

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07K 19/00 (2017.01) **C07K 14/495** (2017.01)
C07K 16/18 (2017.01) **A61K 38/16** (2017.01)
A61P 35/00 (2017.01) **C07K 14/71** (2017.01)
C07K 14/705 (2017.01) **C07K 16/22** (2017.01)
C07K 16/28 (2017.01)

(22) Data de pedido: **2011.03.04**

(30) Prioridade(s): **2010.03.05 US 311255 P**
2011.01.24 US 435671 P

(43) Data de publicação do pedido: **2013.01.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.05.03**
169/2017

(73) Titular(es):

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY
3400 NORTH CHARLES STREET BALTIMORE,
MD 21218 **US**

(72) Inventor(es):

ATUL BEDI **US**
RAJANI RAVI **US**

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA ANTICORPOS E PROTEÍNAS DE FUSÃO IMUNOMODULADORES DIRECIONADOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO BASEIA-SE NA DESCOBERTA SEMINAL DE QUE ANTICORPOS E PROTEÍNAS DE FUSÃO IMUNOMODULADORES DIRECIONADOS PODEM CONTRARIAR OU INVERTER A TOLERÂNCIA IMUNITÁRIA DE CÉLULAS DE CANCRO. AS CÉLULAS DE CANCRO SÃO CAPAZES DE ESCAPAR À ELIMINAÇÃO POR AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS OU ANTICORPOS DIRECIONADOS AO TUMOR ATRAVÉS DE MECANISMOS IMUNOSSUPRESSORES ESPECÍFICOS NO MICROAMBIENTE TUMORAL E TAL CAPACIDADE DAS CÉLULAS DE CANCRO É RECONHECIDA COMO TOLERÂNCIA IMUNITÁRIA. TAIS MECANISMOS IMUNOSSUPRESSORES INCLUEM CITOCINAS IMUNOSSUPRESSORAS (POR EXEMPLO, FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMANTE BETA (TGF-)) E CÉLULAS T REGULADORAS E/OU CÉLULAS DENDRÍTICAS MIELOIDES IMUNOSSUPRESSORAS (DC). AO CONTRARIAR A TOLERÂNCIA IMUNITÁRIA INDUZIDA POR TUMOR, A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSIÇÕES E MÉTODOS EFICAZES PARA TRATAMENTO DE CANCRO, EM COMBINAÇÃO OPCIONAL COM OUTRO TRATAMENTO DE CANCRO EXISTENTE. A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA ESTRATÉGIAS PARA CONTRARIAR A TOLERÂNCIA INDUZIDA POR TUMOR E AUMENTAR A EFICÁCIA ANTITUMORAL DA QUIMIOTERAPIA ATRAVÉS DA ATIVAÇÃO E ALAVANCAGEM DA IMUNIDADE ANTITUMORAL ADAPTATIVA MEDIADA POR CÉLULAS T CONTRA CÉLULAS DE CANCRO RESISTENTES OU DISSEMINADAS.

RESUMO**"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA ANTICORPOS E PROTEÍNAS DE FUSÃO
IMUNOMODULADORES DIRECIONADOS"**

A presente invenção baseia-se na descoberta seminal de que anticorpos e proteínas de fusão imunomoduladores direcionados podem contrariar ou inverter a tolerância imunitária de células de cancro. As células de cancro são capazes de escapar à eliminação por agentes quimioterapêuticos ou anticorpos direcionados ao tumor através de mecanismos imunossupressores específicos no microambiente tumoral e tal capacidade das células de cancro é reconhecida como tolerância imunitária. Tais mecanismos imunossupressores incluem citocinas imunossupressoras (por exemplo, Fator de crescimento transformante beta (TGF- β)) e células T reguladoras e/ou células dendríticas mieloides imunossupressoras (DC). Ao contrariar a tolerância imunitária induzida por tumor, a presente invenção proporciona composições e métodos eficazes para tratamento de cancro, em combinação opcional com outro tratamento de cancro existente. A presente invenção proporciona estratégias para contrariar a tolerância induzida por tumor e aumentar a eficácia antitumoral da quimioterapia através da ativação e alavancagem da imunidade antitumoral adaptativa mediada por células T contra células de cancro resistentes ou disseminadas.

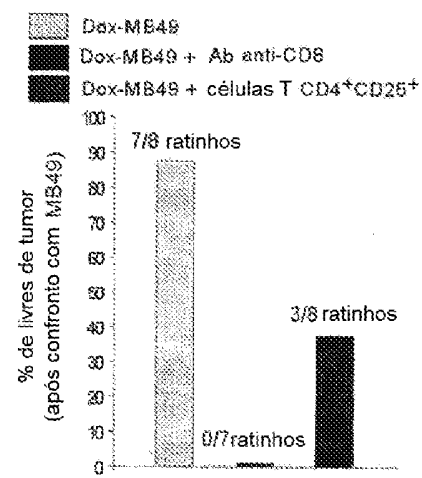


Fig. 53G

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA ANTICORPOS E PROTEÍNAS DE FUSÃO IMUNOMODULADORES DIRECIONADOS"

CAMPO DO INVENTO

A presente invenção refere-se, em geral, ao campo dos anticorpos e proteínas de fusão imunomoduladores direcionados para terapia de cancro e mais especificamente a composição e métodos para anticorpos e proteínas de fusão imunoestimuladores ou imunossupressores direcionados para contrariar ou induzir tolerância imunitária de células de cancro.

