Lys Gly Met Arg Gly Asp

85 90 95

Arg Gly Pro Pro Gly Ala Ala Gly Asp Lys Gly Asp Lys Gly Pro Thr

100 105 110

Gly Val Pro Gly Phe Pro Gly Leu Asp Gly Ile Pro Gly His Pro Gly

115 120 125

Pro Pro Gly Pro Arg Gly Lys Pro Gly Met Ser Gly His Asn Gly Ser

130 135 140

Arg Gly Asp Pro Gly Phe Pro Gly Gly Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Ile Leu Gly Ala Val Lys Gly Ile Gln Gly Asp Arg Gly Asp Pro

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

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

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

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

 420 425 430

Gly Lys Pro Gly Lys Pro Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly Ala Pro Gly
 435 440 445
 Leu Gln Gly Leu Pro Gly Ser Ser Val Ile Tyr Cys Ser Val Gly Asn
 450 455 460
 Pro Gly Pro Gln Gly Ile Lys Gly Lys Val Gly Pro Pro Gly Gly Arg
 465 470 475 480
 Gly Pro Lys Gly Glu Lys Gly Asn Glu Gly Leu Cys Ala Cys Glu Pro
 485 490 495
 Gly Pro Met Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Arg Gln Gly
 500 505 510
 Ser Lys Gly Asp Leu Gly Leu Pro Gly Trp Leu Gly Thr Lys Gly Asp
 515 520 525
 Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Lys His
 530 535 540
 Gly Ala Ser Gly Pro Pro Gly Asn Lys Gly Ala Lys Gly Asp Met Val
 545 550 555 560
 Val Ser Arg Val Lys Gly His Lys Gly Glu Arg Gly Pro Asp Gly Pro
 565 570 575
 Pro Gly Phe Pro Gly Gln Pro Gly Ser His Gly Arg Asp Gly His Ala
 580 585 590
 Gly Glu Lys Gly Asp Pro Gly Pro Pro Gly Asp His Glu Asp Ala Thr
 595 600 605
 Pro Gly Gly Lys Gly Phe Pro Gly Pro Leu Gly Pro Pro Gly Lys Ala
 610 615 620
 Gly Pro Val Gly Pro Pro Gly Leu Gly Phe Pro Gly Pro Pro Gly Glu
 625 630 635 640
 Arg Gly His Pro Gly Val Pro Gly His Pro Gly Val Arg Gly Pro Asp
 645 650 655
 Gly Leu Lys Gly Gln Lys Gly Asp Thr Ile Ser Cys Asn Val Thr Tyr
 660 665 670
 Pro Gly Arg His Gly Pro Pro Gly Phe Asp Gly Pro Pro Gly Pro Lys

675 680 685
 Gly Phe Pro Gly Pro Gln Gly Ala Pro Gly Leu Ser Gly Ser Asp Gly
 690 695 700
 His Lys Gly Arg Pro Gly Thr Pro Gly Thr Ala Glu Ile Pro Gly Pro
 705 710 715 720
 Pro Gly Phe Arg Gly Asp Met Gly Asp Pro Gly Phe Gly Gly Glu Lys
 725 730 735
 Gly Ser Ser Pro Val Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly Val

740 745 750
 Asn Gly Gln Lys Gly Ile Pro Gly Asp Pro Ala Phe Gly His Leu Gly
 755 760 765
 Pro Pro Gly Lys Arg Gly Leu Ser Gly Val Pro Gly Ile Lys Gly Pro
 770 775 780
 Arg Gly Asp Pro Gly Cys Pro Gly Ala Glu Gly Pro Ala Gly Ile Pro
 785 790 795 800
 Gly Phe Leu Gly Leu Lys Gly Pro Lys Gly Arg Glu Gly His Ala Gly

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

865 870 875 880
 His Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Ile Pro Gly Pro Phe Gly Asp Asp
 885 890 895
 Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Pro Arg Gly Leu Pro Gly
 900 905 910
 Phe Pro Gly Phe Pro Gly Glu Arg Gly Lys Pro Gly Ala Glu Gly Cys
 915 920 925

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

930

935

940

Gly Asp Arg Gly Leu Arg Gly Ala Lys Gly Ala Ile Gly Pro Pro Gly

945

950

955

960

Asp Glu Gly Glu Met Ala Ile Ile Ser Gln Lys Gly Thr Pro Gly Glu

965

970

975

Pro Gly Pro Pro Gly Asp Asp Gly Phe Pro Gly Glu Arg Gly Asp Lys

980

985

990

Gly Thr Pro Gly Met Gln Gly Arg Arg Gly Glu Pro Gly Arg Tyr Gly

995

1000

1005

Pro Pro Gly Phe His Arg Gly Glu Pro Gly Glu Lys Gly Gln Pro

1010

1015

1020

Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ser Thr Gly Leu Arg

1025

1030

1035

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

1040

1045

1050

Gly Ser Pro Gly Pro Pro Gly Phe Ser Gly Ile Asp Gly Ala Arg

1055

1060

1065

Gly Pro Lys Gly Asn Lys Gly Asp Pro Ala Ser His Phe Gly Pro

1070

1075

1080

Pro Gly Pro Lys Gly Glu Pro Gly Ser Pro Gly Cys Pro Gly His

1085

1090

1095

Phe Gly Ala Ser Gly Glu Gln Gly Leu Pro Gly Ile Gln Gly Pro

1100

1105

1110

Arg Gly Ser Pro Gly Arg Pro Gly Pro Pro Gly Ser Ser Gly Pro

1115

1120

1125

Pro Gly Cys Pro Gly Asp His Gly Met Pro Gly Leu Arg Gly Gln

1130

1135

1140

Pro Gly Glu Met Gly Asp Pro Gly Pro Arg Gly Leu Gln Gly Asp

1145

1150

1155

Pro Gly Ile Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ser Gly Ser

1160 1165 1170
Pro Gly Leu Asn Gly Leu His Gly Leu Lys Gly Gln Lys Gly Thr

1175 1180 1185
Lys Gly Ala Ser Gly Leu His Asp Val Gly Pro Pro Gly Pro Val

1190 1195 1200
Gly Ile Pro Gly Leu Lys Gly Glu Arg Gly Asp Pro Gly Ser Pro

1205 1210 1215
Gly Ile Ser Pro Pro Gly Pro Arg Gly Lys Lys Gly Pro Pro Gly

1220 1225 1230
Pro Pro Gly Ser Ser Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ala Thr Gly

1235 1240 1245
Arg Ala Pro Lys Asp Ile Pro Asp Pro Gly Pro Pro Gly Asp Gln

1250 1255 1260
Gly Pro Pro Gly Pro Asp Gly Pro Arg Gly Ala Pro Gly Pro Pro

1265 1270 1275
Gly Leu Pro Gly Ser Val Asp Leu Leu Arg Gly Glu Pro Gly Asp

1280 1285 1290
Cys Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro

1295 1300 1305
Pro Gly Tyr Lys Gly Phe Pro Gly Cys Asp Gly Lys Asp Gly Gln

1310 1315 1320
Lys Gly Pro Val Gly Phe Pro Gly Pro Gln Gly Pro His Gly Phe

1325 1330 1335
Pro Gly Pro Pro Gly Glu Lys Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Arg

1340 1345 1350
Lys Gly Pro Thr Gly Leu Pro Gly Pro Arg Gly Glu Pro Gly Pro

1355 1360 1365
Pro Ala Asp Val Asp Asp Cys Pro Arg Ile Pro Gly Leu Pro Gly

1370 1375 1380
Ala Pro Gly Met Arg Gly Pro Glu Gly Ala Met Gly Leu Pro Gly

1385 1390 1395

Met Arg Gly Pro Ser Gly Pro Gly Cys Lys Gly Glu Pro Gly Leu		
1400	1405	1410
Asp Gly Arg Arg Gly Val Asp Gly Val Pro Gly Ser Pro Gly Pro		
1415	1420	1425
Pro Gly Arg Lys Gly Asp Thr Gly Glu Asp Gly Tyr Pro Gly Gly		
1430	1435	1440
Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ile Gly Asp Pro Gly Pro Lys Gly Phe		
1445	1450	1455
Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Gly Phe Leu Leu Val Leu His Ser Gln		
1460	1465	1470
Thr Asp Gln Glu Pro Thr Cys Pro Leu Gly Met Pro Arg Leu Trp		
1475	1480	1485
Thr Gly Tyr Ser Leu Leu Tyr Leu Glu Gly Gln Glu Lys Ala His		
1490	1495	1500
Asn Gln Asp Leu Gly Leu Ala Gly Ser Cys Leu Pro Val Phe Ser		
1505	1510	1515
Thr Leu Pro Phe Ala Tyr Cys Asn Ile His Gln Val Cys His Tyr		
1520	1525	1530
Ala Gln Arg Asn Asp Arg Ser Tyr Trp Leu Ala Ser Ala Ala Pro		
1535	1540	1545
Leu Pro Met Met Pro Leu Ser Glu Glu Ala Ile Arg Pro Tyr Val		
1550	1555	1560
Ser Arg Cys Ala Val Cys Glu Ala Pro Ala Gln Ala Val Ala Val		
1565	1570	1575
His Ser Gln Asp Gln Ser Ile Pro Pro Cys Pro Gln Thr Trp Arg		
1580	1585	1590
Ser Leu Trp Ile Gly Tyr Ser Phe Leu Met His Thr Gly Ala Gly		
1595	1600	1605
Asp Gln Gly Gly Gly Gln Ala Leu Met Ser Pro Gly Ser Cys Leu		
1610	1615	1620
Glu Asp Phe Arg Ala Ala Pro Phe Leu Glu Cys Gln Gly Arg Gln		

1625 1630 1635
 Gly Thr Cys His Phe Phe Ala Asn Lys Tyr Ser Phe Trp Leu Thr
 1640 1645 1650
 Thr Val Lys Ala Asp Leu Gln Phe Ser Ser Ala Pro Ala Pro Asp

1655 1660 1665
 Thr Leu Lys Glu Ser Gln Ala Gln Arg Gln Lys Ile Ser Arg Cys
 1670 1675 1680
 Gln Val Cys Val Lys Tyr Ser
 1685 1690

<210> 96

<211> 1696

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1696)

<223> human alpha5 chain of type IV collagen

<400> 96

Met Glu Val Asp Ser Gly Lys Thr Glu Asn Arg Asp Trp Glu Gly Phe
 1 5 10 15

Cys Tyr Ser Thr Ser Ala Tyr Trp Lys Asn Leu Tyr Asp Gly Leu Leu
 20 25 30

Ala Cys Tyr Gly Cys Ser Pro Gly Ser Lys Cys Asp Cys Ser Gly Ile
 35 40 45

Lys Gly Glu Lys Gly Glu Arg Gly Phe Pro Gly Leu Glu Gly His Pro
 50 55 60

Gly Leu Pro Gly Phe Pro Gly Pro Glu Gly Pro Pro Gly Pro Arg Gly
 65 70 75 80

Gln Lys Gly Asp Asp Gly Ile Pro Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Ile
 85 90 95

Arg Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Phe Pro Gly Thr Pro Gly Leu Pro
 100 105 110

Gly Met Pro Gly His Asp Gly Ala Pro Gly Pro Gln Gly Ile Pro Gly

115	120	125	
Cys Asn Gly Thr Lys Gly Glu Arg Gly Phe Pro Gly Ser Pro Gly Phe			
130	135	140	
Pro Gly Leu Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Pro Gly Met Lys			
145	150	155	160
Gly Glu Pro Gly Ser Ile Ile Met Ser Ser Leu Pro Gly Pro Lys Gly			
165	170	175	
Asn Pro Gly Tyr Pro Gly Pro Pro Gly Ile Gln Gly Leu Pro Gly Pro			
180	185	190	
Thr Gly Ile Pro Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Leu Met			
195	200	205	
Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Asn Met Gly			
210	215	220	
Leu Asn Phe Gln Gly Pro Lys Gly Glu Lys Gly Glu Gln Gly Leu Gln			
225	230	235	240
Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Gln Ile Ser Glu Gln Lys Arg Pro Ile			
245	250	255	
Asp Val Glu Phe Gln Lys Gly Asp Gln Gly Leu Pro Gly Asp Arg Gly			
260	265	270	
Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Arg Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Gly			
275	280	285	
Glu Lys Gly Glu Lys Gly Glu Gln Gly Glu Pro Gly Lys Arg Gly Lys			
290	295	300	
Pro Gly Lys Asp Gly Glu Asn Gly Gln Pro Gly Ile Pro Gly Leu Pro			
305	310	315	320
Gly Asp Pro Gly Tyr Pro Gly Glu Pro Gly Arg Asp Gly Glu Lys Gly			
325	330	335	
Gln Lys Gly Asp Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Leu Val Ile Pro			
340	345	350	
Arg Pro Gly Thr Gly Ile Thr Ile Gly Glu Lys Gly Asn Ile Gly Leu			
355	360	365	

Pro Gly Leu Pro Gly Glu Lys Gly Glu Arg Gly Phe Pro Gly Ile Gln
 370 375 380
 Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ala Ala Val Met Gly Pro
 385 390 395 400

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

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

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

Gly Pro Lys Gly Glu Pro Gly Gly Ile Thr Phe Lys Gly Glu Arg Gly
 595 600 605
 Pro Pro Gly Asn Pro Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly Asn Ile Gly Pro

610 615 620
 Met Gly Pro Pro Gly Phe Gly Pro Pro Gly Pro Val Gly Glu Lys Gly
 625 630 635 640
 Ile Gln Gly Val Ala Gly Asn Pro Gly Gln Pro Gly Ile Pro Gly Pro
 645 650 655

 Lys Gly Asp Pro Gly Gln Thr Ile Thr Gln Pro Gly Lys Pro Gly Leu
 660 665 670
 Pro Gly Asn Pro Gly Arg Asp Gly Asp Val Gly Leu Pro Gly Asp Pro
 675 680 685
 Gly Leu Pro Gly Gln Pro Gly Leu Pro Gly Ile Pro Gly Ser Lys Gly
 690 695 700
 Glu Pro Gly Ile Pro Gly Ile Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Lys
 705 710 715 720

 Gly Phe Pro Gly Ile Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Thr Pro Gly
 725 730 735
 Arg Ile Gly Leu Glu Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Phe Pro Gly Pro
 740 745 750
 Lys Gly Glu Pro Gly Phe Ala Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly
 755 760 765
 Leu Pro Gly Phe Lys Gly Ala Leu Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Phe
 770 775 780

 Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Arg Thr Gly Leu Asp Gly Leu Pro
 785 790 795 800
 Gly Pro Lys Gly Asp Val Gly Pro Asn Gly Gln Pro Gly Pro Met Gly
 805 810 815
 Pro Pro Gly Leu Pro Gly Ile Gly Val Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro
 820 825 830
 Gly Ile Pro Gly Pro Ile Gly Gln Pro Gly Leu His Gly Ile Pro Gly
 835 840 845

 Glu Lys Gly Asp Pro Gly Pro Pro Gly Leu Asp Val Pro Gly Pro Pro
 850 855 860

Gly Glu Arg Gly Ser Pro Gly Ile Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ile Gly
 865 870 875 880
 Pro Pro Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly Lys Ala Gly Ala Ser Gly Phe
 885 890 895
 Pro Gly Thr Lys Gly Glu Met Gly Met Met Gly Pro Pro Gly Pro Pro
 900 905 910

Gly Pro Leu Gly Ile Pro Gly Arg Ser Gly Val Pro Gly Leu Lys Gly
 915 920 925
 Asp Asp Gly Leu Gln Gly Gln Pro Gly Leu Pro Gly Pro Thr Gly Glu
 930 935 940
 Lys Gly Ser Lys Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Met
 945 950 955 960
 Asp Pro Asn Leu Leu Gly Ser Lys Gly Glu Lys Gly Glu Pro Gly Leu
 965 970 975

Pro Gly Ile Pro Gly Val Ser Gly Pro Lys Gly Tyr Gln Gly Leu Pro
 980 985 990
 Gly Asp Pro Gly Gln Pro Gly Leu Ser Gly Gln Pro Gly Leu Pro Gly
 995 1000 1005
 Pro Pro Gly Pro Lys Gly Asn Pro Gly Leu Pro Gly Gln Pro Gly
 1010 1015 1020
 Leu Ile Gly Pro Pro Gly Leu Lys Gly Thr Ile Gly Asp Met Gly
 1025 1030 1035

Phe Pro Gly Pro Gln Gly Val Glu Gly Pro Pro Gly Pro Ser Gly
 1040 1045 1050
 Val Pro Gly Gln Pro Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly Gln Lys Gly
 1055 1060 1065
 Asp Lys Gly Asp Pro Gly Ile Ser Ser Ile Gly Leu Pro Gly Leu
 1070 1075 1080
 Pro Gly Pro Lys Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Tyr Pro Gly Asn
 1085 1090 1095

Pro Gly Ile Lys Gly Ser Val Gly Asp Pro Gly Leu Pro Gly Leu

1100	1105	1110
Pro Gly Thr Pro Gly Ala Lys	Gly Gln Pro Gly Leu	Pro Gly Phe
1115	1120	1125
Pro Gly Thr Pro Gly Pro Pro	Gly Pro Lys Gly Ile	Ser Gly Pro
1130	1135	1140
Pro Gly Asn Pro Gly Leu Pro	Gly Glu Pro Gly Pro	Val Gly Gly
1145	1150	1155
Gly Gly His Pro Gly Gln Pro	Gly Pro Pro Gly Glu	Lys Gly Lys
1160	1165	1170
Pro Gly Gln Asp Gly Ile Pro	Gly Pro Ala Gly Gln	Lys Gly Glu
1175	1180	1185
Pro Gly Gln Pro Gly Phe Gly	Asn Pro Gly Pro Pro	Gly Leu Pro
1190	1195	1200
Gly Leu Ser Gly Gln Lys Gly	Asp Gly Gly Leu Pro	Gly Ile Pro
1205	1210	1215
Gly Asn Pro Gly Leu Pro Gly	Pro Lys Gly Glu Pro	Gly Phe His
1220	1225	1230
Gly Phe Pro Gly Val Gln Gly	Pro Pro Gly Pro Pro	Gly Ser Pro
1235	1240	1245
Gly Pro Ala Leu Glu Gly Pro	Lys Gly Asn Pro Gly	Pro Gln Gly
1250	1255	1260
Pro Pro Gly Arg Pro Gly Pro	Thr Gly Phe Gln Gly	Leu Pro Gly
1265	1270	1275
Pro Glu Gly Pro Pro Gly Leu	Pro Gly Asn Gly Gly	Ile Lys Gly
1280	1285	1290
Glu Lys Gly Asn Pro Gly Gln	Pro Gly Leu Pro Gly	Leu Pro Gly
1295	1300	1305
Leu Lys Gly Asp Gln Gly Pro	Pro Gly Leu Gln Gly	Asn Pro Gly
1310	1315	1320
Arg Pro Gly Leu Asn Gly Met	Lys Gly Asp Pro Gly	Leu Pro Gly
1325	1330	1335

Val Pro Gly Phe Pro Gly Met	Lys Gly Pro Ser Gly	Val Pro Gly
1340	1345	1350
Ser Ala Gly Pro Glu Gly Glu	Pro Gly Leu Ile Gly	Pro Pro Gly
1355	1360	1365
Pro Pro Gly Leu Pro Gly Pro	Ser Gly Gln Ser Ile	Ile Ile Lys
1370	1375	1380
Gly Asp Ala Gly Pro Pro Gly	Ile Pro Gly Gln Pro	Gly Leu Lys
1385	1390	1395
Gly Leu Pro Gly Pro Gln Gly	Pro Gln Gly Leu Pro	Gly Pro Thr
1400	1405	1410
Gly Pro Pro Gly Asp Pro Gly	Arg Asn Gly Leu Pro	Gly Phe Asp
1415	1420	1425
Gly Ala Gly Gly Arg Lys Gly	Asp Pro Gly Leu Pro	Gly Gln Pro
1430	1435	1440
Gly Thr Arg Gly Leu Asp Gly	Pro Pro Gly Pro Asp	Gly Leu Gln
1445	1450	1455
Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly	Thr Ser Ser Val Ala	His Gly Phe
1460	1465	1470
Leu Ile Thr Arg His Ser Gln	Thr Thr Asp Ala Pro	Gln Cys Pro
1475	1480	1485
Gln Gly Thr Leu Gln Val Tyr	Glu Gly Phe Ser Leu	Leu Tyr Val
1490	1495	1500
Gln Gly Asn Lys Arg Ala His	Gly Gln Asp Leu Gly	Thr Ala Gly
1505	1510	1515
Ser Cys Leu Arg Arg Phe Ser	Thr Met Pro Phe Met	Phe Cys Asn
1520	1525	1530
Ile Asn Asn Val Cys Asn Phe	Ala Ser Arg Asn Asp	Tyr Ser Tyr
1535	1540	1545
Trp Leu Ser Thr Pro Glu Pro	Met Pro Met Ser Met	Gln Pro Leu
1550	1555	1560
Lys Gly Gln Ser Ile Gln Pro	Phe Ile Ser Arg Cys	Ala Val Cys

1565 1570 1575

Glu Ala Pro Ala Val Val Ile Ala Val His Ser Gln Thr Ile Gln

1580 1585 1590

Ile Pro His Cys Pro Gln Gly Trp Asp Ser Leu Trp Ile Gly Tyr

1595 1600 1605

Ser Phe Met Met His Thr Ser Ala Gly Ala Glu Gly Ser Gly Gln

1610 1615 1620

Ala Leu Ala Ser Pro Gly Ser Cys Leu Glu Glu Phe Arg Ser Ala

1625 1630 1635

Pro Phe Ile Glu Cys His Gly Arg Gly Thr Cys Asn Tyr Tyr Ala

1640 1645 1650

Asn Ser Tyr Ser Phe Trp Leu Ala Thr Val Asp Val Ser Asp Met

1655 1660 1665

Phe Ser Lys Pro Gln Ser Glu Thr Leu Lys Ala Gly Asp Leu Arg

1670 1675 1680

Thr Arg Ile Ser Arg Cys Gln Val Cys Met Lys Arg Thr

1685 1690 1695

<210>

97

<211> 1708

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1708)

<223> human alpha6 chain of type IV collagen

<400> 97

Met Leu Ile Asn Lys Leu Trp Leu Leu Leu Val Thr Leu Cys Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Asp Cys Ser Gly Ser Cys Gln Cys Phe Pro Glu Lys Gly Ala

35 40 45

Arg Gly Arg Pro Gly Pro Ile Gly Ile Gln Gly Pro Thr Gly Pro Gln
50 55 60

Gly Phe Thr Gly Ser Thr Gly Leu Ser Gly Leu Lys Gly Glu Arg Gly
65 70 75 80

Phe Pro Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Pro
85 90 95

Met Gly Val Pro Gly Phe Leu Gly Ile Asn Gly Ile Pro Gly His Pro
100 105 110

Gly Gln Pro Gly Pro Arg Gly Pro Pro Gly Leu Asp Gly Cys Asn Gly
115 120 125

Thr Gln Gly Ala Val Gly Phe Pro Gly Pro Asp Gly Tyr Pro Gly Leu
130 135 140

Leu Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Gln Lys Gly Ser Lys Gly Asp Pro
145 150 155 160

Val Leu Ala Pro Gly Ser Phe Lys Gly Met Lys Gly Asp Pro Gly Leu
165 170 175

Pro Gly Leu Asp Gly Ile Thr Gly Pro Gln Gly Ala Pro Gly Phe Pro
180 185 190

Gly Ala Val Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Pro Pro Gly
195 200 205

Pro Pro Gly Pro Leu Gly Pro Asp Gly Asn Met Gly Leu Gly Phe Gln
210 215 220

Gly Glu Lys Gly Val Lys Gly Asp Val Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly
225 230 235 240

Pro Pro Pro Ser Thr Gly Glu Leu Glu Phe Met Gly Phe Pro Lys Gly
245 250 255

Lys Lys Gly Ser Lys Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Phe Pro Gly Ile
260 265 270

Ser Gly Pro Pro Gly Phe Pro Gly Leu Gly Thr Thr Gly Glu Lys Gly
275 280 285

Glu Lys Gly Glu Lys Gly Ile Pro Gly Leu Pro Gly Pro Arg Gly Pro

290				295				300							
Met	Gly	Ser	Glu	Gly	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Gln	Gln	Gly	Lys	Lys
305				310				315				320			
Gly	Thr	Leu	Gly	Phe	Pro	Gly	Leu	Asn	Gly	Phe	Gln	Gly	Ile	Glu	Gly
325				330				335							
Gln	Lys	Gly	Asp	Ile	Gly	Leu	Pro	Gly	Pro	Asp	Val	Phe	Ile	Asp	Ile
340				345				350							
Asp	Gly	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Asn	Pro	Gly	Asp	Pro	Gly	Val	Pro	Gly
355				360				365							
Leu	Pro	Gly	Leu	Lys	Gly	Asp	Glu	Gly	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Gly	Pro
370				375				380							
Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Leu	Pro	Ala	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Leu
385				390				395				400			
Gly	Pro	Gln	Gly	Phe	Pro	Gly	Leu	Lys	Gly	Asp	Gln	Gly	Asn	Pro	Gly
405				410				415							
Arg	Thr	Thr	Ile	Gly	Ala	Ala	Gly	Leu	Pro	Gly	Arg	Asp	Gly	Leu	Pro
420				425				430							
Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Pro	Ser	Pro	Glu	Phe	Glu	Thr	Glu
435				440				445							
Thr	Leu	His	Asn	Lys	Glu	Ser	Gly	Phe	Pro	Gly	Leu	Arg	Gly	Glu	Gln
450				455				460							
Gly	Pro	Lys	Gly	Asn	Leu	Gly	Leu	Lys	Gly	Ile	Lys	Gly	Asp	Ser	Gly
465				470				475				480			
Phe	Cys	Ala	Cys	Asp	Gly	Gly	Val	Pro	Asn	Thr	Gly	Pro	Pro	Gly	Glu
485				490				495							
Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Trp	Gly	Leu	Ile	Gly	Leu	Pro	Gly	Leu	Lys
500				505				510							
Gly	Ala	Arg	Gly	Asp	Arg	Gly	Ser	Gly	Gly	Ala	Gln	Gly	Pro	Ala	Gly
515				520				525							
Ala	Pro	Gly	Leu	Val	Gly	Pro	Leu	Gly	Pro	Ser	Gly	Pro	Lys	Gly	Lys
530				535				540							

Lys Gly Glu Pro Ile Leu Ser Thr Ile Gln Gly Met Pro Gly Asp Arg
545 550 555 560

Gly Asp Ser Gly Ser Gln Gly Phe Arg Gly Val Ile Gly Glu Pro Gly
565 570 575

Lys Asp Gly Val Pro Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly Asp
580 585 590

Gly Gly Gln Gly Phe Pro Gly Glu Lys Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly
595 600 605

Glu Lys Gly His Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Asn Gly Leu Pro
610 615 620

Gly Leu Pro Gly Pro Arg Gly Leu Pro Gly Asp Lys Gly Lys Asp Gly
625 630 635 640

Leu Pro Gly Gln Gln Gly Leu Pro Gly Ser Lys Gly Asp Cys Cys Cys
645 650 655

Arg Glu Val Gly Lys Gly Asp Leu Asp Thr Glu Arg Gly Ile Thr Leu
660 665 670

Pro Cys Ile Ile Pro Gly Ser Tyr Gly Pro Ser Gly Phe Pro Gly Thr
675 680 685

Pro Gly Phe Pro Gly Pro Lys Gly Ser Arg Gly Leu Pro Gly Thr Pro
690 695 700

Gly Gln Pro Gly Ser Ser Gly Ser Lys Gly Glu Pro Gly Ser Pro Gly
705 710 715 720

Leu Val His Leu Pro Glu Leu Pro Gly Phe Pro Gly Pro Arg Gly Glu
725 730 735

Lys Gly Leu Pro Gly Phe Pro Gly Leu Pro Gly Lys Asp Gly Leu Pro
740 745 750

Gly Met Ile Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly Ser Lys Gly Ala Thr Gly
755 760 765

Asp Ile Phe Gly Ala Glu Asn Gly Ala Pro Gly Glu Gln Gly Leu Gln
770 775 780

Gly Leu Thr Gly His Lys Gly Phe Leu Gly Asp Ser Gly Leu Pro Gly

785	790										795					800			
Leu	Lys	Gly	Val	His	Gly	Lys	Pro	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Lys	Gly	Glu				
				805				810				815							
Arg	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Val	Gly	Gln	Pro	Gly	Thr	Pro				
				820				825				830							
Gly	Ser	Ser	Gly	Pro	Tyr	Gly	Ile	Lys	Gly	Lys	Ser	Gly	Leu	Pro	Gly				
				835				840				845							
Ala	Pro	Gly	Phe	Pro	Gly	Ile	Ser	Gly	His	Pro	Gly	Lys	Lys	Gly	Thr				
				850				855				860							
Arg	Gly	Lys	Lys	Gly	Pro	Pro	Gly	Ser	Ile	Val	Lys	Lys	Gly	Leu	Pro				
865				870				875				880							
Gly	Leu	Lys	Gly	Leu	Pro	Gly	Asn	Pro	Gly	Leu	Val	Gly	Leu	Lys	Gly				
				885				890				895							
Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Val	Ala	Gly	Leu	Pro	Ala	Leu	Ser	Gly	Pro				
				900				905				910							
Lys	Gly	Glu	Lys	Gly	Ser	Val	Gly	Phe	Val	Gly	Phe	Pro	Gly	Ile	Pro				
				915				920				925							
Gly	Leu	Pro	Gly	Ile	Pro	Gly	Thr	Arg	Gly	Leu	Lys	Gly	Ile	Pro	Gly				
930				935				940											
Ser	Thr	Gly	Lys	Met	Gly	Pro	Ser	Gly	Arg	Ala	Gly	Thr	Pro	Gly	Glu				
945				950				955				960							
Lys	Gly	Asp	Arg	Gly	Asn	Pro	Gly	Pro	Val	Gly	Ile	Pro	Ser	Pro	Arg				
				965				970				975							
Arg	Pro	Met	Ser	Asn	Leu	Trp	Leu	Lys	Gly	Asp	Lys	Gly	Ser	Gln	Gly				
				980				985				990							
Ser	Ala	Gly	Ser	Asn	Gly	Phe	Pro	Gly	Pro	Arg	Gly	Asp	Lys	Gly	Glu				
995				1000				1005											
Ala	Gly	Arg	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Leu	Pro	Gly	Ala	Pro	Gly	Leu					
1010				1015				1020											
Pro	Gly	Ile	Ile	Lys	Gly	Val	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly					
1025				1030				1035											

Phe Met Gly Ile Arg Gly Leu Pro Gly Leu Lys Gly Ser Ser Gly		
1040	1045	1050
Ile Thr Gly Phe Pro Gly Met Pro Gly Glu Ser Gly Ser Gln Gly		
1055	1060	1065
Ile Arg Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly Ala Ser Gly Leu Pro Gly		
1070	1075	1080
Leu Lys Gly Asp Asn Gly Gln Thr Val Glu Ile Ser Gly Ser Pro		
1085	1090	1095
Gly Pro Lys Gly Gln Pro Gly Glu Ser Gly Phe Lys Gly Thr Lys		
1100	1105	1110
Gly Arg Asp Gly Leu Ile Gly Asn Ile Gly Phe Pro Gly Asn Lys		
1115	1120	1125
Gly Glu Asp Gly Lys Val Gly Val Ser Gly Asp Val Gly Leu Pro		
1130	1135	1140
Gly Ala Pro Gly Phe Pro Gly Val Ala Gly Met Arg Gly Glu Pro		
1145	1150	1155
Gly Leu Pro Gly Ser Ser Gly His Gln Gly Ala Ile Gly Pro Leu		
1160	1165	1170
Gly Ser Pro Gly Leu Ile Gly Pro Lys Gly Phe Pro Gly Phe Pro		
1175	1180	1185
Gly Leu His Gly Leu Asn Gly Leu Pro Gly Thr Lys Gly Thr His		
1190	1195	1200
Gly Thr Pro Gly Pro Ser Ile Thr Gly Val Pro Gly Pro Ala Gly		
1205	1210	1215
Leu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Lys Gly Tyr Pro Gly Ile Gly Ile		
1220	1225	1230
Gly Ala Pro Gly Lys Pro Gly Leu Arg Gly Gln Lys Gly Asp Arg		
1235	1240	1245
Gly Phe Pro Gly Leu Gln Gly Pro Ala Gly Leu Pro Gly Ala Pro		
1250	1255	1260
Gly Ile Ser Leu Pro Ser Leu Ile Ala Gly Gln Pro Gly Asp Pro		

1265	1270	1275
Gly Arg Pro Gly Leu Asp Gly	Glu Arg Gly Arg Pro	Gly Pro Ala
1280	1285	1290
Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly	Pro Ser Ser Asn Gln	Gly Asp Thr
1295	1300	1305
Gly Asp Pro Gly Phe Pro Gly	Ile Pro Gly Pro Lys	Gly Pro Lys
1310	1315	1320
Gly Asp Gln Gly Ile Pro Gly	Phe Ser Gly Leu Pro	Gly Glu Leu
1325	1330	1335
Gly Leu Lys Gly Met Arg Gly	Glu Pro Gly Phe Met	Gly Thr Pro
1340	1345	1350
Gly Lys Val Gly Pro Pro Gly	Asp Pro Gly Phe Pro	Gly Met Lys
1355	1360	1365
Gly Lys Ala Gly Pro Arg Gly	Ser Ser Gly Leu Gln	Gly Asp Pro
1370	1375	1380
Gly Gln Thr Pro Thr Ala Glu	Ala Val Gln Val Pro	Pro Gly Pro
1385	1390	1395
Leu Gly Leu Pro Gly Ile Asp	Gly Ile Pro Gly Leu	Thr Gly Asp
1400	1405	1410
Pro Gly Ala Gln Gly Pro Val	Gly Leu Gln Gly Ser	Lys Gly Leu
1415	1420	1425
Pro Gly Ile Pro Gly Lys Asp	Gly Pro Ser Gly Leu	Pro Gly Pro
1430	1435	1440
Pro Gly Ala Leu Gly Asp Pro	Gly Leu Pro Gly Leu	Gln Gly Pro
1445	1450	1455
Pro Gly Phe Glu Gly Ala Pro	Gly Gln Gln Gly Pro	Phe Gly Met
1460	1465	1470
Pro Gly Met Pro Gly Gln Ser	Met Arg Val Gly Tyr	Thr Leu Val
1475	1480	1485
Lys His Ser Gln Ser Glu Gln	Val Pro Pro Cys Pro	Ile Gly Met
1490	1495	1500

Ser Gln Leu Trp Val Gly Tyr	Ser Leu Leu Phe Val	Glu Gly Gln
1505	1510	1515
Glu Lys Ala His Asn Gln Asp	Leu Gly Phe Ala Gly	Ser Cys Leu
1520	1525	1530
Pro Arg Phe Ser Thr Met Pro	Phe Ile Tyr Cys Asn	Ile Asn Glu
1535	1540	1545
Val Cys His Tyr Ala Arg Arg	Asn Asp Lys Ser Tyr	Trp Leu Ser
1550	1555	1560
Thr Thr Ala Pro Ile Pro Met	Met Pro Val Ser Gln	Thr Gln Ile
1565	1570	1575
Pro Gln Tyr Ile Ser Arg Cys	Ser Val Cys Glu Ala	Pro Ser Gln
1580	1585	1590
Ala Ile Ala Val His Ser Gln	Asp Ile Thr Ile Pro	Gln Cys Pro
1595	1600	1605
Leu Gly Trp Arg Ser Leu Trp	Ile Gly Tyr Ser Phe	Leu Met His
1610	1615	1620
Thr Ala Ala Gly Ala Glu Gly	Gly Gly Gln Ser Leu	Val Ser Pro
1625	1630	1635
Gly Ser Cys Leu Glu Asp Phe	Arg Ala Thr Pro Phe	Ile Glu Cys
1640	1645	1650
Ser Gly Ala Arg Gly Thr Cys	His Tyr Phe Ala Asn	Lys Tyr Ser
1655	1660	1665
Phe Trp Leu Thr Thr Val Glu	Glu Arg Gln Gln Phe	Gly Glu Leu
1670	1675	1680
Pro Val Ser Glu Thr Leu Lys	Ala Gly Gln Leu His	Thr Arg Val
1685	1690	1695
Ser Arg Cys Gln Val Cys Met	Lys Ser Leu	
1700	1705	

<210> 98

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR-1

<400> 98

Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr

1 5 10 15
Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val

20 25 30
Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn

35 40 45
Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg

50 55 60
Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys

65 70 75 80
Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu

85 90 95
Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro Asp Thr Glu

100 105 110
Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp Asn Ser His

115 120 125
Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu His Leu Tyr

130 135 140
Ile Leu Ile Gly Val Ser Val Val Phe Leu Phe Cys Leu Leu Leu Leu

145 150 155 160
Val Leu Phe Cys Leu His Arg Gln Asn Gln Ile Lys Gln Gly Pro Pro

165 170 175
Arg Ser Lys Asp Glu Glu Gln Lys Pro Gln Gln Arg Pro Asp Leu Ala

180 185 190
Val Asp Val Leu Glu Arg Thr Ala Asp Lys Ala Thr Val Asn Gly Leu

195 200 205
Pro Glu Lys Asp Arg Glu Thr Asp Thr Ser Ala Leu Ala Ala Gly Ser

210 215 220
Ser Gln Glu Val Thr Tyr Ala Gln Leu Asp His Trp Ala Leu Thr Gln

225 230 235 240
 Arg Thr Ala Arg Ala Val Ser Pro Gln Ser Thr Lys Pro Met Ala Glu
 245 250 255
 Ser Ile Thr Tyr Ala Ala Val Ala Arg His
 260 265

<210> 99

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR-2

<400> 99

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

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

 115 120 125
 Asp Ala Pro
 130

<210> 100

<211> 410

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Glycoprotein IV (CD36 extracellular domain)

<400> 100

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

1 5 10 15

Glu Gly Thr Ile Ala Phe Lys Asn Trp Val Lys Thr Gly Thr Glu Val

20 25 30

Tyr Arg Gln Phe Trp Ile Phe Asp Val Gln Asn Pro Gln Glu Val Met

35 40 45

Met Asn Ser Ser Asn Ile Gln Val Lys Gln Arg Gly Pro Tyr Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Arg Phe Leu Ala Lys Glu Asn Val Thr Gln Asp Ala Glu Asp

65 70 75 80

Asn Thr Val Ser Phe Leu Gln Pro Asn Gly Ala Ile Phe Glu Pro Ser

85 90 95

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

100 105 110

Val Ala Ala Ala Ser His Ile Tyr Gln Asn Gln Phe Val Gln Met Ile

115 120 125

Leu Asn Ser Leu Ile Asn Lys Ser Lys Ser Ser Met Phe Gln Val Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Pro Tyr Pro Val Thr Thr Thr Val Gly Leu Phe Tyr Pro Tyr Asn

165 170 175

Asn Thr Ala Asp Gly Val Tyr Lys Val Phe Asn Gly Lys Asp Asn Ile

180 185 190

Ser Lys Val Ala Ile Ile Asp Thr Tyr Lys Gly Lys Arg Asn Leu Ser

195 200 205

Tyr Trp Glu Ser His Cys Asp Met Ile Asn Gly Thr Asp Ala Ala Ser

210 215 220

Phe Pro Pro Phe Val Glu Lys Ser Gln Val Leu Gln Phe Phe Ser Ser

225 230 235 240

Asp Ile Cys Arg Ser Ile Tyr Ala Val Phe Glu Ser Asp Val Asn Leu

245 250 255

Lys Gly Ile Pro Val Tyr Arg Phe Val Leu Pro Ser Lys Ala Phe Ala

260 265 270

Ser Pro Val Glu Asn Pro Asp Asn Tyr Cys Phe Cys Thr Glu Lys Ile

275 280 285

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

290 295 300

Lys Glu Gly Arg Pro Val Tyr Ile Ser Leu Pro His Phe Leu Tyr Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

Glu His Arg Thr Tyr Leu Asp Ile Glu Pro Ile Thr Gly Phe Thr Leu

340 345 350

Gln Phe Ala Lys Arg Leu Gln Val Asn Leu Leu Val Lys Pro Ser Glu

355 360 365

Lys Ile Gln Val Leu Lys Asn Leu Lys Arg Asn Tyr Ile Val Pro Ile

370 375 380

Leu Trp Leu Asn Glu Thr Gly Thr Ile Gly Asp Glu Lys Ala Asn Met

385 390 395 400

Phe Arg Ser Gln Val Thr Gly Lys Ile Asn

405 410

<210> 101

<211> 1219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Nidogen

<400> 101

Leu Ser Arg Gln Glu Leu Phe Pro Phe Gly Pro Gly Gln Gly Asp Leu

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

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

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

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

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

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

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

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

500	505	510	
Asp Glu His Gly His Leu Thr Ile Asp Thr Glu Leu Glu Gly Arg Val			
515	520	525	
Pro Gln Ile Pro Phe Gly Ser Ser Val His Ile Glu Pro Tyr Thr Glu			
530	535	540	
Leu Tyr His Tyr Ser Thr Ser Val Ile Thr Ser Ser Ser Thr Arg Glu			
545	550	555	560
Tyr Thr Val Thr Glu Pro Glu Arg Asp Gly Ala Ser Pro Ser Arg Ile			
565	570	575	
Tyr Thr Tyr Gln Trp Arg Gln Thr Ile Thr Phe Gln Glu Cys Val His			
580	585	590	
Asp Asp Ser Arg Pro Ala Leu Pro Ser Thr Gln Gln Leu Ser Val Asp			
595	600	605	
Ser Val Phe Val Leu Tyr Asn Gln Glu Glu Lys Ile Leu Arg Tyr Ala			
610	615	620	
Leu Ser Asn Ser Ile Gly Pro Val Arg Glu Gly Ser Pro Asp Ala Leu			
625	630	635	640
Gln Asn Pro Cys Tyr Ile Gly Thr His Gly Cys Asp Thr Asn Ala Ala			
645	650	655	
Cys Arg Pro Gly Pro Arg Thr Gln Phe Thr Cys Glu Cys Ser Ile Gly			
660	665	670	
Phe Arg Gly Asp Gly Arg Thr Cys Tyr Asp Ile Asp Glu Cys Ser Glu			
675	680	685	
Gln Pro Ser Val Cys Gly Ser His Thr Ile Cys Asn Asn His Pro Gly			
690	695	700	
Thr Phe Arg Cys Glu Cys Val Glu Gly Tyr Gln Phe Ser Asp Glu Gly			
705	710	715	720
Thr Cys Val Ala Val Val Asp Gln Arg Pro Ile Asn Tyr Cys Glu Thr			
725	730	735	
Gly Leu His Asn Cys Asp Ile Pro Gln Arg Ala Gln Cys Ile Tyr Thr			
740	745	750	

Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Cys Ser Cys Leu Pro Gly Phe Ser Gly Asp
755 760 765

Gly Gln Ala Cys Gln Asp Val Asp Glu Cys Gln Pro Ser Arg Cys His
770 775 780

Pro Asp Ala Phe Cys Tyr Asn Thr Pro Gly Ser Phe Thr Cys Gln Cys
785 790 795 800

Lys Pro Gly Tyr Gln Gly Asp Gly Phe Arg Cys Val Pro Gly Glu Val
805 810 815

Glu Lys Thr Arg Cys Gln His Glu Arg Glu His Ile Leu Gly Ala Ala
820 825 830

Gly Ala Thr Asp Pro Gln Arg Pro Ile Pro Pro Gly Leu Phe Val Pro
835 840 845

Glu Cys Asp Ala His Gly His Tyr Ala Pro Thr Gln Cys His Gly Ser
850 855 860

Thr Gly Tyr Cys Trp Cys Val Asp Arg Asp Gly Arg Glu Val Glu Gly
865 870 875 880

Thr Arg Thr Arg Pro Gly Met Thr Pro Pro Cys Leu Ser Thr Val Ala
885 890 895

Pro Pro Ile His Gln Gly Pro Ala Val Pro Thr Ala Val Ile Pro Leu
900 905 910

Pro Pro Gly Thr His Leu Leu Phe Ala Gln Thr Gly Lys Ile Glu Arg
915 920 925

Leu Pro Leu Glu Gly Asn Thr Met Arg Lys Thr Glu Ala Lys Ala Phe
930 935 940

Leu His Val Pro Ala Lys Val Ile Ile Gly Leu Ala Phe Asp Cys Val
945 950 955 960

Asp Lys Met Val Tyr Trp Thr Asp Ile Thr Glu Pro Ser Ile Gly Arg
965 970 975

Ala Ser Leu His Gly Gly Glu Pro Thr Thr Ile Ile Arg Gln Asp Leu
980 985 990

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

995	1000	1005
Trp Thr Asp Ser Asn Leu Asp	Arg Ile Glu Val Ala	Lys Leu Asp
1010	1015	1020
Gly Thr Gln Arg Arg Val Leu	Phe Glu Thr Asp Leu	Val Asn Pro
1025	1030	1035
Arg Gly Ile Val Thr Asp Ser	Val Arg Gly Asn Leu	Tyr Trp Thr
1040	1045	1050
Asp Trp Asn Arg Asp Asn Pro	Lys Ile Glu Thr Ser	Tyr Met Asp
1055	1060	1065
Gly Thr Asn Arg Arg Ile Leu	Val Gln Asp Asp Leu	Gly Leu Pro
1070	1075	1080
Asn Gly Leu Thr Phe Asp Ala	Phe Ser Ser Gln Leu	Cys Trp Val
1085	1090	1095
Asp Ala Gly Thr Asn Arg Ala	Glu Cys Leu Asn Pro	Ser Gln Pro
1100	1105	1110
Ser Arg Arg Lys Ala Leu Glu	Gly Leu Gln Tyr Pro	Phe Ala Val
1115	1120	1125
Thr Ser Tyr Gly Lys Asn Leu	Tyr Phe Thr Asp Trp	Lys Met Asn
1130	1135	1140
Ser Val Val Ala Leu Asp Leu	Ala Ile Ser Lys Glu	Thr Asp Ala
1145	1150	1155
Phe Gln Pro His Lys Gln Thr	Arg Leu Tyr Gly Ile	Thr Thr Ala
1160	1165	1170
Leu Ser Gln Cys Pro Gln Gly	His Asn Tyr Cys Ser	Val Asn Asn
1175	1180	1185
Gly Gly Cys Thr His Leu Cys	Leu Ala Thr Pro Gly	Ser Arg Thr
1190	1195	1200
Cys Arg Cys Pro Asp Asn Thr	Leu Gly Val Asp Cys	Ile Glu Gln
1205	1210	1215
Lys		

<210> 102

<211> 4370

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Perlecan

<400> 102

Val Thr His Gly Leu Arg Ala Tyr Asp Gly Leu Ser Leu Pro Glu Asp

1 5 10 15

Ile Glu Thr Val Thr Ala Ser Gln Met Arg Trp Thr His Ser Tyr Leu

20 25 30

Ser Asp Asp Glu Asp Met Leu Ala Asp Ser Ile Ser Gly Asp Asp Leu

35 40 45

Gly Ser Gly Asp Leu Gly Ser Gly Asp Phe Gln Met Val Tyr Phe Arg

50 55 60

Ala Leu Val Asn Phe Thr Arg Ser Ile Glu Tyr Ser Pro Gln Leu Glu

65 70 75 80

Asp Ala Gly Ser Arg Glu Phe Arg Glu Val Ser Glu Ala Val Val Asp

85 90 95

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

100 105 110

Val Val Phe Ile Lys Glu Leu Asp Gly Trp Val Phe Val Glu Leu Asp

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Gly Phe Gln Phe Arg Arg Leu Gly Thr Val Pro Gln Phe Pro Arg

165 170 175

Ala Cys Thr Glu Ala Glu Phe Ala Cys His Ser Tyr Asn Glu Cys Val

180 185 190

Ala Leu Glu Tyr Arg Cys Asp Arg Arg Pro Asp Cys Arg Asp Met Ser

195 200 205

Asp Glu Leu Asn Cys Glu Glu Pro Val Leu Gly Ile Ser Pro Thr Phe
 210 215 220

Ser Leu Leu Val Glu Thr Thr Ser Leu Pro Pro Arg Pro Glu Thr Thr
 225 230 235 240

Ile Met Arg Gln Pro Pro Val Thr His Ala Pro Gln Pro Leu Leu Pro
 245 250 255

Gly Ser Val Arg Pro Leu Pro Cys Gly Pro Gln Glu Ala Ala Cys Arg
 260 265 270

Asn Gly His Cys Ile Pro Arg Asp Tyr Leu Cys Asp Gly Gln Glu Asp
 275 280 285

Cys Glu Asp Gly Ser Asp Glu Leu Asp Cys Gly Pro Pro Pro Pro Cys
 290 295 300

Glu Pro Asn Glu Phe Pro Cys Gly Asn Gly His Cys Ala Leu Lys Leu
 305 310 315 320

Trp Arg Cys Asp Gly Asp Phe Asp Cys Glu Asp Arg Thr Asp Glu Ala
 325 330 335

Asn Cys Pro Thr Lys Arg Pro Glu Glu Val Cys Gly Pro Thr Gln Phe
 340 345 350

Arg Cys Val Ser Thr Asn Met Cys Ile Pro Ala Ser Phe His Cys Asp
 355 360 365

Glu Glu Ser Asp Cys Pro Asp Arg Ser Asp Glu Phe Gly Cys Met Pro
 370 375 380

Pro Gln Val Val Thr Pro Pro Arg Glu Ser Ile Gln Ala Ser Arg Gly
 385 390 395 400

Gln Thr Val Thr Phe Thr Cys Val Ala Ile Gly Val Pro Thr Pro Ile
 405 410 415

Ile Asn Trp Arg Leu Asn Trp Gly His Ile Pro Ser His Pro Arg Val
 420 425 430

Thr Val Thr Ser Glu Gly Gly Arg Gly Thr Leu Ile Ile Arg Asp Val
 435 440 445

Lys Glu Ser Asp Gln Gly Ala Tyr Thr Cys Glu Ala Met Asn Ala Arg

450 455 460
 Gly Met Val Phe Gly Ile Pro Asp Gly Val Leu Glu Leu Val Pro Gln
 465 470 475 480

 Arg Gly Pro Cys Pro Asp Gly His Phe Tyr Leu Glu His Ser Ala Ala
 485 490 495
 Cys Leu Pro Cys Phe Cys Phe Gly Ile Thr Ser Val Cys Gln Ser Thr
 500 505 510
 Arg Arg Phe Arg Asp Gln Ile Arg Leu Arg Phe Asp Gln Pro Asp Asp
 515 520 525
 Phe Lys Gly Val Asn Val Thr Met Pro Ala Gln Pro Gly Thr Pro Pro
 530 535 540

 Leu Ser Ser Thr Gln Leu Gln Ile Asp Pro Ser Leu His Glu Phe Gln
 545 550 555 560
 Leu Val Asp Leu Ser Arg Arg Phe Leu Val His Asp Ser Phe Trp Ala
 565 570 575
 Leu Pro Glu Gln Phe Leu Gly Asn Lys Val Asp Ser Tyr Gly Gly Ser
 580 585 590
 Leu Arg Tyr Asn Val Arg Tyr Glu Leu Ala Arg Gly Met Leu Glu Pro
 595 600 605

 Val Gln Arg Pro Asp Val Val Leu Met Gly Ala Gly Tyr Arg Leu Leu
 610 615 620
 Ser Arg Gly His Thr Pro Thr Gln Pro Gly Ala Leu Asn Gln Arg Gln
 625 630 635 640
 Val Gln Phe Ser Glu Glu His Trp Val His Glu Ser Gly Arg Pro Val
 645 650 655
 Gln Arg Ala Glu Leu Leu Gln Val Leu Gln Ser Leu Glu Ala Val Leu
 660 665 670

 Ile Gln Thr Val Tyr Asn Thr Lys Met Ala Ser Val Gly Leu Ser Asp
 675 680 685
 Ile Ala Met Asp Thr Thr Val Thr His Ala Thr Ser His Gly Arg Ala
 690 695 700

His Ser Val Glu Glu Cys Arg Cys Pro Ile Gly Tyr Ser Gly Leu Ser
 705 710 715 720
 Cys Glu Ser Cys Asp Ala His Phe Thr Arg Val Pro Gly Gly Pro Tyr
 725 730 735

 Leu Gly Thr Cys Ser Gly Cys Asn Cys Asn Gly His Ala Ser Ser Cys
 740 745 750
 Asp Pro Val Tyr Gly His Cys Leu Asn Cys Gln His Asn Thr Glu Gly
 755 760 765
 Pro Gln Cys Asn Lys Cys Lys Ala Gly Phe Phe Gly Asp Ala Met Lys
 770 775 780
 Ala Thr Ala Thr Ser Cys Arg Pro Cys Pro Cys Pro Tyr Ile Asp Ala
 785 790 795 800

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

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

 Pro Gly His Phe Ser Leu Thr Asn Ala Ala Ser Thr His Thr Thr Asn
 930 935 940
 Glu Gly Ile Phe Ser Pro Thr Pro Gly Glu Leu Gly Phe Ser Ser Phe

945 950 955 960
 His Arg Leu Leu Ser Gly Pro Tyr Phe Trp Ser Leu Pro Ser Arg Phe
 965 970 975
 Leu Gly Asp Lys Val Thr Ser Tyr Gly Gly Glu Leu Arg Phe Thr Val
 980 985 990

 Thr Gln Arg Ser Gln Pro Gly Ser Thr Pro Leu His Gly Gln Pro Leu
 995 1000 1005
 Val Val Leu Gln Gly Asn Asn Ile Ile Leu Glu His His Val Ala
 1010 1015 1020
 Gln Glu Pro Ser Pro Gly Gln Pro Ser Thr Phe Ile Val Pro Phe
 1025 1030 1035
 Arg Glu Gln Ala Trp Gln Arg Pro Asp Gly Gln Pro Ala Thr Arg
 1040 1045 1050

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

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

 Tyr Gly Asp Ala Gln Arg Gly Thr Pro Gln Asp Cys Gln Leu Cys
 1175 1180 1185

Pro Cys Tyr Gly Asp Pro Ala Ala Gly Gln Ala Ala His Thr Cys			
1190	1195	1200	
Phe Leu Asp Thr Asp Gly His Pro Thr Cys Asp Ala Cys Ser Pro			
1205	1210	1215	
Gly His Ser Gly Arg His Cys Glu Arg Cys Ala Pro Gly Tyr Tyr			
1220	1225	1230	
Gly Asn Pro Ser Gln Gly Gln Pro Cys Gln Arg Asp Ser Gln Val			
1235	1240	1245	
Pro Gly Pro Ile Gly Cys Asn Cys Asp Pro Gln Gly Ser Val Ser			
1250	1255	1260	
Ser Gln Cys Asp Ala Ala Gly Gln Cys Gln Cys Lys Ala Gln Val			
1265	1270	1275	
Glu Gly Leu Thr Cys Ser His Cys Arg Pro His His Phe His Leu			
1280	1285	1290	
Ser Ala Ser Asn Pro Asp Gly Cys Leu Pro Cys Phe Cys Met Gly			
1295	1300	1305	
Ile Thr Gln Gln Cys Ala Ser Ser Ala Tyr Thr Arg His Leu Ile			
1310	1315	1320	
Ser Thr His Phe Ala Pro Gly Asp Phe Gln Gly Phe Ala Leu Val			
1325	1330	1335	
Asn Pro Gln Arg Asn Ser Arg Leu Thr Gly Glu Phe Thr Val Glu			
1340	1345	1350	
Pro Val Pro Glu Gly Ala Gln Leu Ser Phe Gly Asn Phe Ala Gln			
1355	1360	1365	
Leu Gly His Glu Ser Phe Tyr Trp Gln Leu Pro Glu Thr Tyr Gln			
1370	1375	1380	
Gly Asp Lys Val Ala Ala Tyr Gly Gly Lys Leu Arg Tyr Thr Leu			
1385	1390	1395	
Ser Tyr Thr Ala Gly Pro Gln Gly Ser Pro Leu Ser Asp Pro Asp			
1400	1405	1410	
Val Gln Ile Thr Gly Asn Asn Ile Met Leu Val Ala Ser Gln Pro			

1415	1420	1425
Ala Leu Gln Gly Pro Glu Arg	Arg Ser Tyr Glu Ile	Met Phe Arg
1430	1435	1440
Glu Glu Phe Trp Arg Arg Pro	Asp Gly Gln Pro Ala	Thr Arg Glu
1445	1450	1455
His Leu Leu Met Ala Leu Ala	Asp Leu Asp Glu Leu	Leu Ile Arg
1460	1465	1470
Ala Thr Phe Ser Ser Val Pro	Leu Ala Ala Ser Ile	Ser Ala Val
1475	1480	1485
Ser Leu Glu Val Ala Gln Pro	Gly Pro Ser Asn Arg	Pro Arg Ala
1490	1495	1500
Leu Glu Val Glu Glu Cys Arg	Cys Pro Pro Gly Tyr	Ile Gly Leu
1505	1510	1515
Ser Cys Gln Asp Cys Ala Pro	Gly Tyr Thr Arg Thr	Gly Ser Gly
1520	1525	1530
Leu Tyr Leu Gly His Cys Glu	Leu Cys Glu Cys Asn	Gly His Ser
1535	1540	1545
Asp Leu Cys His Pro Glu Thr	Gly Ala Cys Ser Gln	Cys Gln His
1550	1555	1560
Asn Ala Ala Gly Glu Phe Cys	Glu Leu Cys Ala Pro	Gly Tyr Tyr
1565	1570	1575
Gly Asp Ala Thr Ala Gly Thr	Pro Glu Asp Cys Gln	Pro Cys Ala
1580	1585	1590
Cys Pro Leu Thr Asn Pro Glu	Asn Met Phe Ser Arg	Thr Cys Glu
1595	1600	1605
Ser Leu Gly Ala Gly Gly Tyr	Arg Cys Thr Ala Cys	Glu Pro Gly
1610	1615	1620
Tyr Thr Gly Gln Tyr Cys Glu	Gln Cys Gly Pro Gly	Tyr Val Gly
1625	1630	1635
Asn Pro Ser Val Gln Gly Gly	Gln Cys Leu Pro Glu	Thr Asn Gln
1640	1645	1650

Ala Pro	Leu Val Val Glu Val	His Pro Ala Arg Ser	Ile Val Pro
1655	1660	1665	
Gln Gly	Gly Ser His Ser Leu	Arg Cys Gln Val Ser	Gly Ser Pro
1670	1675	1680	
Pro His	Tyr Phe Tyr Trp Ser	Arg Glu Asp Gly Arg	Pro Val Pro
1685	1690	1695	
Ser Gly	Thr Gln Gln Arg His	Gln Gly Ser Glu Leu	His Phe Pro
1700	1705	1710	
Ser Val	Gln Pro Ser Asp Ala	Gly Val Tyr Ile Cys	Thr Cys Arg
1715	1720	1725	
Asn Leu	His Gln Ser Asn Thr	Ser Arg Ala Glu Leu	Leu Val Thr
1730	1735	1740	
Glu Ala	Pro Ser Lys Pro Ile	Thr Val Thr Val Glu	Glu Gln Arg
1745	1750	1755	
Ser Gln	Ser Val Arg Pro Gly	Ala Asp Val Thr Phe	Ile Cys Thr
1760	1765	1770	
Ala Lys	Ser Lys Ser Pro Ala	Tyr Thr Leu Val Trp	Thr Arg Leu
1775	1780	1785	
His Asn	Gly Lys Leu Pro Thr	Arg Ala Met Asp Phe	Asn Gly Ile
1790	1795	1800	
Leu Thr	Ile Arg Asn Val Gln	Leu Ser Asp Ala Gly	Thr Tyr Val
1805	1810	1815	
Cys Thr	Gly Ser Asn Met Phe	Ala Met Asp Gln Gly	Thr Ala Thr
1820	1825	1830	
Leu His	Val Gln Ala Ser Gly	Thr Leu Ser Ala Pro	Val Val Ser
1835	1840	1845	
Ile His	Pro Pro Gln Leu Thr	Val Gln Pro Gly Gln	Leu Ala Glu
1850	1855	1860	
Phe Arg	Cys Ser Ala Thr Gly	Ser Pro Thr Pro Thr	Leu Glu Trp
1865	1870	1875	
Thr Gly	Gly Pro Gly Gly Gln	Leu Pro Ala Lys Ala	Gln Ile His

1880	1885	1890
Gly Gly Ile Leu Arg Leu Pro	Ala Val Glu Pro Thr	Asp Gln Ala
1895	1900	1905
Gln Tyr Leu Cys Arg Ala His	Ser Ser Ala Gly Gln	Gln Val Ala
1910	1915	1920
Arg Ala Val Leu His Val His	Gly Gly Gly Gly Pro	Arg Val Gln
1925	1930	1935
Val Ser Pro Glu Arg Thr Gln	Val His Ala Gly Arg	Thr Val Arg
1940	1945	1950
Leu Tyr Cys Arg Ala Ala Gly	Val Pro Ser Ala Thr	Ile Thr Trp
1955	1960	1965
Arg Lys Glu Gly Gly Ser Leu	Pro Pro Gln Ala Arg	Ser Glu Arg
1970	1975	1980
Thr Asp Ile Ala Thr Leu Leu	Ile Pro Ala Ile Thr	Thr Ala Asp
1985	1990	1995
Ala Gly Phe Tyr Leu Cys Val	Ala Thr Ser Pro Ala	Gly Thr Ala
2000	2005	2010
Gln Ala Arg Ile Gln Val Val	Val Leu Ser Ala Ser	Asp Ala Ser
2015	2020	2025
Pro Pro Pro Val Lys Ile Glu	Ser Ser Ser Pro Ser	Val Thr Glu
2030	2035	2040
Gly Gln Thr Leu Asp Leu Asn	Cys Val Val Ala Gly	Ser Ala His
2045	2050	2055
Ala Gln Val Thr Trp Tyr Arg	Arg Gly Gly Ser Leu	Pro Pro His
2060	2065	2070
Thr Gln Val His Gly Ser Arg	Leu Arg Leu Pro Gln	Val Ser Pro
2075	2080	2085
Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Val	Cys Arg Val Glu Asn	Gly Ser Gly
2090	2095	2100
Pro Lys Glu Ala Ser Ile Thr	Val Ser Val Leu His	Gly Thr His
2105	2110	2115

Ser Gly	Pro Ser Tyr Thr	Pro Val	Pro Gly Ser Thr	Arg Pro Ile
2120		2125		2130
Arg Ile	Glu Pro Ser Ser Ser	His Val	Ala Glu Gly	Gln Thr Leu
2135		2140		2145
Asp Leu	Asn Cys Val Val Pro	Gly Gln	Ala His Ala	Gln Val Thr
2150		2155		2160
Trp His	Lys Arg Gly Gly Ser	Leu Pro	Ala Arg His	Gln Thr His
2165		2170		2175
Gly Ser	Leu Leu Arg Leu His	Gln Val	Thr Pro Ala	Asp Ser Gly
2180		2185		2190
Glu Tyr	Val Cys His Val Val	Gly Thr	Ser Gly Pro	Leu Glu Ala
2195		2200		2205
Ser Val	Leu Val Thr Ile Glu	Ala Ser	Val Ile Pro	Gly Pro Ile
2210		2215		2220
Pro Pro	Val Arg Ile Glu Ser	Ser Ser	Ser Thr Val	Ala Glu Gly
2225		2230		2235
Gln Thr	Leu Asp Leu Ser Cys	Val Val	Ala Gly Gln	Ala His Ala
2240		2245		2250
Gln Val	Thr Trp Tyr Lys Arg	Gly Gly	Ser Leu Pro	Ala Arg His
2255		2260		2265
Gln Val	Arg Gly Ser Arg Leu	Tyr Ile	Phe Gln Ala	Ser Pro Ala
2270		2275		2280
Asp Ala	Gly Gln Tyr Val Cys	Arg Ala	Ser Asn Gly	Met Glu Ala
2285		2290		2295
Ser Ile	Thr Val Thr Val Thr	Gly Thr	Gln Gly Ala	Asn Leu Ala
2300		2305		2310
Tyr Pro	Ala Gly Ser Thr Gln	Pro Ile	Arg Ile Glu	Pro Ser Ser
2315		2320		2325
Ser Gln	Val Ala Glu Gly Gln	Thr Leu	Asp Leu Asn	Cys Val Val
2330		2335		2340
Pro Gly	Gln Ser His Ala Gln	Val Thr	Trp His Lys	Arg Gly Gly

2345	2350	2355
Ser Leu Pro Val Arg His Gln Thr His Gly Ser Leu Leu Arg Leu		
2360	2365	2370
Tyr Gln Ala Ser Pro Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Val Cys Arg Val		
2375	2380	2385
Leu Gly Ser Ser Val Pro Leu Glu Ala Ser Val Leu Val Thr Ile		
2390	2395	2400
Glu Pro Ala Gly Ser Val Pro Ala Leu Gly Val Thr Pro Thr Val		
2405	2410	2415
Arg Ile Glu Ser Ser Ser Ser Gln Val Ala Glu Gly Gln Thr Leu		
2420	2425	2430
Asp Leu Asn Cys Leu Val Ala Gly Gln Ala His Ala Gln Val Thr		
2435	2440	2445
Trp His Lys Arg Gly Gly Ser Leu Pro Ala Arg His Gln Val His		
2450	2455	2460
Gly Ser Arg Leu Arg Leu Leu Gln Val Thr Pro Ala Asp Ser Gly		
2465	2470	2475
Glu Tyr Val Cys Arg Val Val Gly Ser Ser Gly Thr Gln Glu Ala		
2480	2485	2490
Ser Val Leu Val Thr Ile Gln Gln Arg Leu Ser Gly Ser His Ser		
2495	2500	2505
Gln Gly Val Ala Tyr Pro Val Arg Ile Glu Ser Ser Ser Ala Ser		
2510	2515	2520
Leu Ala Asn Gly His Thr Leu Asp Leu Asn Cys Leu Val Ala Ser		
2525	2530	2535
Gln Ala Pro His Thr Ile Thr Trp Tyr Lys Arg Gly Gly Ser Leu		
2540	2545	2550
Pro Ser Arg His Gln Ile Val Gly Ser Arg Leu Arg Ile Pro Gln		
2555	2560	2565
Val Thr Pro Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Val Cys His Val Ser Asn		
2570	2575	2580

Gly Ala	Gly Ser Arg Glu Thr	Ser Leu Ile Val Thr	Ile Gln Gly
2585	2590	2595	
Ser Gly	Ser Ser His Val Pro	Ser Val Ser Pro Pro	Ile Arg Ile
2600	2605	2610	
Glu Ser	Ser Ser Pro Thr Val	Val Glu Gly Gln Thr	Leu Asp Leu
2615	2620	2625	
Asn Cys	Val Val Ala Arg Gln	Pro Gln Ala Ile Ile	Thr Trp Tyr
2630	2635	2640	
Lys Arg	Gly Gly Ser Leu Pro	Ser Arg His Gln Thr	His Gly Ser
2645	2650	2655	
His Leu	Arg Leu His Gln Met	Ser Val Ala Asp Ser	Gly Glu Tyr
2660	2665	2670	
Val Cys	Arg Ala Asn Asn Asn	Ile Asp Ala Leu Glu	Ala Ser Ile
2675	2680	2685	
Val Ile	Ser Val Ser Pro Ser	Ala Gly Ser Pro Ser	Ala Pro Gly
2690	2695	2700	
Ser Ser	Met Pro Ile Arg Ile	Glu Ser Ser Ser Ser	His Val Ala
2705	2710	2715	
Glu Gly	Glu Thr Leu Asp Leu	Asn Cys Val Val Pro	Gly Gln Ala
2720	2725	2730	
His Ala	Gln Val Thr Trp His	Lys Arg Gly Gly Ser	Leu Pro Ser
2735	2740	2745	
His His	Gln Thr Arg Gly Ser	Arg Leu Arg Leu His	His Val Ser
2750	2755	2760	
Pro Ala	Asp Ser Gly Glu Tyr	Val Cys Arg Val Met	Gly Ser Ser
2765	2770	2775	
Gly Pro	Leu Glu Ala Ser Val	Leu Val Thr Ile Glu	Ala Ser Gly
2780	2785	2790	
Ser Ser	Ala Val His Val Pro	Ala Pro Gly Gly Ala	Pro Pro Ile
2795	2800	2805	
Arg Ile	Glu Pro Ser Ser Ser	Arg Val Ala Glu Gly	Gln Thr Leu

2810	2815	2820
Asp Leu Lys Cys Val Val Pro	Gly Gln Ala His Ala	Gln Val Thr
2825	2830	2835
Trp His Lys Arg Gly Gly Asn	Leu Pro Ala Arg His	Gln Val His
2840	2845	2850
Gly Pro Leu Leu Arg Leu Asn	Gln Val Ser Pro Ala	Asp Ser Gly
2855	2860	2865
Glu Tyr Ser Cys Gln Val Thr	Gly Ser Ser Gly Thr	Leu Glu Ala
2870	2875	2880
Ser Val Leu Val Thr Ile Glu	Pro Ser Ser Pro Gly	Pro Ile Pro
2885	2890	2895
Ala Pro Gly Leu Ala Gln Pro	Ile Tyr Ile Glu Ala	Ser Ser Ser
2900	2905	2910
His Val Thr Glu Gly Gln Thr	Leu Asp Leu Asn Cys	Val Val Pro
2915	2920	2925
Gly Gln Ala His Ala Gln Val	Thr Trp Tyr Lys Arg	Gly Gly Ser
2930	2935	2940
Leu Pro Ala Arg His Gln Thr	His Gly Ser Gln Leu	Arg Leu His
2945	2950	2955
Leu Val Ser Pro Ala Asp Ser	Gly Glu Tyr Val Cys	Arg Ala Ala
2960	2965	2970
Ser Gly Pro Gly Pro Glu Gln	Glu Ala Ser Phe Thr	Val Thr Val
2975	2980	2985
Pro Pro Ser Glu Gly Ser Ser	Tyr Arg Leu Arg Ser	Pro Val Ile
2990	2995	3000
Ser Ile Asp Pro Pro Ser Ser	Thr Val Gln Gln Gly	Gln Asp Ala
3005	3010	3015
Ser Phe Lys Cys Leu Ile His	Asp Gly Ala Ala Pro	Ile Ser Leu
3020	3025	3030
Glu Trp Lys Thr Arg Asn Gln	Glu Leu Glu Asp Asn	Val His Ile
3035	3040	3045

Ser Pro Asn Gly Ser Ile Ile Thr Ile Val Gly Thr Arg Pro Ser		
3050	3055	3060
Asn His Gly Thr Tyr Arg Cys Val Ala Ser Asn Ala Tyr Gly Val		
3065	3070	3075
Ala Gln Ser Val Val Asn Leu Ser Val His Gly Pro Pro Thr Val		
3080	3085	3090
Ser Val Leu Pro Glu Gly Pro Val Trp Val Lys Val Gly Lys Ala		
3095	3100	3105
Val Thr Leu Glu Cys Val Ser Ala Gly Glu Pro Arg Ser Ser Ala		
3110	3115	3120
Arg Trp Thr Arg Ile Ser Ser Thr Pro Ala Lys Leu Glu Gln Arg		
3125	3130	3135
Thr Tyr Gly Leu Met Asp Ser His Ala Val Leu Gln Ile Ser Ser		
3140	3145	3150
Ala Lys Pro Ser Asp Ala Gly Thr Tyr Val Cys Leu Ala Gln Asn		
3155	3160	3165
Ala Leu Gly Thr Ala Gln Lys Gln Val Glu Val Ile Val Asp Thr		
3170	3175	3180
Gly Ala Met Ala Pro Gly Ala Pro Gln Val Gln Ala Glu Glu Ala		
3185	3190	3195
Glu Leu Thr Val Glu Ala Gly His Thr Ala Thr Leu Arg Cys Ser		
3200	3205	3210
Ala Thr Gly Ser Pro Ala Pro Thr Ile His Trp Ser Lys Leu Arg		
3215	3220	3225
Ser Pro Leu Pro Trp Gln His Arg Leu Glu Gly Asp Thr Leu Ile		
3230	3235	3240
Ile Pro Arg Val Ala Gln Gln Asp Ser Gly Gln Tyr Ile Cys Asn		
3245	3250	3255
Ala Thr Ser Pro Ala Gly His Ala Glu Ala Thr Ile Ile Leu His		
3260	3265	3270
Val Glu Ser Pro Pro Tyr Ala Thr Thr Val Pro Glu His Ala Ser		

3275	3280	3285
Val Gln Ala Gly Glu Thr	Val Gln Leu Gln Cys Leu	Ala His Gly
3290	3295	3300
Thr Pro Pro Leu Thr Phe Gln	Trp Ser Arg Val Gly	Ser Ser Leu
3305	3310	3315
Pro Gly Arg Ala Thr Ala Arg	Asn Glu Leu Leu His	Phe Glu Arg
3320	3325	3330
Ala Ala Pro Glu Asp Ser Gly	Arg Tyr Arg Cys Arg	Val Thr Asn
3335	3340	3345
Lys Val Gly Ser Ala Glu Ala	Phe Ala Gln Leu Leu	Val Gln Gly
3350	3355	3360
Pro Pro Gly Ser Leu Pro Ala	Thr Ser Ile Pro Ala	Gly Ser Thr
3365	3370	3375
Pro Thr Val Gln Val Thr Pro	Gln Leu Glu Thr Lys	Ser Ile Gly
3380	3385	3390
Ala Ser Val Glu Phe His Cys	Ala Val Pro Ser Asp	Arg Gly Thr
3395	3400	3405
Gln Leu Arg Trp Phe Lys Glu	Gly Gly Gln Leu Pro	Pro Gly His
3410	3415	3420
Ser Val Gln Asp Gly Val Leu	Arg Ile Gln Asn Leu	Asp Gln Ser
3425	3430	3435
Cys Gln Gly Thr Tyr Ile Cys	Gln Ala His Gly Pro	Trp Gly Lys
3440	3445	3450
Ala Gln Ala Ser Ala Gln Leu	Val Ile Gln Ala Leu	Pro Ser Val
3455	3460	3465
Leu Ile Asn Ile Arg Thr Ser	Val Gln Thr Val Val	Val Gly His
3470	3475	3480
Ala Val Glu Phe Glu Cys Leu	Ala Leu Gly Asp Pro	Lys Pro Gln
3485	3490	3495
Val Thr Trp Ser Lys Val Gly	Gly His Leu Arg Pro	Gly Ile Val
3500	3505	3510

Gln Ser Gly Gly Val Val Arg Ile Ala His Val Glu Leu Ala Asp		
3515	3520	3525
Ala Gly Gln Tyr Arg Cys Thr Ala Thr Asn Ala Ala Gly Thr Thr		
3530	3535	3540
Gln Ser His Val Leu Leu Leu Val Gln Ala Leu Pro Gln Ile Ser		
3545	3550	3555
Met Pro Gln Glu Val Arg Val Pro Ala Gly Ser Ala Ala Val Phe		
3560	3565	3570
Pro Cys Ile Ala Ser Gly Tyr Pro Thr Pro Asp Ile Ser Trp Ser		
3575	3580	3585
Lys Leu Asp Gly Ser Leu Pro Pro Asp Ser Arg Leu Glu Asn Asn		
3590	3595	3600
Met Leu Met Leu Pro Ser Val Arg Pro Gln Asp Ala Gly Thr Tyr		
3605	3610	3615
Val Cys Thr Ala Thr Asn Arg Gln Gly Lys Val Lys Ala Phe Ala		
3620	3625	3630
His Leu Gln Val Pro Glu Arg Val Val Pro Tyr Phe Thr Gln Thr		
3635	3640	3645
Pro Tyr Ser Phe Leu Pro Leu Pro Thr Ile Lys Asp Ala Tyr Arg		
3650	3655	3660
Lys Phe Glu Ile Lys Ile Thr Phe Arg Pro Asp Ser Ala Asp Gly		
3665	3670	3675
Met Leu Leu Tyr Asn Gly Gln Lys Arg Val Pro Gly Ser Pro Thr		
3680	3685	3690
Asn Leu Ala Asn Arg Gln Pro Asp Phe Ile Ser Phe Gly Leu Val		
3695	3700	3705
Gly Gly Arg Pro Glu Phe Arg Phe Asp Ala Gly Ser Gly Met Ala		
3710	3715	3720
Thr Ile Arg His Pro Thr Pro Leu Ala Leu Gly His Phe His Thr		
3725	3730	3735
Val Thr Leu Leu Arg Ser Leu Thr Gln Gly Ser Leu Ile Val Gly		

3740	3745	3750
Asp Leu Ala Pro Val Asn Gly Thr Ser Gln Gly Lys Phe Gln Gly		
3755	3760	3765
Leu Asp Leu Asn Glu Glu Leu Tyr Leu Gly Gly Tyr Pro Asp Tyr		
3770	3775	3780
Gly Ala Ile Pro Lys Ala Gly Leu Ser Ser Gly Phe Ile Gly Cys		
3785	3790	3795
Val Arg Glu Leu Arg Ile Gln Gly Glu Glu Ile Val Phe His Asp		
3800	3805	3810
Leu Asn Leu Thr Ala His Gly Ile Ser His Cys Pro Thr Cys Arg		
3815	3820	3825
Asp Arg Pro Cys Gln Asn Gly Gly Gln Cys His Asp Ser Glu Ser		
3830	3835	3840
Ser Ser Tyr Val Cys Val Cys Pro Ala Gly Phe Thr Gly Ser Arg		
3845	3850	3855
Cys Glu His Ser Gln Ala Leu His Cys His Pro Glu Ala Cys Gly		
3860	3865	3870
Pro Asp Ala Thr Cys Val Asn Arg Pro Asp Gly Arg Gly Tyr Thr		
3875	3880	3885
Cys Arg Cys His Leu Gly Arg Ser Gly Leu Arg Cys Glu Glu Gly		
3890	3895	3900
Val Thr Val Thr Thr Pro Ser Leu Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Leu		
3905	3910	3915
Ala Leu Pro Ala Leu Thr Asn Thr His His Glu Leu Arg Leu Asp		
3920	3925	3930
Val Glu Phe Lys Pro Leu Ala Pro Asp Gly Val Leu Leu Phe Ser		
3935	3940	3945
Gly Gly Lys Ser Gly Pro Val Glu Asp Phe Val Ser Leu Ala Met		
3950	3955	3960
Val Gly Gly His Leu Glu Phe Arg Tyr Glu Leu Gly Ser Gly Leu		
3965	3970	3975

Ala Val	Leu Arg Ser Ala Glu	Pro Leu Ala Leu Gly	Arg Trp His
3980	3985	3990	
Arg Val	Ser Ala Glu Arg Leu	Asn Lys Asp Gly Ser	Leu Arg Val
3995	4000	4005	
Asn Gly	Gly Arg Pro Val Leu	Arg Ser Ser Pro Gly	Lys Ser Gln
4010	4015	4020	
Gly Leu	Asn Leu His Thr Leu	Leu Tyr Leu Gly Gly	Val Glu Pro
4025	4030	4035	
Ser Val	Pro Leu Ser Pro Ala	Thr Asn Met Ser Ala	His Phe Arg
4040	4045	4050	
Gly Cys	Val Gly Glu Val Ser	Val Asn Gly Lys Arg	Leu Asp Leu
4055	4060	4065	
Thr Tyr	Ser Phe Leu Gly Ser	Gln Gly Ile Gly Gln	Cys Tyr Asp
4070	4075	4080	
Ser Ser	Pro Cys Glu Arg Gln	Pro Cys Gln His Gly	Ala Thr Cys
4085	4090	4095	
Met Pro	Ala Gly Glu Tyr Glu	Phe Gln Cys Leu Cys	Arg Asp Gly
4100	4105	4110	
Phe Lys	Gly Asp Leu Cys Glu	His Glu Glu Asn Pro	Cys Gln Leu
4115	4120	4125	
Arg Glu	Pro Cys Leu His Gly	Gly Thr Cys Gln Gly	Thr Arg Cys
4130	4135	4140	
Leu Cys	Leu Pro Gly Phe Ser	Gly Pro Arg Cys Gln	Gln Gly Ser
4145	4150	4155	
Gly His	Gly Ile Ala Glu Ser	Asp Trp His Leu Glu	Gly Ser Gly
4160	4165	4170	
Gly Asn	Asp Ala Pro Gly Gln	Tyr Gly Ala Tyr Phe	His Asp Asp
4175	4180	4185	
Gly Phe	Leu Ala Phe Pro Gly	His Val Phe Ser Arg	Ser Leu Pro
4190	4195	4200	
Glu Val	Pro Glu Thr Ile Glu	Leu Glu Val Arg Thr	Ser Thr Ala

4205 4210 4215
 Ser Gly Leu Leu Leu Trp Gln Gly Val Glu Val Gly Glu Ala Gly
 4220 4225 4230

Gln Gly Lys Asp Phe Ile Ser Leu Gly Leu Gln Asp Gly His Leu
 4235 4240 4245
 Val Phe Arg Tyr Gln Leu Gly Ser Gly Glu Ala Arg Leu Val Ser
 4250 4255 4260
 Glu Asp Pro Ile Asn Asp Gly Glu Trp His Arg Val Thr Ala Leu
 4265 4270 4275
 Arg Glu Gly Arg Arg Gly Ser Ile Gln Val Asp Gly Glu Glu Leu
 4280 4285 4290

Val Ser Gly Arg Ser Pro Gly Pro Asn Val Ala Val Asn Ala Lys
 4295 4300 4305
 Gly Ser Val Tyr Ile Gly Gly Ala Pro Asp Val Ala Thr Leu Thr
 4310 4315 4320
 Gly Gly Arg Phe Ser Ser Gly Ile Thr Gly Cys Val Lys Asn Leu
 4325 4330 4335
 Val Leu His Ser Ala Arg Pro Gly Ala Pro Pro Pro Gln Pro Leu
 4340 4345 4350

Asp Leu Gln His Arg Ala Gln Ala Gly Ala Asn Thr Arg Pro Cys
 4355 4360 4365

Pro Ser
 4370

<210> 103

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Biglycan

<400> 103

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

Ser Val Thr Pro Thr Tyr Ser Ala Met Cys Pro Phe Gly Cys His Cys

20	25	30	
His Leu Arg Val Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly Leu Lys Ser Val Pro			
35	40	45	
Lys Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Asp			
50	55	60	
Ile Ser Glu Leu Arg Lys Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gln His Leu Tyr			
65	70	75	80
Ala Leu Val Leu Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Ile His Glu Lys Ala			
85	90	95	
Phe Ser Pro Leu Arg Lys Leu Gln Lys Leu Tyr Ile Ser Lys Asn His			
100	105	110	
Leu Val Glu Ile Pro Pro Asn Leu Pro Ser Ser Leu Val Glu Leu Arg			
115	120	125	
Ile His Asp Asn Arg Ile Arg Lys Val Pro Lys Gly Val Phe Ser Gly			
130	135	140	
Leu Arg Asn Met Asn Cys Ile Glu Met Gly Gly Asn Pro Leu Glu Asn			
145	150	155	160
Ser Gly Phe Glu Pro Gly Ala Phe Asp Gly Leu Lys Leu Asn Tyr Leu			
165	170	175	
Arg Ile Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro Glu			
180	185	190	
Thr Leu Asn Glu Leu His Leu Asp His Asn Lys Ile Gln Ala Ile Glu			
195	200	205	
Leu Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser Lys Leu Tyr Arg Leu Gly Leu Gly			
210	215	220	
His Asn Gln Ile Arg Met Ile Glu Asn Gly Ser Leu Ser Phe Leu Pro			
225	230	235	240
Thr Leu Arg Glu Leu His Leu Asp Asn Asn Lys Leu Ala Arg Val Pro			
245	250	255	
Ser Gly Leu Pro Asp Leu Lys Leu Leu Gln Val Val Tyr Leu His Ser			
260	265	270	

Asn Asn Ile Thr Lys Val Gly Val Asn Asp Phe Cys Pro Met Gly Phe
275 280 285

Gly Val Lys Arg Ala Tyr Tyr Asn Gly Ile Ser Leu Phe Asn Asn Pro
290 295 300

Val Pro Tyr Trp Glu Val Gln Pro Ala Thr Phe Arg Cys Val Thr Asp
305 310 315 320

Arg Leu Ala Ile Gln Phe Gly Asn Tyr Lys Lys
325 330

<210> 104

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Decorin

<400> 104

Asp Glu Ala Ser Gly Ile Gly Pro Glu Val Pro Asp Asp Arg Asp Phe

1 5 10 15

Glu Pro Ser Leu Gly Pro Val Cys Pro Phe Arg Cys Gln Cys His Leu
20 25 30

Arg Val Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly Leu Asp Lys Val Pro Lys Asp
35 40 45

Leu Pro Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Lys Ile Thr
50 55 60

Glu Ile Lys Asp Gly Asp Phe Lys Asn Leu Lys Asn Leu His Ala Leu

65 70 75 80

Ile Leu Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Val Ser Pro Gly Ala Phe Thr
85 90 95

Pro Leu Val Lys Leu Glu Arg Leu Tyr Leu Ser Lys Asn Gln Leu Lys
100 105 110

Glu Leu Pro Glu Lys Met Pro Lys Thr Leu Gln Glu Leu Arg Ala His
115 120 125

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

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

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

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

325

<210> 105

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Asporin

<400> 105

Asp Met Glu Asp Thr Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp

1 5 10 15
 Asp Asp Asp Glu Asp Asn Ser Leu Phe Pro Thr Arg Glu Pro Arg Ser
 20 25 30
 His Phe Phe Pro Phe Asp Leu Phe Pro Met Cys Pro Phe Gly Cys Gln
 35 40 45

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

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

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

 Gly Asn Asn Lys Ile Thr Asp Ile Glu Asn Gly Ser Leu Ala Asn Ile
 245 250 255

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

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

<210> 106

<211> 358

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fibromodulin

<400> 106

Gln Tyr Glu Asp Asp Pro His Trp Trp Phe His Tyr Leu Arg Ser Gln

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

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

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

355

<210> 107

<211> 320

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican

<400> 107

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

1 5 10 15

Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro Glu Ser Tyr Pro Ser Ala

20 25 30

Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro

35 40 45

Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp

50 55 60

Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp

65 70 75 80

His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Arg Val Phe Ser Lys

85 90 95

Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn His Asn Asn Leu Thr Glu

100 105 110

Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu Asp Leu Gln Leu Thr His

115 120 125

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

130 135 140

Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys

195 200 205
Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala

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

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

<210> 108

<211> 362

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: PRELP

<400> 108

Gln Pro Thr Arg Arg Pro Arg Pro Gly Thr Gly Pro Gly Arg Arg Pro
1 5 10 15

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

Pro Pro Arg Ile His Tyr Leu Tyr Leu Gln Asn Asn Phe Ile Thr Glu
85 90 95

Leu Pro Val Glu Ser Phe Gln Asn Ala Thr Gly Leu Arg Trp Ile Asn
100 105 110

Leu Asp Asn Asn Arg Ile Arg Lys Ile Asp Gln Arg Val Leu Glu Lys
115 120 125

Leu Pro Gly Leu Val Phe Leu Tyr Met Glu Lys Asn Gln Leu Glu Glu
130 135 140

Val Pro Ser Ala Leu Pro Arg Asn Leu Glu Gln Leu Arg Leu Ser Gln
145 150 155 160

Asn His Ile Ser Arg Ile Pro Pro Gly Val Phe Ser Lys Leu Glu Asn
165 170 175

Leu Leu Leu Leu Asp Leu Gln His Asn Arg Leu Ser Asp Gly Val Phe
180 185 190

Lys Pro Asp Thr Phe His Gly Leu Lys Asn Leu Met Gln Leu Asn Leu
195 200 205

Ala His Asn Ile Leu Arg Lys Met Pro Pro Arg Val Pro Thr Ala Ile
210 215 220

His Gln Leu Tyr Leu Asp Ser Asn Lys Ile Glu Thr Ile Pro Asn Gly
225 230 235 240

Tyr Phe Lys Ser Phe Pro Asn Leu Ala Phe Ile Arg Leu Asn Tyr Asn
245 250 255

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

Leu Leu Val Leu His Leu Ser His Asn Arg Ile Ser Ser Val Pro Ala
275 280 285

Ile Asn Asn Arg Leu Glu His Leu Tyr Leu Asn Asn Asn Ser Ile Glu
290 295 300

Lys Ile Asn Gly Thr Gln Ile Cys Pro Asn Asp Leu Val Ala Phe His
305 310 315 320

Asp Phe Ser Ser Asp Leu Glu Asn Val Pro His Leu Arg Tyr Leu Arg

	325						330						335						
Leu Asp Gly Asn Tyr Leu Lys Pro Pro Ile Pro Leu Asp Leu Met Met																			
	340						345						350						
Cys Phe Arg Leu Leu Gln Ser Val Val Ile																			
	355						360												
<210>	109																		
<211>	401																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Synthetic: Osteoadherin/Osteomodulin																		
<400>	109																		
Gln Tyr Glu Thr Tyr Gln Trp Asp Glu Asp Tyr Asp Gln Glu Pro Asp																			
1					5					10					15				
Asp Asp Tyr Gln Thr Gly Phe Pro Phe Arg Gln Asn Val Asp Tyr Gly																			
	20						25						30						
Val Pro Phe His Gln Tyr Thr Leu Gly Cys Val Ser Glu Cys Phe Cys																			
	35						40						45						
Pro Thr Asn Phe Pro Ser Ser Met Tyr Cys Asp Asn Arg Lys Leu Lys																			
	50				55				60										
Thr Ile Pro Asn Ile Pro Met His Ile Gln Gln Leu Tyr Leu Gln Phe																			
65	70						75						80						
Asn Glu Ile Glu Ala Val Thr Ala Asn Ser Phe Ile Asn Ala Thr His																			
	85						90						95						
Leu Lys Glu Ile Asn Leu Ser His Asn Lys Ile Lys Ser Gln Lys Ile																			
	100						105						110						
Asp Tyr Gly Val Phe Ala Lys Leu Pro Asn Leu Leu Gln Leu His Leu																			
	115						120						125						
Glu His Asn Asn Leu Glu Glu Phe Pro Phe Pro Leu Pro Lys Ser Leu																			
	130				135				140										
Glu Arg Leu Leu Leu Gly Tyr Asn Glu Ile Ser Lys Leu Gln Thr Asn																			
145	150						155						160						

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

<210> 110

<211> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Opticin

<400> 110

Ala Ser Leu Pro Arg Lys Glu Arg Lys Arg Arg Glu Glu Gln Met Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Pro Asp Asn Tyr Gly Glu Val Ile Asp Leu Ser Asn Tyr Glu Glu

35 40 45

Leu Thr Asp Tyr Gly Asp Gln Leu Pro Glu Val Lys Val Thr Ser Leu

50 55 60

Ala Pro Ala Thr Ser Ile Ser Pro Ala Lys Ser Thr Thr Ala Pro Gly

65 70 75 80

Thr Pro Ser Ser Asn Pro Thr Met Thr Arg Pro Thr Thr Ala Gly Leu

85 90 95

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

100 105 110

Val Cys Leu Gly Ser Ser Val Tyr Cys Asp Asp Ile Asp Leu Glu Asp

115 120 125

Ile Pro Pro Leu Pro Arg Arg Thr Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Phe Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Arg Ile Asp Leu Ser Asn Asn Leu Ile Ser Ser Ile Asp Asn Asp

165 170 175

Ala Phe Arg Leu Leu His Ala Leu Gln Asp Leu Ile Leu Pro Glu Asn

180 185 190

Gln Leu Glu Ala Leu Pro Val Leu Pro Ser Gly Ile Glu Phe Leu Asp

195 200 205
Val Arg Leu Asn Arg Leu Gln Ser Ser Gly Ile Gln Pro Ala Ala Phe
210 215 220
Arg Ala Met Glu Lys Leu Gln Phe Leu Tyr Leu Ser Asp Asn Leu Leu
225 230 235 240
Asp Ser Ile Pro Gly Pro Leu Pro Leu Ser Leu Arg Ser Val His Leu
245 250 255
Gln Asn Asn Leu Ile Glu Thr Met Gln Arg Asp Val Phe Cys Asp Pro
260 265 270
Glu Glu His Lys His Thr Arg Arg Gln Leu Glu Asp Ile Arg Leu Asp
275 280 285
Gly Asn Pro Ile Asn Leu Ser Leu Phe Pro Ser Ala Tyr Phe Cys Leu
290 295 300
Pro Arg Leu Pro Ile Gly Arg Phe Thr
305 310

<210> 111

<211> 278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Osteoglycin/Mimecan

<400> 111

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

85 90 95
 Leu Pro Lys Glu Ser Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Phe Asn Lys Ile Lys
 100 105 110

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

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

 Ser Tyr Ile Arg Asp Arg Ile Glu Glu Ile Arg Leu Glu Gly Asn Pro
 245 250 255
 Ile Val Leu Gly Lys His Pro Asn Ser Phe Ile Cys Leu Lys Arg Leu
 260 265 270
 Pro Ile Gly Ser Tyr Phe
 275
 <210> 112
 <211> 732
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Chondroadherin
 <400> 112
 Gln Arg Cys Pro Gln Ala Cys Ile Cys Asp Asn Ser Arg Arg His Val

1					5					10					15				
Ala	Cys	Arg	Tyr	Gln	Asn	Leu	Thr	Glu	Val	Pro	Asp	Ala	Ile	Pro	Glu				
				20						25						30			
Leu	Thr	Gln	Arg	Leu	Asp	Leu	Gln	Gly	Asn	Leu	Leu	Lys	Val	Ile	Pro				
				35						40						45			
Ala	Ala	Ala	Phe	Gln	Gly	Val	Pro	His	Leu	Thr	His	Leu	Asp	Leu	Arg				
				50						55						60			
His	Cys	Glu	Val	Glu	Leu	Val	Ala	Glu	Gly	Ala	Phe	Arg	Gly	Leu	Gly				
65				70				75				80							
Arg	Leu	Leu	Leu	Leu	Asn	Leu	Ala	Ser	Asn	His	Leu	Arg	Glu	Leu	Pro				
				85						90						95			
Gln	Glu	Ala	Leu	Asp	Gly	Leu	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Leu	Glu	Leu	Glu				
				100						105						110			
Gly	Asn	Ala	Leu	Glu	Glu	Leu	Arg	Pro	Gly	Thr	Phe	Gly	Ala	Leu	Gly				
				115						120						125			
Ala	Leu	Ala	Thr	Leu	Asn	Leu	Ala	His	Asn	Ala	Leu	Val	Tyr	Leu	Pro				
130				135				140											
Ala	Met	Ala	Phe	Gln	Gly	Leu	Leu	Arg	Val	Arg	Trp	Leu	Arg	Leu	Ser				
145				150				155				160							
His	Asn	Ala	Leu	Ser	Val	Leu	Ala	Pro	Glu	Ala	Leu	Ala	Gly	Leu	Pro				
				165						170						175			
Ala	Leu	Arg	Arg	Leu	Ser	Leu	His	His	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Leu	Pro				
				180						185						190			
Gly	Pro	Val	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Gly	Leu	Ala	Arg	Leu	Glu	Leu	Gly				
195				200				205											
His	Asn	Pro	Leu	Thr	Tyr	Ala	Gly	Glu	Glu	Asp	Gly	Leu	Ala	Leu	Pro				
210				215				220											
Gly	Leu	Arg	Glu	Leu	Leu	Leu	Asp	Gly	Gly	Ala	Leu	Gln	Ala	Leu	Gly				
225				230				235				240							
Pro	Arg	Ala	Phe	Ala	His	Cys	Pro	Arg	Leu	His	Thr	Leu	Asp	Leu	Arg				
				245						250						255			

Gly Asn Gln Leu Asp Thr Leu Pro Pro Leu Gln Gly Pro Gly Gln Leu
260 265 270

Arg Arg Leu Arg Leu Gln Gly Asn Pro Leu Trp Cys Gly Cys Gln Ala
275 280 285

Arg Pro Leu Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ala Arg Val Arg Ser Asp Gly
290 295 300

Ala Cys Gln Gly Pro Arg Arg Leu Arg Gly Glu Ala Leu Asp Ala Leu
305 310 315 320

Arg Pro Trp Asp Leu Arg Cys Pro Gly Asp Ala Ala Gln Glu Glu Glu
325 330 335

Glu Leu Glu Glu Arg Ala Val Ala Gly Pro Arg Ala Pro Pro Arg Gly
340 345 350

Pro Pro Arg Gly Pro Gly Glu Glu Arg Ala Val Ala Pro Cys Pro Arg
355 360 365

Ala Cys Val Cys Val Pro Glu Ser Arg His Ser Ser Cys Glu Gly Cys
370 375 380

Gly Leu Gln Ala Val Pro Arg Gly Phe Pro Ser Asp Thr Gln Leu Leu
385 390 395 400

Asp Leu Arg Arg Asn His Phe Pro Ser Val Pro Arg Ala Ala Phe Pro
405 410 415

Gly Leu Gly His Leu Val Ser Leu His Leu Gln His Cys Gly Ile Ala
420 425 430

Glu Leu Glu Ala Gly Ala Leu Ala Gly Leu Gly Arg Leu Ile Tyr Leu
435 440 445

Tyr Leu Ser Asp Asn Gln Leu Ala Gly Leu Ser Ala Ala Ala Leu Glu
450 455 460

Gly Ala Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Tyr Leu Glu Arg Asn Arg Phe Leu
465 470 475 480

Gln Val Pro Gly Ala Ala Leu Arg Ala Leu Pro Ser Leu Phe Ser Leu
485 490 495

His Leu Gln Asp Asn Ala Val Asp Arg Leu Ala Pro Gly Asp Leu Gly

500 505 510
 Arg Thr Arg Ala Leu Arg Trp Val Tyr Leu Ser Gly Asn Arg Ile Thr
 515 520 525

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

Leu Phe Leu Asn Ser Ser Gly Leu Glu Gln Ile Cys Pro Gly Ala Phe
 595 600 605
 Ser Gly Leu Gly Pro Gly Leu Gln Ser Leu His Leu Gln Lys Asn Gln
 610 615 620
 Leu Arg Ala Leu Pro Ala Leu Pro Ser Leu Ser Gln Leu Glu Leu Ile
 625 630 635 640
 Asp Leu Ser Ser Asn Pro Phe His Cys Asp Cys Gln Leu Leu Pro Leu
 645 650 655

His Arg Trp Leu Thr Gly Leu Asn Leu Arg Val Gly Ala Thr Cys Ala
 660 665 670
 Thr Pro Pro Asn Ala Arg Gly Gln Arg Val Lys Ala Ala Ala Val
 675 680 685
 Phe Glu Asp Cys Pro Gly Trp Ala Ala Arg Lys Ala Lys Arg Thr Pro
 690 695 700
 Ala Ser Arg Pro Ser Ala Arg Arg Thr Pro Ile Lys Gly Arg Gln Cys
 705 710 715 720

Gly Ala Asp Lys Val Gly Lys Glu Lys Gly Arg Leu
 725 730

<210> 113

<211> 594

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Podocan

<400> 113

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

1 5 10 15

His Ser Leu Ser Pro Glu Glu Asn Glu Phe Ala Glu Glu Glu Pro Val

20 25 30

Leu Val Leu Ser Pro Glu Glu Pro Gly Pro Gly Pro Ala Ala Val Ser

35 40 45

Cys Pro Arg Asp Cys Ala Cys Ser Gln Glu Gly Val Val Asp Cys Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

His Leu Ser Leu Gln Asn Asn Gln Leu Glu Lys Ile Tyr Pro Glu Glu

85 90 95

Leu Ser Arg Leu His Arg Leu Glu Thr Leu Asn Leu Gln Asn Asn Arg

100 105 110

Leu Thr Ser Arg Gly Leu Pro Glu Lys Ala Phe Glu His Leu Thr Asn

115 120 125

Leu Asn Tyr Leu Tyr Leu Ala Asn Asn Lys Leu Thr Leu Ala Pro Arg

130 135 140

Phe Leu Pro Asn Ala Leu Ile Ser Val Asp Phe Ala Ala Asn Tyr Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Tyr Leu His Asn Asn Lys Leu Ala Asp Ala Gly Leu Pro Asp Asn

180 185 190

Met Phe Asn Gly Ser Ser Asn Val Glu Val Leu Ile Leu Ser Ser Asn

195 200 205

Phe Leu Arg His Val Pro Lys His Leu Pro Pro Ala Leu Tyr Lys Leu

210 215 220

His Leu Lys Asn Asn Lys Leu Glu Lys Ile Pro Pro Gly Ala Phe Ser

225 230 235 240

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Glu Leu Tyr Leu Gln Asn Asn Tyr Leu Thr

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Leu Asp Leu Ser Ser Asn Asn Leu Ser Arg Val Pro Ala Gly Leu

275 280 285

Pro Arg Ser Leu Val Leu Leu His Leu Glu Lys Asn Ala Ile Arg Ser

290 295 300

Val Asp Ala Asn Val Leu Thr Pro Ile Arg Ser Leu Glu Tyr Leu Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Gln Gly Leu Lys Arg Leu His Thr Val His Leu Tyr Asn Asn Ala Leu

340 345 350

Glu Arg Val Pro Ser Gly Leu Pro Arg Arg Val Arg Thr Leu Met Ile

355 360 365

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

370 375 380

Tyr Phe Leu Glu Glu Leu Asn Leu Ser Tyr Asn Arg Ile Thr Ser Pro

385 390 395 400

Gln Val His Arg Asp Ala Phe Arg Lys Leu Arg Leu Leu Arg Ser Leu

405 410 415

Asp Leu Ser Gly Asn Arg Leu His Thr Leu Pro Pro Gly Leu Pro Arg

420 425 430

Asn Val His Val Leu Lys Val Lys Arg Asn Glu Leu Ala Ala Leu Ala

435 440 445

Arg Gly Ala Leu Val Gly Met Ala Gln Leu Arg Glu Leu Tyr Leu Thr

450 455 460

Ser Asn Arg Leu Arg Ser Arg Ala Leu Gly Pro Arg Ala Trp Val Asp

465 470 475 480
Leu Ala His Leu Gln Leu Leu Asp Ile Ala Gly Asn Gln Leu Thr Glu

 485 490 495
Ile Pro Glu Gly Leu Pro Glu Ser Leu Glu Tyr Leu Tyr Leu Gln Asn

 500 505 510
Asn Lys Ile Ser Ala Val Pro Ala Asn Ala Phe Asp Ser Thr Pro Asn

 515 520 525
Leu Lys Gly Ile Phe Leu Arg Phe Asn Lys Leu Ala Val Gly Ser Val

 530 535 540
Val Asp Ser Ala Phe Arg Arg Leu Lys His Leu Gln Val Leu Asp Ile

545 550 555 560
Glu Gly Asn Leu Glu Phe Gly Asp Ile Ser Lys Asp Arg Gly Arg Leu

 565 570 575
Gly Lys Glu Lys Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

 580 585 590
Thr Arg

<210> 114

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(330)

<223> Human IgG1 constant region (amino acid sequence)

<400> 114

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

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

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 115

<211> 232

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(232)

<223> Human IgG1 Fc domain (amino acid sequence)

<400> 115

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 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225

<210> 116

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HSA domain I

<400> 116

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175
Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190
Ser Ala Lys Gln Arg
195
<210> 117
<211> 197
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: HSA domain II
<400> 117
Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln
1 5 10 15
Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser
20 25 30
Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr
35 40 45
Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu
50 55 60
Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln
65 70 75 80
Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu
85 90 95
Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala
100 105 110

Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys
115 120 125

Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr
130 135 140

Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg

145 150 155 160

Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala
165 170 175

Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu
180 185 190

Val Glu Glu Pro Gln
195

<210> 118
<211> 200
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: HSA domain III
<400> 118

Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr

1 5 10 15

Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln
20 25 30

Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val
35 40 45

Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala
50 55 60

Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu

65 70 75 80

Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu
85 90 95

Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr
100 105 110

Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile

115 120 125

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

130 135 140

Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys

145 150 155 160

Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala

165 170 175

Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala

180 185 190

Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

195 200

<210> 119

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker

<400> 119

Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala

1 5 10 15

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys

20 25 30

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

35 40 45

Leu Glu

50

<210> 120

<211> 1071

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican-MSA-IL2

<400> 120

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

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

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

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

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

245	250	255
Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp		
260	265	270
Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile		
275	280	285
Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro		
290	295	300
Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn		
305	310	315
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala		
325	330	335
His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu		
340	345	350
Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala		
355	360	365
Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp		
370	375	380
Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp		
385	390	395
Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala		
405	410	415
Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln		
420	425	430
His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala		
435	440	445
Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly		
450	455	460
His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro		
465	470	475
Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys		
485	490	495

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

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

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

 Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 690 695 700
 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 705 710 715 720
 Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
 725 730 735
 Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val

740	745	750	
Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu			
755	760	765	
Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile			
770	775	780	
Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His			
785	790	795	800
Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe			
805	810	815	
Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala			
820	825	830	
Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu			
835	840	845	
Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys			
850	855	860	
Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala			
865	870	875	880
Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe			
885	890	895	
Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala			
900	905	910	
Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala			
915	920	925	
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu			
930	935	940	
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn			
945	950	955	960
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu			
965	970	975	
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu			
980	985	990	

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
 995 1000 1005

 Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr
 1010 1015 1020
 Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe
 1025 1030 1035
 Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile
 1040 1045 1050
 Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln His His His
 1055 1060 1065

 His His His
 1070
 <210> 121
 <211> 743
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: MSA-IL2
 <400> 121

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

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

100	105	110	
Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys			
115	120	125	
Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg			
130	135	140	
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln			
145	150	155	160
Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser			
165	170	175	
Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser			
180	185	190	
Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu			
195	200	205	
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro			
210	215	220	
Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys			
225	230	235	240
Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
245	250	255	
Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser			
260	265	270	
Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His			
275	280	285	
Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala			
290	295	300	
Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
305	310	315	320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg			
325	330	335	
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys			
340	345	350	

Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala
 355 360 365

Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu
 385 390 395 400

Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro
 405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg
 420 425 430

Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys
 435 440 445

Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His
 450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser
 465 470 475 480

Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
 485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp
 500 505 510

Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu
 530 535 540

Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys
 545 550 555 560

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

Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser
 580 585 590

Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln

595 600 605
Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln
610 615 620

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

Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn
690 695 700
Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe
705 710 715 720
Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro
725 730 735
Gln His His His His His His
740

<210> 122

<211> 1117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL12-MSA

<400> 122

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

50

55

60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys

115 120 125

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

130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro

165 170 175

Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln

180 185 190

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

195 200 205

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn

210 215 220

Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro

225 230 235 240

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys

245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe

260 265 270

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

275 280 285

Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp

290 295 300

Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro
325 330 335

Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp
340 345 350

Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala
355 360 365

Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu
370 375 380

Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala
385 390 395 400

Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln
405 410 415

Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp
420 425 430

Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln
435 440 445

Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala
450 455 460

Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg
465 470 475 480

Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys
485 490 495

Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn
500 505 510

Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
515 520 525

Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln
530 535 540

His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys

545 550 555 560
 Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe
 565 570 575

 Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser
 580 585 590
 Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg
 595 600 605
 Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu
 610 615 620
 Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro
 625 630 635 640

 Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu
 645 650 655
 Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg
 660 665 670
 His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr
 675 680 685
 Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys
 690 695 700

 Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser
 705 710 715 720
 Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg
 725 730 735
 Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn
 740 745 750
 Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val
 755 760 765

 Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg
 770 775 780
 Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser
 785 790 795 800

Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys
805 810 815

Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile
820 825 830

Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu
835 840 845

Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg
850 855 860

His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr
865 870 875 880

Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys
885 890 895

Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys
900 905 910

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr
915 920 925

Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln
930 935 940

Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val
945 950 955 960

Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val
965 970 975

Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu
980 985 990

Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu
995 1000 1005

Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
1010 1015 1020

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser
1025 1030 1035

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

1040 1045 1050
 Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala
 1055 1060 1065
 Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp
 1070 1075 1080

 Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu
 1085 1090 1095
 Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala His His
 1100 1105 1110
 His His His His
 1115
 <210> 123
 <211> 1445
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IL12-MSA-Lumican
 <400> 123
 Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr
 1 5 10 15

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

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

115	120	125	
Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr			
130	135	140	
Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg			
145	150	155	160
Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro			
165	170	175	
Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln			
180	185	190	
Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile			
195	200	205	
Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn			
210	215	220	
Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro			
225	230	235	240
His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys			
245	250	255	
Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe			
260	265	270	
Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val			
275	280	285	
Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp			
290	295	300	
Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser			
305	310	315	320
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro			
325	330	335	
Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp			
340	345	350	
Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala			
355	360	365	

Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu
 370 375 380
 Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala
 385 390 395 400

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

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

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

 Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg
 595 600 605
 Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu

610 615 620
 Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro
 625 630 635 640
 Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu
 645 650 655

 Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg
 660 665 670
 His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr
 675 680 685
 Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys
 690 695 700
 Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser
 705 710 715 720

 Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg
 725 730 735
 Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn
 740 745 750
 Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val
 755 760 765
 Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg
 770 775 780

 Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser
 785 790 795 800
 Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys
 805 810 815
 Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile
 820 825 830
 Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu
 835 840 845

 Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg
 850 855 860

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

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr
 915 920 925
 Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln
 930 935 940
 Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val
 945 950 955 960
 Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val
 965 970 975

Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu
 980 985 990
 Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu
 995 1000 1005
 Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
 1010 1015 1020
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser
 1025 1030 1035

Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln
 1040 1045 1050
 Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala
 1055 1060 1065
 Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp
 1070 1075 1080
 Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu
 1085 1090 1095

Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly

1100	1105	1110
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu		
1115	1120	1125
Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn		
1130	1135	1140
Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys		
1145	1150	1155
Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr		
1160	1165	1170
Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu		
1175	1180	1185
Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu		
1190	1195	1200
Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln		
1205	1210	1215
Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val		
1220	1225	1230
Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn		
1235	1240	1245
Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr		
1250	1255	1260
Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser		
1265	1270	1275
Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser		
1280	1285	1290
Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu		
1295	1300	1305
Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp		
1310	1315	1320
Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser		
1325	1330	1335

His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn
 1340 1345 1350
 Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys
 1355 1360 1365
 Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu
 1370 1375 1380
 Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile
 1385 1390 1395

Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp
 1400 1405 1410
 Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu
 1415 1420 1425
 Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn His His His His
 1430 1435 1440
 His His
 1445

<210> 124

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican-GGGS-(H)6

<400> 124

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

His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys
85 90 95

Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu
100 105 110

Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn
115 120 125

Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr
130 135 140

Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala
145 150 155 160

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

Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu
180 185 190

Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys
195 200 205

Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala
210 215 220

Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu
225 230 235 240

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

Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
260 265 270

Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile
275 280 285

Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro
290 295 300

Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser His His His His His His

325 330

<210> 125

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican D213A

<400> 125

Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser

1 5 10 15

Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala

20 25 30

Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro

35 40 45

Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp

50 55 60

Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp

65 70 75 80

His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys

85 90 95

Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu

100 105 110

Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn

115 120 125

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

130 135 140

Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala

145 150 155 160

Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn

165 170 175

Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu

180 185 190

Tyr Leu Ala Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys

195 200 205
 Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala
 210 215 220
 Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu

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

 290 295 300
 Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Ser His His His His His His
 325 330

 <210> 126
 <211> 918
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Lumican-MSA
 <400> 126
 Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser
 1 5 10 15

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

65					70				75				80			
His	Asn	Leu	Leu	Glu	Asn	Ser	Lys	Ile	Lys	Gly	Lys	Val	Phe	Ser	Lys	
				85				90				95				
Leu	Lys	Gln	Leu	Lys	Lys	Leu	His	Ile	Asn	Tyr	Asn	Asn	Leu	Thr	Glu	
				100				105				110				
Ser	Val	Gly	Pro	Leu	Pro	Lys	Ser	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Leu	Thr	Asn	
				115				120				125				
Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Leu	Gly	Ser	Phe	Asp	Gly	Leu	Val	Asn	Leu	Thr	
130				135				140								
Phe	Ile	Tyr	Leu	Gln	His	Asn	Gln	Leu	Lys	Glu	Asp	Ala	Val	Ser	Ala	
145				150				155				160				
Ser	Leu	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Glu	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser	Phe	Asn	
				165				170				175				
Gln	Met	Ser	Lys	Leu	Pro	Ala	Gly	Leu	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Thr	Leu	
				180				185				190				
Tyr	Leu	Asp	Asn	Asn	Lys	Ile	Ser	Asn	Ile	Pro	Asp	Glu	Tyr	Phe	Lys	
195				200				205								
Arg	Phe	Thr	Gly	Leu	Gln	Tyr	Leu	Arg	Leu	Ser	His	Asn	Glu	Leu	Ala	
210				215				220								
Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Asn	Ser	Phe	Asn	Ile	Ser	Ser	Leu	Leu	Glu	
225				230				235				240				
Leu	Asp	Leu	Ser	Tyr	Asn	Lys	Leu	Lys	Ser	Ile	Pro	Thr	Val	Asn	Glu	
				245				250				255				
Asn	Leu	Glu	Asn	Tyr	Tyr	Leu	Glu	Val	Asn	Glu	Leu	Glu	Lys	Phe	Asp	
260				265				270								
Val	Lys	Ser	Phe	Cys	Lys	Ile	Leu	Gly	Pro	Leu	Ser	Tyr	Ser	Lys	Ile	
275				280				285								
Lys	His	Leu	Arg	Leu	Asp	Gly	Asn	Pro	Leu	Thr	Gln	Ser	Ser	Leu	Pro	
290				295				300								
Pro	Asp	Met	Tyr	Glu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Asn	Glu	Ile	Thr	Val	Asn	
305				310				315				320				

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
325 330 335

His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
340 345 350

Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala
355 360 365

Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
370 375 380

Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
385 390 395 400

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala
405 410 415

Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
420 425 430

His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala
435 440 445

Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly
450 455 460

His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
465 470 475 480

Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys
485 490 495

Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly
500 505 510

Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys
515 520 525

Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
530 535 540

Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr
545 550 555 560

Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

565 570 575
 Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met
 580 585 590

 Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp
 595 600 605
 Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp
 610 615 620
 Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
 625 630 635 640
 Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 645 650 655

 Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser
 660 665 670
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
 675 680 685
 Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 690 695 700
 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 705 710 715 720

 Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
 725 730 735
 Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 740 745 750
 Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
 755 760 765
 Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
 770 775 780

 Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His
 785 790 795 800
 Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
 805 810 815

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
820 825 830

Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
835 840 845

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
850 855 860

Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
865 870 875 880

Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe
885 890 895

Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
900 905 910

His His His His His His
915

<210> 127

<211> 178

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Gluc

<400> 127

Lys Pro Thr Glu Asn Asn Glu Asp Phe Asn Ile Val Ala Val Ala Ser
1 5 10 15

Asn Phe Ala Thr Thr Asp Leu Asp Ala Asp Arg Gly Lys Leu Pro Gly
20 25 30

Lys Lys Leu Pro Leu Glu Val Leu Lys Glu Met Glu Ala Asn Ala Arg
35 40 45

Lys Ala Gly Cys Thr Arg Gly Cys Leu Ile Cys Leu Ser His Ile Lys
50 55 60

Cys Thr Pro Lys Met Lys Lys Phe Ile Pro Gly Arg Cys His Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Gly Asp Lys Glu Ser Ala Gln Gly Gly Ile Gly Glu Ala Ile Val
85 90 95

Asp Ile Pro Glu Ile Pro Gly Phe Lys Asp Leu Glu Pro Met Glu Gln
100 105 110

Phe Ile Ala Gln Val Asp Leu Cys Val Asp Cys Thr Thr Gly Cys Leu
115 120 125

Lys Gly Leu Ala Asn Val Gln Cys Ser Asp Leu Leu Lys Lys Trp Leu
130 135 140

Pro Gln Arg Cys Ala Thr Phe Ala Ser Lys Ile Gln Gly Gln Val Asp
145 150 155 160

Lys Ile Lys Gly Ala Gly Gly Asp Gly Gly Gly Ser His His His His
165 170 175

His His

<210> 128

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican-Gluc

<400> 128

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

Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala
20 25 30

Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro
35 40 45

Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp
50 55 60

Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp
65 70 75 80

His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys
85 90 95

Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu

100	105	110	
Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn			
115	120	125	
Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr			
130	135	140	
Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala			
145	150	155	160
Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn			
165	170	175	
Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu			
180	185	190	
Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys			
195	200	205	
Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala			
210	215	220	
Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu			
225	230	235	240
Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu			
245	250	255	
Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp			
260	265	270	
Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile			
275	280	285	
Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro			
290	295	300	
Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn			
305	310	315	320
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Pro Thr Glu			
325	330	335	
Asn Asn Glu Asp Phe Asn Ile Val Ala Val Ala Ser Asn Phe Ala Thr			
340	345	350	

Thr Asp Leu Asp Ala Asp Arg Gly Lys Leu Pro Gly Lys Lys Leu Pro
355 360 365

Leu Glu Val Leu Lys Glu Met Glu Ala Asn Ala Arg Lys Ala Gly Cys
370 375 380

Thr Arg Gly Cys Leu Ile Cys Leu Ser His Ile Lys Cys Thr Pro Lys
385 390 395 400

Met Lys Lys Phe Ile Pro Gly Arg Cys His Thr Tyr Glu Gly Asp Lys
405 410 415

Glu Ser Ala Gln Gly Gly Ile Gly Glu Ala Ile Val Asp Ile Pro Glu
420 425 430

Ile Pro Gly Phe Lys Asp Leu Glu Pro Met Glu Gln Phe Ile Ala Gln
435 440 445

Val Asp Leu Cys Val Asp Cys Thr Thr Gly Cys Leu Lys Gly Leu Ala
450 455 460

Asn Val Gln Cys Ser Asp Leu Leu Lys Lys Trp Leu Pro Gln Arg Cys
465 470 475 480

Ala Thr Phe Ala Ser Lys Ile Gln Gly Gln Val Asp Lys Ile Lys Gly
485 490 495

Ala Gly Gly Asp Gly Gly Gly Ser His His His His His His
500 505 510

<210> 129

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CNA35-Gluc

<400> 129

Ala Arg Asp Ile Ser Ser Thr Asn Val Thr Asp Leu Thr Val Ser Pro
1 5 10 15

Ser Lys Ile Glu Asp Gly Gly Lys Thr Thr Val Lys Met Thr Phe Asp
20 25 30

Asp Lys Asn Gly Lys Ile Gln Asn Gly Asp Met Ile Lys Val Ala Trp

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

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

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

 225 230 235 240
 Gly Ser Tyr Asn Ser Phe Ser Ile Asn Tyr Lys Thr Lys Ile Thr Asn
 245 250 255
 Glu Gln Gln Lys Glu Phe Val Asn Asn Ser Gln Ala Trp Tyr Gln Glu
 260 265 270
 His Gly Lys Glu Glu Val Asn Gly Lys Ser Phe Asn His Thr Val His
 275 280 285

Asn Ile Asn Ala Asn Ala Gly Ile Glu Gly Thr Val Lys Gly Glu Leu

290 295 300

Lys Val Leu Lys Gln Asp Lys Asp Thr Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Ile Val Ala Val Ala Ser Asn Phe Ala Thr Thr Asp Leu Asp Ala Asp

340 345 350

Arg Gly Lys Leu Pro Gly Lys Lys Leu Pro Leu Glu Val Leu Lys Glu

355 360 365

Met Glu Ala Asn Ala Arg Lys Ala Gly Cys Thr Arg Gly Cys Leu Ile

370 375 380

Cys Leu Ser His Ile Lys Cys Thr Pro Lys Met Lys Lys Phe Ile Pro

385 390 395 400

Gly Arg Cys His Thr Tyr Glu Gly Asp Lys Glu Ser Ala Gln Gly Gly

405 410 415

Ile Gly Glu Ala Ile Val Asp Ile Pro Glu Ile Pro Gly Phe Lys Asp

420 425 430

Leu Glu Pro Met Glu Gln Phe Ile Ala Gln Val Asp Leu Cys Val Asp

435 440 445

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

450 455 460

Leu Leu Lys Lys Trp Leu Pro Gln Arg Cys Ala Thr Phe Ala Ser Lys

465 470 475 480

Ile Gln Gly Gln Val Asp Lys Ile Lys Gly Ala Gly Gly Asp Gly Gly

485 490 495

Gly Ser His His His His His His

500

<210> 130

<211> 422

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ColG s3a/s3b-Gluc

<400> 130

Pro Ile Thr Lys Glu Met Glu Pro Asn Asp Asp Ile Lys Glu Ala Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Asp Ala Asp Thr Phe Tyr Phe Asp Val Lys Glu Asp Gly Asp Val

35 40 45

Thr Ile Glu Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Phe Thr Trp Leu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Asn Ser Lys Val Gly Thr Phe Lys Ser Thr Lys Gly Arg His Tyr

85 90 95

Val Phe Ile Tyr Lys His Asp Ser Ala Ser Asn Ile Ser Tyr Ser Leu

100 105 110

Asn Ile Lys Gly Leu Gly Asn Glu Lys Leu Lys Glu Lys Glu Asn Asn

115 120 125

Asp Ser Ser Asp Lys Ala Thr Val Ile Pro Asn Phe Asn Thr Thr Met

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Lys Glu Glu Gly Glu Val Asn Ile Glu Leu Asp Lys Lys Asp Glu

165 170 175

Phe Gly Val Thr Trp Thr Leu His Pro Glu Ser Asn Ile Asn Asp Arg

180 185 190

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

195 200 205

Leu Arg Pro Gly Lys Tyr Tyr Leu Leu Val Tyr Lys Tyr Ser Gly Ser

210 215 220

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

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

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

His His His His His His
 420

<210> 131

<211> 301

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ColH_s3-Gluc

<400> 131

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

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

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

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

 Asp Leu Cys Val Asp Cys Thr Thr Gly Cys Leu Lys Gly Leu Ala Asn

245 250 255
 Val Gln Cys Ser Asp Leu Leu Lys Lys Trp Leu Pro Gln Arg Cys Ala
 260 265 270
 Thr Phe Ala Ser Lys Ile Gln Gly Gln Val Asp Lys Ile Lys Gly Ala
 275 280 285
 Gly Gly Asp Gly Gly Gly Ser His His His His His His
 290 295 300
 <210>
 132
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: PLGF2 HBD-Gluc
 <400> 132
 Arg Arg Arg Pro Lys Gly Arg Gly Lys Arg Arg Arg Glu Lys Gln Arg
 1 5 10 15
 Pro Thr Asp Ser His Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30
 Gly Ser Lys Pro Thr Glu Asn Asn Glu Asp Phe Asn Ile Val Ala Val
 35 40 45

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

 Thr Tyr Glu Gly Asp Lys Glu Ser Ala Gln Gly Gly Ile Gly Glu Ala
 115 120 125
 Ile Val Asp Ile Pro Glu Ile Pro Gly Phe Lys Asp Leu Glu Pro Met
 130 135 140
 Glu Gln Phe Ile Ala Gln Val Asp Leu Cys Val Asp Cys Thr Thr Gly

145 150 155 160
Cys Leu Lys Gly Leu Ala Asn Val Gln Cys Ser Asp Leu Leu Lys Lys
165 170 175

Trp Leu Pro Gln Arg Cys Ala Thr Phe Ala Ser Lys Ile Gln Gly Gln
180 185 190

Val Asp Lys Ile Lys Gly Ala Gly Gly Asp Gly Gly Gly Ser His His
195 200 205

His His His His

210

<210> 133

<211> 1181

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4M5.3-MSA-Lumican

<400> 133

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp
115 120 125

Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Gly Val Lys Leu Asp Glu

130 135 140
 Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ala Met Lys Leu Ser Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Ser Gly Phe Thr Phe Gly His Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg
 165 170 175
 Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gln Phe Arg Asn Lys
 180 185 190
 Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
 195 200 205

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

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

 Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys
 340 345 350
 Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
 355 360 365
 Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr
 370 375 380

Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu
385 390 395 400

Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr
405 410 415

Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp
420 425 430

Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala
435 440 445

Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys
450 455 460

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
465 470 475 480

Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp
485 490 495

Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
500 505 510

Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala
515 520 525

Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys
530 535 540

Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp
545 550 555 560

Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys
565 570 575

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu
580 585 590

Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu
595 600 605

Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn
610 615 620

Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val

625	630								635								640							
Glu	Glu	Pro	Lys	Asn	Leu	Val	Lys	Thr	Asn	Cys	Asp	Leu	Tyr	Glu	Lys									
				645				650				655												
Leu	Gly	Glu	Tyr	Gly	Phe	Gln	Asn	Ala	Ile	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Gln									
				660				665				670												
Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Ala	Ala	Arg	Asn									
				675				680				685												
Leu	Gly	Arg	Val	Gly	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Leu	Pro	Glu	Asp	Gln	Arg									
				690				695				700												
Leu	Pro	Cys	Val	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Ala	Ile	Leu	Asn	Arg	Val	Cys									
705				710				715				720												
Leu	Leu	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Glu	His	Val	Thr	Lys	Cys	Cys									
				725				730				735												
Ser	Gly	Ser	Leu	Val	Glu	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Thr	Val									
				740				745				750												
Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Lys	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe									
				755				760				765												
His	Ser	Asp	Ile	Cys	Thr	Leu	Pro	Glu	Lys	Glu	Lys	Gln	Ile	Lys	Lys									
770				775				780																
Gln	Thr	Ala	Leu	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Ala									
785				790				795				800												
Glu	Gln	Leu	Lys	Thr	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Gln	Phe	Leu	Asp	Thr									
				805				810				815												
Cys	Cys	Lys	Ala	Ala	Asp	Lys	Asp	Thr	Cys	Phe	Ser	Thr	Glu	Gly	Pro									
				820				825				830												
Asn	Leu	Val	Thr	Arg	Cys	Lys	Asp	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly									
835				840				845																
Gly	Gly	Ser	Gln	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Ile	Pro	Leu	Phe	Met	Tyr	Gly									
850				855				860																
Gln	Ile	Ser	Pro	Asn	Cys	Ala	Pro	Glu	Cys	Asn	Cys	Pro	His	Ser	Tyr									
865				870				875				880												

Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met
885 890 895

Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp
900 905 910

His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu
915 920 925

Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val
930 935 940

Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn
945 950 955 960

Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln
965 970 975

Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val
980 985 990

Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala
995 1000 1005

Val Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp
1010 1015 1020

Leu Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr
1025 1030 1035

Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile
1040 1045 1050

Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg
1055 1060 1065

Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser
1070 1075 1080

Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys
1085 1090 1095

Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr
1100 1105 1110

Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys

1115 1120 1125
 Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg
 1130 1135 1140
 Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro Asp Met
 1145 1150 1155

 Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly Gly
 1160 1165 1170
 Gly Ser His His His His His His
 1175 1180
 <210> 134
 <211> 989
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Ss07d-MSA-Lumican
 <400> 134
 Ala Thr Val Lys Phe Lys Tyr Lys Gly Glu Glu Lys Gln Val Asp Ile
 1 5 10 15
 Ser Lys Ile Tyr Leu Val Leu Arg Leu Gly Lys Phe Ile Tyr Phe Tyr

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

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

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

 145 150 155 160
 Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn

 165 170 175
 Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr

 180 185 190
 Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu

 195 200 205
 Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr

 210 215 220
 Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp
 225 230 235 240
 Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala

 245 250 255
 Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys

 260 265 270
 Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln

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

 325 330 335
 Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys

 340 345 350
 Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp
 355 360 365
 Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys

 370 375 380

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu
 385 390 395 400
 Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu
 405 410 415
 Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn
 420 425 430
 Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val
 435 440 445
 Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys
 450 455 460
 Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln
 465 470 475 480
 Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn
 485 490 495
 Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg
 500 505 510
 Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys
 515 520 525
 Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys
 530 535 540
 Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val
 545 550 555 560
 Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe
 565 570 575
 His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys
 580 585 590
 Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala
 595 600 605
 Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr
 610 615 620
 Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro

625 630 635 640
 Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Gly
 645 650 655
 Gly Gly Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly

 660 665 670
 Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr
 675 680 685
 Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met
 690 695 700
 Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp
 705 710 715 720
 His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu

 725 730 735
 Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val
 740 745 750
 Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn
 755 760 765
 Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln
 770 775 780
 Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val

 785 790 795 800
 Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala
 805 810 815
 Val Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu
 820 825 830
 Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu
 835 840 845
 Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu

 850 855 860
 Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn
 865 870 875 880

Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser
885 890 895
Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr
900 905 910
Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu
915 920 925
Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr
930 935 940
Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser
945 950 955 960
Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile
965 970 975
Thr Val Asn Gly Gly Gly Ser His His His His His His
980 985
<210> 135
<211> 1063
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ZZ-MSA Lumican
<400> 135
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala Val Asp Asn Lys Phe Asn Lys Glu Gln Gln Asn
20 25 30
Ala Phe Tyr Glu Ile Leu His Leu Pro Asn Leu Asn Glu Glu Gln Arg
35 40 45
Asn Ala Phe Ile Gln Ser Leu Lys Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ala Asn
50 55 60
Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys Val
65 70 75 80
Asp Asn Lys Phe Asn Lys Glu Gln Gln Asn Ala Phe Tyr Glu Ile Leu
85 90 95

His Leu Pro Asn Leu Asn Glu Glu Gln Arg Asn Ala Phe Ile Gln Ser
100 105 110

Leu Lys Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ala Asn Leu Leu Ala Glu Ala Lys
115 120 125

Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys Gly Gly Gly Ser Glu Ala His
130 135 140

Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe
145 150 155 160

Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser
165 170 175

Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys
180 185 190

Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His
195 200 205

Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn
210 215 220

Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn
225 230 235 240

Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe
245 250 255

Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro
260 265 270

Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro
275 280 285

Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu
290 295 300

Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr
305 310 315 320

Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg
325 330 335

Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe

340 345 350
 Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp
 355 360 365

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

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

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

 Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr
 565 570 575
 Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp
 580 585 590

Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr
 595 600 605
 Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu
 610 615 620

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

 Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp
 690 695 700
 Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys
 705 710 715 720
 Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Tyr Tyr
 725 730 735
 Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys
 740 745 750

 Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys
 755 760 765
 Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys
 770 775 780
 Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala
 785 790 795 800
 Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu
 805 810 815

 Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln
 820 825 830
 Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly

835	840	845
Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn Lys Ile		
850	855	860
Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile Tyr		
865	870	875
		880
Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala Ser Leu Lys		
885	890	895
Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Met Ser		
900	905	910
Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp		
915	920	925
Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr		
930	935	940
Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly		
945	950	955
		960
Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu		
965	970	975
Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu		
980	985	990
Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser		
995	1000	1005
Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His		
1010	1015	1020
Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro		
1025	1030	1035
Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn		
1040	1045	1050
Gly Gly Gly Ser His His His His His His		
1055	1060	
<210>	136	
<211>	937	
<212>		

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican-MSA-FcIII4C

<400> 136

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

Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu
 225 230 235 240
 Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu
 245 250 255
 Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
 260 265 270
 Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile
 275 280 285
 Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro
 290 295 300
 Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
 325 330 335
 His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
 340 345 350
 Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala
 355 360 365
 Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
 370 375 380
 Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
 385 390 395 400
 Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala
 405 410 415
 Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
 420 425 430
 His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala
 435 440 445
 Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly
 450 455 460
 His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro

465 470 475 480
 Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys
 485 490 495
 Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly

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

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

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

 690 695 700
 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 705 710 715 720

Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
 725 730 735
 Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 740 745 750
 Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
 755 760 765
 Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
 770 775 780
 Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His
 785 790 795 800
 Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
 805 810 815
 Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
 820 825 830
 Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
 835 840 845
 Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
 850 855 860
 Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
 865 870 875 880
 Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe
 885 890 895
 Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
 900 905 910
 Gly Gly Gly Ser Cys Asp Cys Ala Trp His Leu Gly Glu Leu Val Trp
 915 920 925
 Cys Thr Cys His His His His His His
 930 935
 <210> 137
 <211> 1012
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican-MSA-Fn3

<400> 137

Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser

1 5 10 15

Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala

20 25 30

Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro

35 40 45

Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp

50 55 60

Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp

65 70 75 80

His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys

85 90 95

Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu

100 105 110

Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn

115 120 125

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

130 135 140

Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala

145 150 155 160

Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn

165 170 175

Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu

180 185 190

Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys

195 200 205

Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala

210 215 220

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

225 230 235 240
 Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu
 245 250 255

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

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

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

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

Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys
 485 490 495
 Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly
 500 505 510

 Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys
 515 520 525
 Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
 530 535 540
 Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr
 545 550 555 560
 Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly
 565 570 575

 Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met
 580 585 590
 Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp
 595 600 605
 Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp
 610 615 620
 Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
 625 630 635 640

 Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 645 650 655
 Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser
 660 665 670
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
 675 680 685
 Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 690 695 700

 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 705 710 715 720
 Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu

725	730	735	
Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val			
740	745	750	
Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu			
755	760	765	
Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile			
770	775	780	
Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His			
785	790	795	800
Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe			
805	810	815	
Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala			
820	825	830	
Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu			
835	840	845	
Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys			
850	855	860	
Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala			
865	870	875	880
Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe			
885	890	895	
Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala			
900	905	910	
Gly Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala			
915	920	925	
Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Cys Cys Ser Asp Asn Cys			
930	935	940	
Ser Asn Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro			
945	950	955	960
Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Ser Cys Phe Met Ala Thr Ile Ser			
965	970	975	

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Ala Tyr Ala Val Thr
980 985 990
Asp Ser Asn Gly Pro His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His
995 1000 1005
His His His His
1010
<210> 138
<211> 1047
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
><223> Synthetic: Lumican-MSA-SpG2
<400> 138
Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser
1 5 10 15
Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala
20 25 30
Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro
35 40 45
Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp
50 55 60
Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp
65 70 75 80
His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys
85 90 95
Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu
100 105 110
Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn
115 120 125
Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr
130 135 140
Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala
145 150 155 160

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

Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu
180 185 190

Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys
195 200 205

Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala
210 215 220

Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu
225 230 235 240

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

Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
260 265 270

Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile
275 280 285

Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro
290 295 300

Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
325 330 335

His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
340 345 350

Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala
355 360 365

Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
370 375 380

Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
385 390 395 400

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala

405 410 415
 Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
 420 425 430
 His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala

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

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

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

 625 630 635 640
 Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 645 650 655

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser
 660 665 670
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
 675 680 685
 Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 690 695 700
 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 705 710 715 720
 Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
 725 730 735
 Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 740 745 750
 Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
 755 760 765
 Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
 770 775 780
 Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His
 785 790 795 800
 Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
 805 810 815
 Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
 820 825 830
 Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
 835 840 845
 Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
 850 855 860
 Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
 865 870 875 880
 Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe
 885 890 895
 Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala

900 905 910
 Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Lys Leu Val Ile Asn Gly Lys Thr Leu Lys
 915 920 925
 Gly Glu Thr Thr Thr Glu Ala Val Asp Ala Ala Thr Ala Glu Lys Val
 930 935 940
 Phe Lys Gln Tyr Ala Asn Asp Tyr Gly Val Asp Gly Glu Trp Thr Tyr

 945 950 955 960
 Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr Val Thr Glu Lys Pro Glu Val Ile
 965 970 975
 Asp Ala Ser Glu Leu Thr Pro Ala Val Thr Thr Tyr Lys Leu Val Ile
 980 985 990
 Asn Gly Lys Thr Leu Lys Gly Glu Thr Thr Thr Lys Ala Val Asp Ala
 995 1000 1005
 Glu Thr Ala Glu Lys Ala Phe Lys Gln Tyr Ala Asn Asp Tyr Gly

 1010 1015 1020
 Val Asp Gly Val Trp Thr Tyr Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr
 1025 1030 1035
 Val Thr Glu His His His His His His
 1040 1045
 <210> 139
 <211> 926
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Lumican-MSA-RRGW
 <400> 139
 Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser
 1 5 10 15

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

50				55				60							
Glu	Lys	Ala	Phe	Glu	Asn	Val	Thr	Asp	Leu	Gln	Trp	Leu	Ile	Leu	Asp
65				70				75				80			
His	Asn	Leu	Leu	Glu	Asn	Ser	Lys	Ile	Lys	Gly	Lys	Val	Phe	Ser	Lys
85				90				95							
Leu	Lys	Gln	Leu	Lys	Lys	Leu	His	Ile	Asn	Tyr	Asn	Asn	Leu	Thr	Glu
100				105				110							
Ser	Val	Gly	Pro	Leu	Pro	Lys	Ser	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Leu	Thr	Asn
115				120				125							
Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Leu	Gly	Ser	Phe	Asp	Gly	Leu	Val	Asn	Leu	Thr
130				135				140							
Phe	Ile	Tyr	Leu	Gln	His	Asn	Gln	Leu	Lys	Glu	Asp	Ala	Val	Ser	Ala
145				150				155				160			
Ser	Leu	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Glu	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser	Phe	Asn
165				170				175							
Gln	Met	Ser	Lys	Leu	Pro	Ala	Gly	Leu	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Thr	Leu
180				185				190							
Tyr	Leu	Asp	Asn	Asn	Lys	Ile	Ser	Asn	Ile	Pro	Asp	Glu	Tyr	Phe	Lys
195				200				205							
Arg	Phe	Thr	Gly	Leu	Gln	Tyr	Leu	Arg	Leu	Ser	His	Asn	Glu	Leu	Ala
210				215				220							
Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Asn	Ser	Phe	Asn	Ile	Ser	Ser	Leu	Leu	Glu
225				230				235				240			
Leu	Asp	Leu	Ser	Tyr	Asn	Lys	Leu	Lys	Ser	Ile	Pro	Thr	Val	Asn	Glu
245				250				255							
Asn	Leu	Glu	Asn	Tyr	Tyr	Leu	Glu	Val	Asn	Glu	Leu	Glu	Lys	Phe	Asp
260				265				270							
Val	Lys	Ser	Phe	Cys	Lys	Ile	Leu	Gly	Pro	Leu	Ser	Tyr	Ser	Lys	Ile
275				280				285							
Lys	His	Leu	Arg	Leu	Asp	Gly	Asn	Pro	Leu	Thr	Gln	Ser	Ser	Leu	Pro
290				295				300							

Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
305 310 315 320
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
325 330 335
His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
340 345 350
Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala
355 360 365
Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
370 375 380
Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
385 390 395 400
Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala
405 410 415
Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
420 425 430
His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala
435 440 445
Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly
450 455 460
His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
465 470 475 480
Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys
485 490 495
Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly
500 505 510
Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys
515 520 525
Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
530 535 540
Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr

545 550 555 560
 Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly
 565 570 575
 Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met
 580 585 590

 Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp
 595 600 605
 Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp
 610 615 620
 Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
 625 630 635 640
 Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 645 650 655

 Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser
 660 665 670
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
 675 680 685
 Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 690 695 700
 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 705 710 715 720

 Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
 725 730 735
 Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 740 745 750
 Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
 755 760 765
 Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
 770 775 780

 Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His
 785 790 795 800

Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
805 810 815

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
820 825 830

Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
835 840 845

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
850 855 860

Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
865 870 875 880

Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe
885 890 895

Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
900 905 910

Gly Gly Gly Ser Arg Arg Gly Trp His His His His His His
915 920 925

<210> 140

<211> 926

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican-MSA-WGRR

<400> 140

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

Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala
20 25 30

Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro
35 40 45

Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp
50 55 60

Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp
65 70 75 80

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

325 330 335
 His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
 340 345 350
 Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala

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

 420 425 430
 His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala
 435 440 445
 Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly
 450 455 460
 His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
 465 470 475 480
 Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys

 485 490 495
 Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly
 500 505 510
 Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys
 515 520 525
 Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
 530 535 540
 Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr

 545 550 555 560
 Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly
 565 570 575

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met
 580 585 590
 Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp
 595 600 605
 Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp
 610 615 620
 Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
 625 630 635 640
 Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 645 650 655
 Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser
 660 665 670
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
 675 680 685
 Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 690 695 700
 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 705 710 715 720
 Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
 725 730 735
 Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 740 745 750
 Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
 755 760 765
 Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
 770 775 780
 Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His
 785 790 795 800
 Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
 805 810 815
 Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala

820 825 830
Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
835 840 845
Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
850 855 860
Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
865 870 875 880
Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe
885 890 895
Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
900 905 910
Gly Gly Gly Ser Trp Gly Arg Arg His His His His His His
915 920 925
<210> 141
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 4420 LC murine kappa chain
<400> 141
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe

130 135 140
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg

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

165 170 175
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu

180 185 190
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser

195 200 205
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215
<210> 142

<211> 787

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4220 HC-Lumican (LALA-PG)

<400> 142

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

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

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Asn Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Val Pro Ile Thr Gln Asn Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Leu Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala Ala Pro Asp Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
275 280 285

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
305 310 315 320

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Gly Ser Pro

325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val
 370 375 380
 Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala
 385 390 395 400

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

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

 His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu
 530 535 540
 Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val
 545 550 555 560
 Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn
 565 570 575

Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln
580 585 590

Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val
595 600 605

Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala
610 615 620

Val Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu
625 630 635 640

Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu
645 650 655

Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu
660 665 670

Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn
675 680 685

Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser
690 695 700

Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr
705 710 715 720

Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu
725 730 735

Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr
740 745 750

Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser
755 760 765

Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile
770 775 780

Thr Val Asn

785

<210> 143

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4220 HC mIgG2c

<400> 143

Asp Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Asn Thr Trp

180 185 190

Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Val Pro Ile Thr Gln Asn Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Leu Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala Ala Pro Asp Ala Ala

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

305 310 315 320

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Gly Ser Pro

325 330 335

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

340 345 350

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val

370 375 380

Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala

385 390 395 400

Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg

405 410 415

Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val

420 425 430

Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser Arg

435 440 445

Ser Leu Gly Lys

450

<210> 144

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3/23 LC murine kappa

<400> 144

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val

35 40 45

Ser Thr Arg Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Lys

50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Trp Asn

100 105 110

Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

145 150 155 160

Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn

165 170 175

Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

180 185 190

Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His

195 200 205

Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile

210 215 220

Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230

<210> 145

<211> 805

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3/23 HC-lumican

<400> 145

Met Asp Ile Trp Leu Ser Leu Val Phe Leu Val Leu Phe Ile Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ala Ser Ile Asn Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Arg His Asp Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

115 120 125

Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp

165 170 175

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

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

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

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

420 425 430
 Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys
 435 440 445
 Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile
 450 455 460
 Ser Arg Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met

 485 490 495
 Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His
 500 505 510
 Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val
 515 520 525
 Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln
 530 535 540
 Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln

 545 550 555 560
 Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly
 565 570 575
 Lys Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr
 580 585 590
 Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp
 595 600 605
 Leu Gln Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly

 610 615 620
 Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu
 625 630 635 640
 Asp Ala Val Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu
 645 650 655
 Asp Leu Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr
 660 665 670

Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro

675 680 685

Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser

690 695 700

His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile

705 710 715 720

Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile

725 730 735

Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu

740 745 750

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

755 760 765

Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr

770 775 780

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

785 790 795 800

Glu Ile Thr Val Asn

805

<210

> 146

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LOB12.3 LC murine kappa

<400> 146

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Glu

1 5 10 15

Glu Ile Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

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

 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210
 <210> 147
 <211> 790
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: LOB12.3 HC- Lumican
 <400> 147
 Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Tyr Phe
 20 25 30
 Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

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

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

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

 Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn
 275 280 285

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

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

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

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

 Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu

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

 Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp
 595 600 605
 Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys
 610 615 620
 Glu Asp Ala Val Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr
 625 630 635 640
 Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro
 645 650 655

 Thr Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile
 660 665 670
 Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu
 675 680 685
 Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn
 690 695 700
 Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser
 705 710 715 720

 Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn
 725 730 735
 Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro
 740 745 750
 Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu
 755 760 765
 Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala
 770 775 780

Asn Glu Ile Thr Val Asn

785 790

<210> 148

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX86 LC murine kappa

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Thr Tyr Trp Met Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg

145 150 155 160

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu

180 185 190

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
195 200 205

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 149
<211> 787
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX86 HC-Lumican
<400> 149

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

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

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

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

Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Asn Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Val Pro Ile Thr Gln Asn Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Leu Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala Ala Pro Asp Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
275 280 285

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
305 310 315 320

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Gly Ser Pro
325 330 335

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

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val
370 375 380

Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala
385 390 395 400

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

Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val

420 425 430
Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser Arg

435 440 445
Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

450 455 460
Gly Gly Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly

465 470 475 480
Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr

485 490 495
Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met

500 505 510
Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp

515 520 525
His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu

530 535 540
Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val

545 550 555 560
Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn

565 570 575
Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln

580 585 590
Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val

595 600 605
Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala

610 615 620
Val Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu

625 630 635 640
Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu

645 650 655
Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu

660 665 670

Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn
 675 680 685
 Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser
 690 695 700
 Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr

 705 710 715 720
 Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu
 725 730 735
 Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr
 740 745 750
 Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser
 755 760 765
 Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile

 770 775 780
 Thr Val Asn
 785
 <210> 150
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 2C11 LC murine kappa
 <400> 150
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser 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 Asn Lys Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Arg Asp Ser Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Arg Ala Asp Ala

100

105

110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser

115

120

125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

130

135

140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val

145

150

155

160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

165

170

175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

180

185

190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

195

200

205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

215

<210> 151

<211> 786

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2C11 HC- lumican

<400> 151

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

1

5

10

15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

20

25

30

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

35

40

45

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

50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Leu	Leu	Phe
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ile	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
85					90					95					
Ala	Arg	Phe	Asp	Trp	Asp	Lys	Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
100					105					110					
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala
115					120					125					
Pro	Val	Cys	Gly	Gly	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu
130					135					140					
Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160
Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly
165					170					175					
Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Asn	Thr	Trp	Pro
180					185					190					
Ser	Gln	Thr	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys
195					200					205					
Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Val	Pro	Ile	Thr	Gln	Asn	Pro	Cys
210					215					220					
Pro	Pro	Leu	Lys	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Ala	Ala	Pro	Asp	Ala	Ala	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met
245					250					255					
Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu
260					265					270					
Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val
275					280					285					
His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu
290					295					300					

Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
305 310 315 320

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Gly Ser Pro Ile
325 330 335

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

Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp
370 375 380

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

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

Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val
420 425 430

His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser Arg Ser
435 440 445

Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln
465 470 475 480

Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro
485 490 495

Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val
500 505 510

Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His
515 520 525

Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile
530 535 540

Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe

545 550 555 560
 Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu
 565 570 575

 Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu
 580 585 590
 Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn
 595 600 605
 Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val
 610 615 620
 Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser
 625 630 635 640

 Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu
 645 650 655
 Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr
 660 665 670
 Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu
 675 680 685
 Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu
 690 695 700

 Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val
 705 710 715 720
 Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys
 725 730 735
 Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser
 740 745 750
 Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser
 755 760 765

 Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr
 770 775 780
 Val Asn
 785

<210> 152

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: T2A peptide (furin cleavage site GSG T2A)

<400> 152

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

1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 153

<211> 411

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL3- Lumican

<400> 153

Ala Pro Tyr Gly Ala Asp Thr Pro Thr Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Ser

1 5 10 15

Arg Lys Ile Pro Arg Gln Phe Ile Val Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser

20 25 30

Leu Cys Ser Gln Pro Gly Val Ile Phe Leu Thr Lys Arg Asn Arg Gln

35 40 45

Ile Cys Ala Asp Ser Lys Glu Thr Trp Val Gln Glu Tyr Ile Thr Asp

50 55 60

Leu Glu Leu Asn Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

65 70 75 80

Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile

85 90 95

Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr

100 105 110

Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro

115 120 125

Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile
130 135 140

Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu
145 150 155 160

Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser
165 170 175

Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr
180 185 190

Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr
195 200 205

Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu
210 215 220

Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser
225 230 235 240

Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe
245 250 255

Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr
260 265 270

Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe
275 280 285

Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu
290 295 300

Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu
305 310 315 320

Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn
325 330 335

Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe
340 345 350

Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys
355 360 365

Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu

370 375 380
 Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Asn Gly Gly Gly Ser His His His His His His
 405 410
 <210> 154
 <211> 411
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Lumican CCL3
 <400> 154
 Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser

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

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

 130 135 140
 Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala
 145 150 155 160
 Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn

165 170 175
 Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu
 180 185 190
 Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys

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

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

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

 385 390 395 400
 Ala Gly Gly Gly Ser His His His His His His
 405 410

<210> 155

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL3

<400> 155

Ala Pro Tyr Gly Ala Asp Thr Pro Thr Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Ser

1 5 10 15

Arg Lys Ile Pro Arg Gln Phe Ile Val Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser

20 25 30

Leu Cys Ser Gln Pro Gly Val Ile Phe Leu Thr Lys Arg Asn Arg Gln

35 40 45

Ile Cys Ala Asp Ser Lys Glu Thr Trp Val Gln Glu Tyr Ile Thr Asp

50 55 60

Leu Glu Leu Asn Ala Gly Gly Gly Ser His His His His His His

65 70 75

<210> 156

<211> 411

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL4- lumican

<400> 156

Ala Pro Met Gly Ser Asp Pro Pro Thr Ser Cys Cys Phe Ser Tyr Thr

1 5 10 15

Ser Arg Gln Leu His Arg Ser Phe Val Met Asp Tyr Tyr Glu Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gln Ile Cys Ala Asn Pro Ser Glu Pro Trp Val Thr Glu Tyr Met Ser

50 55 60

Asp Leu Glu Leu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

65 70 75 80

Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile
85 90 95

Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro
115 120 125

Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile
130 135 140

Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu
145 150 155 160

Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser
165 170 175

Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr
180 185 190

Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr
195 200 205

Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu
210 215 220

Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser
225 230 235 240

Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe
245 250 255

Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr
260 265 270

Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe
275 280 285

Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu
290 295 300

Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu
305 310 315 320

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

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

 385 390 395 400
 Asn Gly Gly Gly Ser His His His His His His
 405 410
 <210> 157
 <211> 411
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Lumican CCL4
 <400> 157
 Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser
 1 5 10 15
 Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala
 20 25 30

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

 Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu
 100 105 110
 Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn

115	120	125	
Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr			
130	135	140	
Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala			
145	150	155	160
Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn			
165	170	175	
Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu			
180	185	190	
Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys			
195	200	205	
Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala			
210	215	220	
Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu			
225	230	235	240
Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu			
245	250	255	
Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp			
260	265	270	
Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile			
275	280	285	
Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro			
290	295	300	
Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn			
305	310	315	320
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Met Gly			
325	330	335	
Ser Asp Pro Pro Thr Ser Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Leu			
340	345	350	
His Arg Ser Phe Val Met Asp Tyr Tyr Glu Thr Ser Ser Leu Cys Ser			
355	360	365	

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

<210> 158

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL4

<400> 158

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

50 55 60
 Asp Leu Glu Leu Asn Gly Gly Gly Ser His His His His His His
 65 70 75

<210> 159

<211> 410

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL5- lumican

<400> 159

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

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

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

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

 Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala
 225 230 235 240
 Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn
 245 250 255
 Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu
 260 265 270
 Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys

275 280 285
 Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala
 290 295 300
 Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu
 305 310 315 320
 Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu
 325 330 335
 Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
 340 345 350

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

 <210> 160
 <211> 410
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Lumican CCL5
 <400> 160
 Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser
 1 5 10 15
 Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala
 20 25 30
 Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro
 35 40 45
 Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp

50

55

60

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

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

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

 245 250 255
 Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
 260 265 270
 Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile
 275 280 285
 Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro
 290 295 300
 Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn

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

 370 375 380
 Pro Glu Lys Lys Trp Val Gln Glu Tyr Ile Asn Tyr Leu Glu Met Ser
 385 390 395 400
 Gly Gly Gly Ser His His His His His His
 405 410

<210> 161

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL5

<400> 161

Ser Pro Tyr Gly Ser Asp Thr Thr Pro Cys Cys Phe Ala Tyr Leu Ser
 1 5 10 15

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

<210> 162

<211> 425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL19-Lumican

<400> 162

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

1 5 10 15

Ile Pro Gly Asn Ile Val Lys Ala Phe Arg Tyr Leu Leu Asn Glu Asp

20 25 30

Gly Cys Arg Val Pro Ala Val Val Phe Thr Thr Leu Arg Gly Tyr Gln

35 40 45

Leu Cys Ala Pro Pro Asp Gln Pro Trp Val Asp Arg Ile Ile Arg Arg

50 55 60

Leu Lys Lys Ser Ser Ala Lys Asn Lys Gly Asn Ser Thr Arg Arg Ser

65 70 75 80

Pro Val Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro

100 105 110

Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met

115 120 125

Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro Gly

130 135 140

Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu

145 150 155 160

Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His

165 170 175

Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys Leu

180 185 190

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

195 200 205

Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala Ser

245 250 255

Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln

260 265 270

Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu Tyr

275 280 285

Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg

290 295 300

Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp

305 310 315 320

Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu

325 330 335

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

340 345 350

Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val

355 360 365

Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys

370 375 380

His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro

385 390 395 400

Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly

405 410 415

Gly Gly Ser His His His His His His

420

<210> 163

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican CCL19

<400> 163

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

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

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

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

245 250 255
 Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
 260 265 270
 Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile
 275 280 285
 Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro
 290 295 300
 Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn

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

370 375 380
 Asp Gln Pro Trp Val Asp Arg Ile Ile Arg Arg Leu Lys Lys Ser Ser
 385 390 395 400
 Ala Lys Asn Lys Gly Asn Ser Thr Arg Arg Ser Pro Val Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Ser His His His His His His

420

<210> 164

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL19

<400> 164

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

1 5 10 15

Ile Pro Gly Asn Ile Val Lys Ala Phe Arg Tyr Leu Leu Asn Glu Asp

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

 65 70 75 80
 Pro Val Ser Gly Gly Gly Ser His His His His His His
 85 90
 <210> 165
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: CCL21c - Lumican
 <400> 165
 Ser Asp Gly Gly Gly Gln Asp Cys Cys Leu Lys Tyr Ser Gln Lys Lys
 1 5 10 15
 Ile Pro Tyr Ser Ile Val Arg Gly Tyr Arg Lys Gln Glu Pro Ser Leu
 20 25 30

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

 Lys Gly Cys Lys Arg Thr Glu Gln Thr Gln Pro Ser Arg Gly Gly Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp
 115 120 125
 Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu

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

Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys
 385 390 395 400
 Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp
 405 410 415

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

<210> 166

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican CCL21c

<400> 166

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

Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala
 20 25 30

Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro
 35 40 45

Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp
 50 55 60

Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp
 65 70 75 80

His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys
 85 90 95

Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu
 100 105 110

Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn
 115 120 125

Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr
130 135 140

Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala
145 150 155 160

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

Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu
180 185 190

Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys
195 200 205

Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala
210 215 220

Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu
225 230 235 240

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

Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
260 265 270

Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile
275 280 285

Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro
290 295 300

Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Gly Gly Gly
325 330 335

Gln Asp Cys Cys Leu Lys Tyr Ser Gln Lys Lys Ile Pro Tyr Ser Ile
340 345 350

Val Arg Gly Tyr Arg Lys Gln Glu Pro Ser Leu Gly Cys Pro Ile Pro
355 360 365

Ala Ile Leu Phe Leu Pro Arg Lys His Ser Lys Pro Glu Leu Cys Ala

370 375 380
 Asn Pro Glu Glu Gly Trp Val Gln Asn Leu Met Arg Arg Leu Asp Gln
 385 390 395 400

 Pro Pro Ala Pro Gly Lys Gln Ser Pro Gly Cys Arg Lys Asn Arg Gly
 405 410 415
 Thr Ser Lys Ser Gly Lys Lys Gly Lys Gly Ser Lys Gly Cys Lys Arg
 420 425 430
 Thr Glu Gln Thr Gln Pro Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser His His His
 435 440 445
 His His His
 450
 <210> 167
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: CCL21c

 <400> 167
 Ser Asp Gly Gly Gly Gln Asp Cys Cys Leu Lys Tyr Ser Gln Lys Lys
 1 5 10 15
 Ile Pro Tyr Ser Ile Val Arg Gly Tyr Arg Lys Gln Glu Pro Ser Leu
 20 25 30
 Gly Cys Pro Ile Pro Ala Ile Leu Phe Leu Pro Arg Lys His Ser Lys
 35 40 45
 Pro Glu Leu Cys Ala Asn Pro Glu Glu Gly Trp Val Gln Asn Leu Met
 50 55 60

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

115 120

<210> 168

<211> 417

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: truncated CCL21c-Lumican

<400> 168

Ser Asp Gly Gly Gly Gln Asp Cys Cys Leu Lys Tyr Ser Gln Lys Lys

1 5 10 15

Ile Pro Tyr Ser Ile Val Arg Gly Tyr Arg Lys Gln Glu Pro Ser Leu

20 25 30

Gly Cys Pro Ile Pro Ala Ile Leu Phe Leu Pro Arg Lys His Ser Lys

35 40 45

Pro Glu Leu Cys Ala Asn Pro Glu Glu Gly Trp Val Gln Asn Leu Met

50 55 60

Arg Arg Leu Asp Gln Pro Pro Ala Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys

100 105 110

Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys

115 120 125

Ser Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn

130 135 140

Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp

145 150 155 160

Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile

165 170 175

Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile

180 185 190

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

<210> 169

<211> 417

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Lumican truncated CCL21c

<400> 169

Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser

1 5 10 15

Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala

20 25 30

Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro

35 40 45

Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp

50 55 60

Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp

65 70 75 80

His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys

85 90 95

Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu

100 105 110

Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn

115 120 125

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

130 135 140

Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala

145 150 155 160

Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn

165 170 175

Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu

180 185 190

Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys

195 200 205

Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala

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

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

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

 385 390 395 400
 Gln Pro Pro Ala Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser His His His His His
 405 410 415
 His

<210> 170

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: truncated CCL21c

<400> 170

Ser Asp Gly Gly Gly Gln Asp Cys Cys Leu Lys Tyr Ser Gln Lys Lys

1 5 10 15

Ile Pro Tyr Ser Ile Val Arg Gly Tyr Arg Lys Gln Glu Pro Ser Leu

20 25 30

Gly Cys Pro Ile Pro Ala Ile Leu Phe Leu Pro Arg Lys His Ser Lys

35 40 45

Pro Glu Leu Cys Ala Asn Pro Glu Glu Gly Trp Val Gln Asn Leu Met

50 55 60

Arg Arg Leu Asp Gln Pro Pro Ala Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser His

65 70 75 80

His His His His His

85

<210

> 171

<211> 84

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL11

<400> 171

His Pro Gly Ser Ile Pro Thr Ser Cys Cys Phe Ile Met Thr Ser Lys

1 5 10 15

Lys Ile Pro Asn Thr Leu Leu Lys Ser Tyr Lys Arg Ile Thr Asn Asn

20 25 30

Arg Cys Thr Leu Lys Ala Ile Val Phe Lys Thr Arg Leu Gly Lys Glu

35 40 45

Ile Cys Ala Asp Pro Lys Lys Lys Trp Val Gln Asp Ala Thr Lys His

50 55 60

Leu Asp Gln Lys Leu Gln Thr Pro Lys Pro Gly Gly Gly Ser His His

65 70 75 80

His His His His

<210> 172

<211> 416

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CCL11 Lumican

<400> 172

His Pro Gly Ser Ile Pro Thr Ser Cys Cys Phe Ile Met Thr Ser Lys

1 5 10 15

Lys Ile Pro Asn Thr Leu Leu Lys Ser Tyr Lys Arg Ile Thr Asn Asn

20 25 30

Arg Cys Thr Leu Lys Ala Ile Val Phe Lys Thr Arg Leu Gly Lys Glu

35 40 45

Ile Cys Ala Asp Pro Lys Lys Lys Trp Val Gln Asp Ala Thr Lys His

50 55 60

Leu Asp Gln Lys Leu Gln Thr Pro Lys Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro

100 105 110

His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser

115 120 125

Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn

130 135 140

Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu

145 150 155 160

Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro

260

265

270

Thr Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile

275

280

285

Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu

290

295

300

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

305

310

315

320

Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser

325

330

335

Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn

340

345

350

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

355

360

365

Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu

370

375

380

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

385

390

395

400

Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly Gly Gly Ser His His His His His His

405

410

415

<210> 173

<211> 1107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CLEC2- MSA- lumican

<400> 173

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

1 5 10 15

Gln Gln Leu Ala Lys Lys Phe Cys Gln Glu Leu Ile Arg Gln Ser Glu

20 25 30

Ile Lys Thr Lys Ser Thr Phe Glu His Lys Cys Ser Pro Cys Ala Thr

35 40 45

Lys Trp Arg Tyr His Gly Asp Ser Cys Tyr Gly Phe Phe Arg Arg Asn

50 55 60

Leu Thr Trp Glu Glu Ser Lys Gln Tyr Cys Thr Glu Gln Asn Ala Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Thr Ser Val Arg Trp Ile Gly Leu Ser Arg Gln Asn Ser Lys Lys

100 105 110

Asp Trp Met Trp Glu Asp Ser Ser Val Leu Arg Lys Asn Gly Ile Asn

115 120 125

Leu Ser Gly Asn Thr Glu Glu Asn Met Asn Cys Ala Tyr Leu His Asn

130 135 140

Gly Lys Ile His Pro Ala Ser Cys Lys Glu Arg His Tyr Leu Ile Cys

145 150 155 160

Glu Arg Asn Ala Gly Met Thr Arg Val Asp Gln Leu Leu Gly Gly Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile

180 185 190

Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val

195 200 205

Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His

210 215 220

Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala

225 230 235 240

Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly
 245 250 255
 Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu
 260 265 270
 Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu
 275 280 285
 Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu
 290 295 300
 Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met
 305 310 315 320
 Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala
 325 330 335
 Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln
 340 345 350
 Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp
 355 360 365
 Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys
 370 375 380
 Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala
 385 390 395 400
 Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile
 405 410 415
 Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His
 420 425 430
 Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr
 435 440 445
 Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys
 450 455 460
 Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His
 465 470 475 480
 Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu

485 490 495
 Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu
 500 505 510
 Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val
 515 520 525
 Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys
 530 535 540
 Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala

 545 550 555 560
 Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn
 565 570 575
 Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile
 580 585 590
 Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu
 595 600 605
 Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr

 610 615 620
 Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala
 625 630 635 640
 Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu
 645 650 655
 His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys
 660 665 670
 Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys

 675 680 685
 Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys
 690 695 700
 Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His
 705 710 715 720
 Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe
 725 730 735

Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys

740 745 750

Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu

755 760 765

Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile

770 775 780

Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys

785 790 795 800

Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys

805 810 815

Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu

820 825 830

Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val

835 840 845

Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser

850 855 860

Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu

865 870 875 880

His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys

885 890 895

Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly

900 905 910

Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn

915 920 925

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

930 935 940

Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala

945 950 955 960

Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile

965 970 975

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

980 985 990
Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn

995 1000 1005
Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn
1010 1015 1020
Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr
1025 1030 1035
Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe
1040 1045 1050
Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu

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

<210> 174

<211> 775

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CLEC2- MSA

<400> 174

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

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

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

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

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

305	310							315							320						
Gly	His	Tyr	Leu	His	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala						
325				330				335													
Pro	Glu	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Gln	Tyr	Asn	Glu	Ile	Leu	Thr	Gln						
340				345				350													
Cys	Cys	Ala	Glu	Ala	Asp	Lys	Glu	Ser	Cys	Leu	Thr	Pro	Lys	Leu	Asp						
355				360				365													
Gly	Val	Lys	Glu	Lys	Ala	Leu	Val	Ser	Ser	Val	Arg	Gln	Arg	Met	Lys						
370				375				380													
Cys	Ser	Ser	Met	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala						
385				390				395				400									
Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Thr	Phe	Pro	Asn	Ala	Asp	Phe	Ala	Glu	Ile						
405				410				415													
Thr	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	Val	Asn	Lys	Glu	Cys	Cys	His						
420				425				430													
Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Tyr						
435				440				445													
Met	Cys	Glu	Asn	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Ser	Lys	Leu	Gln	Thr	Cys	Cys						
450				455				460													
Asp	Lys	Pro	Leu	Leu	Lys	Lys	Ala	His	Cys	Leu	Ser	Glu	Val	Glu	His						
465				470				475				480									
Asp	Thr	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ala	Ile	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu						
485				490				495													
Asp	Gln	Glu	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu						
500				505				510													
Gly	Thr	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ser	Arg	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val						
515				520				525													
Ser	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Lys	Tyr	Glu	Ala	Thr	Leu	Glu	Lys						
530				535				540													
Cys	Cys	Ala	Glu	Ala	Asn	Pro	Pro	Ala	Cys	Tyr	Gly	Thr	Val	Leu	Ala						
545				550				555				560									

Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn
565 570 575

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

Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu
595 600 605

Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr
610 615 620

Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala
625 630 635 640

Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu
645 650 655

His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys
660 665 670

Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys
675 680 685

Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys
690 695 700

Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His
705 710 715 720

Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe
725 730 735

Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys
740 745 750

Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu
755 760 765

Ala His His His His His His
770 775

<210> 175

<211> 1061

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNg-MSA-lumican

<400> 175

His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn

1 5 10 15

Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp

20 25 30

Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile

35 40 45

Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys

85 90 95

Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu

100 105 110

Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg

115 120 125

Lys Arg Ser Arg Cys Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser

130 135 140

Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly

145 150 155 160

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp

165 170 175

Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys

180 185 190

Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu

195 200 205

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly

210 215 220

Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys

225 230 235 240

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg

245 250 255

Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr

260 265 270

Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe

275 280 285

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu

290 295 300

Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys

305 310 315 320

Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg

325 330 335

Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala

340 345 350

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala

355 360 365

Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys

370 375 380

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala

385 390 395 400

Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr

405 410 415

Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val

420 425 430

Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe

435 440 445

Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val

450 455 460

Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr

465 470 475 480
 Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu

 485 490 495
 Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val
 500 505 510
 Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys
 515 520 525
 Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn
 530 535 540
 Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro

 545 550 555 560
 Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys
 565 570 575
 Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu
 580 585 590
 Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val
 595 600 605
 Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg

 610 615 620
 Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
 625 630 635 640
 Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro
 645 650 655
 Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val
 660 665 670
 Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp

 675 680 685
 Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp
 690 695 700
 Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp
 705 710 715 720

Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr
725 730 735
Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro
740 745 750
Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp
755 760 765
Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu
770 775 780
Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu
785 790 795 800
Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu
805 810 815
Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys
820 825 830
Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu
835 840 845
Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys
850 855 860
Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln
865 870 875 880
His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu
885 890 895
Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu
900 905 910
Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn
915 920 925
Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu
930 935 940
Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro
945 950 955 960
Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr

965 970 975
 Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr
 980 985 990
 Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys

995 1000 1005
 Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg
 1010 1015 1020
 Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro Asp Met
 1025 1030 1035
 Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly Gly
 1040 1045 1050
 Gly Ser His His His His His His
 1055 1060

<210> 176

<211> 1210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNg IFNg MSA- lumican

<400> 176

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

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

100	105	110	
Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg			
115	120	125	
Lys Arg Ser Arg Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
130	135	140	
Ser Gly Gly Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu			
145	150	155	160
Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu			
165	170	175	
Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile			
180	185	190	
Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu			
195	200	205	
Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His			
210	215	220	
Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe			
225	230	235	240
Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln			
245	250	255	
Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser			
260	265	270	
Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Gly Ser Gly Gly Gly Ser			
275	280	285	
Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu			
290	295	300	
Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln			
305	310	315	320
Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp			
325	330	335	
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys			
340	345	350	

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu
355 360 365

Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro
370 375 380

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu
385 390 395 400

Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys
405 410 415

Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg
420 425 430

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln
435 440 445

Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser
450 455 460

Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser
465 470 475 480

Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu
485 490 495

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro
500 505 510

Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys
515 520 525

Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
530 535 540

Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser
545 550 555 560

Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His
565 570 575

Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala
580 585 590

Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala

595 600 605
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg
 610 615 620

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

 Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro
 690 695 700
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg
 705 710 715 720
 Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys
 725 730 735
 Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His
 740 745 750

 Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser
 755 760 765
 Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
 770 775 780
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp
 785 790 795 800
 Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 805 810 815

 Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu
 820 825 830
 Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys
 835 840 845

Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val
 850 855 860
 Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 865 870 875 880

Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser
 885 890 895
 Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala
 900 905 910
 Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro
 915 920 925
 Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp
 930 935 940

Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp
 945 950 955 960
 His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys
 965 970 975
 Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu
 980 985 990
 Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn
 995 1000 1005

Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu
 1010 1015 1020
 Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val
 1025 1030 1035
 Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu
 1040 1045 1050
 Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser
 1055 1060 1065

Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro
 1070 1075 1080
 Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu

1085 1090 1095
 Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe
 1100 1105 1110
 Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu
 1115 1120 1125

Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu
 1130 1135 1140
 Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys
 1145 1150 1155
 Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu
 1160 1165 1170
 Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr
 1175 1180 1185

Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly Gly Gly
 1190 1195 1200
 Ser His His His His His His
 1205 1210

<210> 177

<211> 878

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNg IFNg MSA

<400> 177

His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn
 1 5 10 15
 Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp

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

65 70 75 80
 Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys

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

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

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

 275 280 285
 Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu
 290 295 300
 Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln
 305 310 315 320

Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp
 325 330 335
 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys
 340 345 350
 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu
 355 360 365
 Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro
 370 375 380
 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu
 385 390 395 400
 Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys
 405 410 415
 Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg
 420 425 430
 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln
 435 440 445
 Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser
 450 455 460
 Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser
 465 470 475 480
 Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu
 485 490 495
 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro
 500 505 510
 Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys
 515 520 525
 Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 530 535 540
 Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser
 545 550 555 560
 Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His

565 570 575
 Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala
 580 585 590
 Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala

 595 600 605
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg
 610 615 620
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys
 625 630 635 640
 Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala
 645 650 655
 Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro

 660 665 670
 Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu
 675 680 685
 Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro
 690 695 700
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg
 705 710 715 720
 Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys

 725 730 735
 Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His
 740 745 750
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser
 755 760 765
 Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
 770 775 780
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp

 785 790 795 800
 Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 805 810 815

Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu
 820 825 830
 Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys
 835 840 845
 Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val
 850 855 860
 Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala His His His His His His
 865 870 875
 <210> 178
 <211> 1055
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Lumican MSA - IFNg
 <400> 178
 Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser
 1 5 10 15
 Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala
 20 25 30
 Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro
 35 40 45
 Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp
 50 55 60
 Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp
 65 70 75 80
 His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys
 85 90 95
 Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu
 100 105 110
 Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn
 115 120 125
 Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr
 130 135 140

Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala
145 150 155 160

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

Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu
180 185 190

Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys
195 200 205

Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala
210 215 220

Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu
225 230 235 240

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

Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
260 265 270

Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile
275 280 285

Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro
290 295 300

Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
325 330 335

His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
340 345 350

Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala
355 360 365

Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
370 375 380

Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp

385 390 395 400
 Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala
 405 410 415

 Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
 420 425 430
 His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala
 435 440 445
 Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly
 450 455 460
 His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
 465 470 475 480

 Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys
 485 490 495
 Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly
 500 505 510
 Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys
 515 520 525
 Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
 530 535 540

 Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr
 545 550 555 560
 Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly
 565 570 575
 Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met
 580 585 590
 Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp
 595 600 605

 Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp
 610 615 620
 Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
 625 630 635 640

Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
645 650 655

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser
660 665 670

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
675 680 685

Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
690 695 700

Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
705 710 715 720

Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
725 730 735

Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
740 745 750

Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
755 760 765

Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
770 775 780

Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His
785 790 795 800

Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
805 810 815

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
820 825 830

Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
835 840 845

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
850 855 860

Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
865 870 875 880

Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe

885 890 895
 Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
 900 905 910
 Gly Gly Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn
 915 920 925

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

 Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met
 995 1000 1005
 Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln
 1010 1015 1020
 Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu
 1025 1030 1035
 Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys His His His His
 1040 1045 1050

 His His
 1055
 <210> 179
 <211> 1204
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Lumican MSA IFNg - IFNg
 <400> 179

 Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser
 1 5 10 15
 Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala

20 25 30
 Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

 Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu
 245 250 255
 Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp
 260 265 270

Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile
275 280 285

Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro
290 295 300

Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
325 330 335

His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
340 345 350

Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala
355 360 365

Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
370 375 380

Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
385 390 395 400

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala
405 410 415

Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
420 425 430

His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala
435 440 445

Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly
450 455 460

His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
465 470 475 480

Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys
485 490 495

Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly
500 505 510

Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys

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

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

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

 Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 690 695 700
 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 705 710 715 720
 Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
 725 730 735
 Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 740 745 750

 Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
 755 760 765

Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile

770 775 780

Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His

785 790 795 800

Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

805 810 815

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala

820 825 830

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

835 840 845

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys

850 855 860

Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala

865 870 875 880

Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe

885 890 895

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

900 905 910

Gly Gly Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn

915 920 925

Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe

930 935 940

Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu

945 950 955 960

Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys

965 970 975

Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu

980 985 990

Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met

995 1000 1005

Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln

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

<210> 180

<211> 876

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MSA- IFNg - IFNg

<400> 180

Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

100 105 110

Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys

115 120 125

Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln

145 150 155 160

Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser

165 170 175

Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser

180 185 190

Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro

210 215 220

Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His
275 280 285

Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala
290 295 300

Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys
340 345 350

Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala
355 360 365

Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg
420 425 430

Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys
435 440 445

Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser
465 470 475 480

Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr

485	490	495
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp		
500	505	510
Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala		
515	520	525
Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu		
530	535	540
Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys		
545	550	555
Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val		
565	570	575
Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser His Gly Thr Val		
580	585	590
Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile		
595	600	605
Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln		
610	615	620
Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr		
625	630	635
Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn		
645	650	655
Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser		
660	665	670
Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn		
675	680	685
Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val		
690	695	700
His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg		
705	710	715
Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
725	730	735

Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe
740 745 750

Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile
755 760 765

Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln
770 775 780

Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln
785 790 795 800

Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr
805 810 815

Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala
820 825 830

Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu
835 840 845

Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys
850 855 860

Arg Lys Arg Ser Arg Cys His His His His His His
865 870 875

<210> 181

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR (H)6

<400> 181

Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp
20 25 30

Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr
35 40 45

Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu
50 55 60

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

100 105 110
Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr His His His His His
115 120 125
His

<210> 182

<211> 319

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(319)

<223> Lumican (murine)

<400> 182

Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro
1 5 10 15
Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met

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

85 90 95
Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu Ser
100 105 110

Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn
115 120 125
Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe
130 135 140
Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala Ser
145 150 155 160
Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln
165 170 175
Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu Thr Leu Tyr
180 185 190
Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg
195 200 205
Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp
210 215 220
Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu
225 230 235 240
Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn
245 250 255
Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val
260 265 270
Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys
275 280 285
His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro
290 295 300
Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn
305 310 315
<210> 183
<211> 584
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(584)

<223> murine MSA

<400> 183

Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15
Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln

20 25 30
Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp

35 40 45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys

50 55 60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu

65 70 75 80
Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro

85 90 95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

100 105 110
Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys

115 120 125
Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg

130 135 140
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln

145 150 155 160
Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser

165 170 175
Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser

180 185 190
Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro

210 215 220
Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240
 Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255
 Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser

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

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

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

 450 455 460
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser
 465 470 475 480

Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
485 490 495
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp
500 505 510
Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525
Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu
530 535 540
Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val
565 570 575
Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
580

<210> 184

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3/23 LC murine kappa

<400> 184

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

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

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

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

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

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 185

<211> 786

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3/23 HC-lumican

<400> 185

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

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

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

Ala Ser Ile Asn Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Glu Ser Val
50 55 60

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

65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Val	Arg	His	Asp	Asn	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Val	Leu	Val
100				105				110							
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala
115				120				125							
Pro	Val	Cys	Gly	Gly	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu
130				135				140							
Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly
145				150				155				160			
Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly
165				170				175							
Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Asn	Thr	Trp	Pro
180				185				190							
Ser	Gln	Thr	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys
195				200				205							
Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Val	Pro	Ile	Thr	Gln	Asn	Pro	Cys
210				215				220							
Pro	Pro	Leu	Lys	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Ala	Ala	Pro	Asp	Ala	Ala	Gly
225				230				235				240			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met
245				250				255							
Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu
260				265				270							
Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val
275				280				285							
His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu
290				295				300							
Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly
305				310				315				320			

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Gly Ser Pro Ile
 325 330 335

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

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

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

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

565 570 575
 Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu
 580 585 590

Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn
 595 600 605

Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val
 610 615 620

Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser
 625 630 635 640

Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser Leu Leu
 645 650 655

Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr
 660 665 670

Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu
 675 680 685

Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe Asn Ile Ser Ser Leu
 690 695 700

Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Ser Ile Pro Thr Val
 705 710 715 720

Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys
 725 730 735

Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser
 740 745 750

Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser
 755 760 765

Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr
 770 775 780

Val Asn

785

<210> 186

<211> 869

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR-MSA-IL2

<400> 186

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp

20 25 30

Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr

35 40 45

Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu

50 55 60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys

85 90 95

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser

100 105 110

Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr Gly Gly Ser Glu Ala

115 120 125

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

130 135 140

Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys

145 150 155 160

Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala

165 170 175

Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu

180 185 190

His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu

195 200 205

Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg

210 215 220

Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro
 225 230 235 240

Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn
 245 250 255

Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His
 260 265 270

Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn
 275 280 285

Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu
 290 295 300

Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val
 305 310 315 320

Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala
 325 330 335

Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala
 340 345 350

Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn
 355 360 365

Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala
 370 375 380

Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys
 385 390 395 400

Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu
 405 410 415

Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala
 420 425 430

Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala
 435 440 445

Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His
 450 455 460

Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu

465 470 475 480
 Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr
 485 490 495

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

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

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

 Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg
 690 695 700
 Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 705 710 715 720

Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
725 730 735
Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu
740 745 750
Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu
755 760 765
Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu
770 775 780
Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu
785 790 795 800
Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser
805 810 815
Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe
820 825 830
Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg
835 840 845
Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln His
850 855 860
His His His His His
865
<210> 187
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic: LAIR30.w.A
<400> 187
Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu
1 5 10 15
Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Ala Cys Ser Tyr Ser Asp
20 25 30
Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Gly Gly Ser Thr
35 40 45

Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu

50

55

60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr

65

70

75

80

Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys

85

90

95

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser

100

105

110

Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr

115

120

<210> 188

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR30.w.B

<400> 188

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

1

5

10

15

Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp

20

25

30

Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr

35

40

45

Ser Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu

50

55

60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr

65

70

75

80

Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys

85

90

95

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser

100

105

110

Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr

115 120

<210> 189

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR30.w.C

<400> 189

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp

20 25 30

Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr

35 40 45

Phe Met Gly Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu

50 55 60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys

85 90 95

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser

100 105 110

Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr

115 120

<210> 190

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR30.d.D

<400> 190

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu

50 55 60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys

85 90 95

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser

100 105 110

Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr

115 120

<210> 191

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR30.w.E

<400> 191

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp

20 25 30

Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr

35 40 45

Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Leu Glu

50 55 60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys

85 90 95

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser
100 105 110

Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr
115 120

<210> 192

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR30.w.F

<400> 192

Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp
20 25 30

Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr
35 40 45

Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu
50 55 60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr
65 70 75 80

Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ala Lys Thr Leu Glu Leu Lys
85 90 95

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser
100 105 110

Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr
115 120

<210> 193

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR30.2.K1.B

<400> 193

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

1 5 10 15

Val Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp

20 25 30

Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr

35 40 45

Phe Met Glu Lys Ser Thr Ala Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu

50 55 60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr

65 70 75 80

Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys

85 90 95

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser

100 105 110

Asp Thr Leu Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr

115 120

<210> 194

<211> 720

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAIR-MSA

<400> 194

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp

20 25 30

Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr

35 40 45

Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu

50 55 60

Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr

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

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

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

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

Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala
325 330 335

Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala
340 345 350

Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn
355 360 365

Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala
370 375 380

Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys
385 390 395 400

Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu
405 410 415

Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala
420 425 430

Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala
435 440 445

Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His
450 455 460

Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu
465 470 475 480

Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr
485 490 495

Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn
500 505 510

Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly
515 520 525

Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val
530 535 540

Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly
545 550 555 560

Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu

565

570

575

Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys

580

585

590

Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val

595

600

605

Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val

610

615

620

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

625

630

635

640

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

645

650

655

Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr

660

665

670

Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala

675

680

685

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

690

695

700

Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser His His His His His His

705

710

715

720

<210> 195

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4420 HC-LAIR

<400> 195

Asp Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1

5

10

15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20

25

30

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

35

40

45

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

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

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

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ala Thr Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys
210 215 220

Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe
260 265 270

Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Ile Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His

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

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

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

<210> 196

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3/23 HC-LAIR

<400> 196

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

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

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

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

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

 245 250 255
 Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val
 260 265 270

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

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

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

 435 440 445
 Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser
 450 455 460
 Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr
 465 470 475
 <210> 197
 <211> 479
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: LOB12.3 HC-LAIR
 <400> 197

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

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

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

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

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

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

Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Lys Pro
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Ile Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
 290 295 300

Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 305 310 315 320

Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335

Lys Gly Arg Pro Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 340 345 350

Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro
 355 360 365

Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys
 370 375 380

Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu
 405 410 415

Asp Glu Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr
 420 425 430

Ser Cys Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr
 435 440 445

Leu Glu Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro
 450 455 460

Gly Pro Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr
 465 470 475

<210> 198

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX86 HC-LAIR

<400> 198

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Met Arg Tyr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Val Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Arg Asp Gly Arg Gly Asp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp

180 185 190

Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys

210 215 220

Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys

225 230 235 240

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val

245 250 255

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe

260 265 270

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

275 280 285

Gln Ile Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His

290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala

305 310 315 320

Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg

325 330 335

Pro Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

340 345 350

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

355 360 365

Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser

370 375 380

Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser

385 390 395 400

Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe

405 410 415

Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile

420 425 430

Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu

435 440 445

Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr

450 455 460

Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr

465 470 475

<210> 199

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2C11 HC-LAIR

<400> 199

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ile Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Asp Trp Asp Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro

180 185 190

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

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

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

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

435 440 445

Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser

450 455 460

Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr

465 470 475

<210> 200

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(26)

<223> "Glu Ala Ala Ala Lys" may or may not be present

<400> 200

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

20 25

<210> 201

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker

<400> 201

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 202

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(20)

<223> "Gly Gly Ser Gly" may or may not be present

<400> 202

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

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly

20

<210> 203

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker

<400> 203

Gly Ser Ala Thr

1

<210> 204

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(30)

<223> "Gly Gly Ser Gly Gly Ser" may or may not be present

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 205

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: lipophilic-CpG oligonucleotide

<220><221> misc_feature

```

<222> (1)..(1)
<223> 5 lipophilic compound, such as diacyl lipid
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 5' lipophilic compound, such as diacyl lipid
<220><221>
> misc_feature
<222> (2)..(5)
<223> g may or may not be present
<400> 205
gggggtccat gacgttcctg acgtt
<210> 206
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: oligonucleotide linker
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 5' lipo
<400> 206
tttttttttt cg
<210> 207
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: oligonucleotide linker

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 5' lipo
<400> 207
ggtttttttt cg
<210> 208
<211> 12
<212> DNA

```

25

12

12

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: oligonucleotide linker
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5' lipo
 <400> 208
 ggggtttttt cg 12
 <210> 209
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: oligonucleotide linker

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5' lipo
 <400> 209
 ggggggtttt cg 12
 <210> 210
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: oligonucleotide linker
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5' lipo
 <400> 210
 ggggggggtt cg 12
 <210> 211
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: oligonucleotide linker

 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' lipo

<400> 211

gggggggggg cg

<210> 212

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: soluble collagen peptide mimic

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

12

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> Xaa is a hydroxyproline amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> NH2 group at 3' end

<400> 212

Gly Cys Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly

1 5 10 15

Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro

20 25 30

Xaa Gly Cys Xaa Gly

35