INFORMAÇÃO SOBRE OS ANTECEDENTES

O sistema imunitário proporciona ao corpo humano um meio de reconhecer e defender-se contra microrganismos e substâncias reconhecidas como estranhas ou potencialmente prejudiciais. Embora a imunoterapia passiva de cancro com anticorpos monoclonais e a transferência passiva de células T para atacar células tumorais tenham demonstrado eficácia clínica, o objetivo da vacinação terapêutica ativa para induzir estes efetores imunitários e estabelecer memória imunológica contra células tumorais permaneceu desafiante. Vários antigénios específicos de tumores e associados a tumores foram identificados, no entanto estes antigénios são geralmente fracamente imunogénicos e os tumores empregam diversos mecanismos para criar um ambiente tolerogénico que lhes permita evadir um ataque imunológico. As estratégias para superar esta tolerância imunitária e ativar níveis robustos de respostas de anticorpos e/ou

células T mantêm a chave para uma imunoterapia de cancro eficaz. US2005/0054832 descreve variantes de Fc otimizadas e fusões de anticorpos e Fc compreendendo variantes de Fc.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção baseia-se na descoberta seminal de que anticorpos e proteínas de fusão imunomoduladores direcionados podem contrariar ou inverter a tolerância imunitária de células de cancro. As células de cancro são capazes de escapar à eliminação por agentes quimioterapêuticos ou anticorpos direcionados ao tumor através de mecanismos imunossupressores específicos no microambiente tumoral e tal capacidade das células de cancro é reconhecida como tolerância imunitária. Tais mecanismos imunossupressores incluem citocinas imunossupressoras (por exemplo, Fator de crescimento transformante beta (TGF- β)) e células T reguladoras e/ou células dendríticas mieloides imunossupressoras (DC). Ao contrariar a tolerância imunitária induzida por tumor, a presente invenção proporciona composições eficazes e sua utilização em métodos para tratamento de cancro, em combinação opcional com outro tratamento de cancro existente. A presente invenção proporciona estratégias para contrariar a tolerância imunitária induzida por tumor e aumentar a eficácia antitumoral da quimioterapia ativando e alavancando a imunidade antitumoral adaptativa mediada por células T contra células de cancro resistentes ou disseminadas. Especificamente, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula de fusão bifuncional direcionada, em que a referida molécula compreende uma porção direcionadora e uma porção imunomoduladora, em que:

(a) a porção direcionadora se liga especificamente a um componente de uma célula tumoral, microambiente tumoral, fator de crescimento ou recetor associado a tumor, citocina ou recetor associado a tumor, linfócito T associado a tumor, ou molécula co-estimuladora ou inibidora de células T; e

(b) a porção imunomoduladora compreende uma sequência do domínio extracelular de ligação ao ligando de um recetor que se liga especificamente a um ligando que promove o desenvolvimento ou a função de células T reguladoras ou medeia a tolerância imunitária induzida por tumor, e o referido recetor é selecionado a partir do grupo que consiste em:

Recetor do fator de crescimento transformante-beta T β RI, T β RII, T β RIIb, T β RIII;

Morte programada-1 (PD-1); Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); e

Recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2).

De preferência, a porção direcionadora compreende um domínio de ligação ao antigénio de uma imunoglobulina, anticorpo, anticorpo biespecífico ou multiespecífico, fragmento de anticorpo, fragmento variável de cadeia simples (scFv), scFv bivalente ou multivalente, ou proteína de fusão.

De preferência, a porção imunomoduladora é fundida com a cadeia pesada ou cadeia leve da referida porção direcionadora compreendendo um anticorpo ou uma proteína de fusão de anticorpo ou com o terminal-C ou terminal-N da referida porção direcionadora.

De preferência, a referida porção direcionadora e o domínio extracelular de ligação ao ligando de um recetor são fundidos um com o outro através de um ligador.

De preferência, a porção direcionadora liga-se especificamente a uma ou mais moléculas selecionadas a partir do grupo consistindo em:

i) Recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), HER3, Recetor de interleucina-6 (IL-6R), Recetor do fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1R), Recetor do ligando indutor de apoptose relacionado com o fator de necrose tumoral (TRAIL-R1, TRAIL-R2); Molécula de adesão de células epiteliais (EpCAM), Antígeno carcinoembrionário (CEA), Antígeno membranar específico da próstata (PSMA), Mucina 1, CS1, CD19, CD20, CD22, CD30, CD52, CD38, CD138; Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), Fator de crescimento transformante- β (TGF β), Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10), Interleucina-17 (IL-17), Interleucina-23 (IL-23), Fator de necrose tumoral- α (TNF- α); e

(ii) Antígeno associado a linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4, CD152), 4-1BB (CD137), OX40 (CD134), CD27, CD40, GITR, Recetor de interleucina-12 (IL-12R), Recetor semelhante a Toll (TLR1-10), Gene de ativação de linfócitos-3 (LAG-3), Morte programada-1 (PD-1; CD279), ligando 1 de PD-1 (PD-L1; B7-H1), ligando 2 de PD-1 (PD-L2; B7-DC), B7-H3, B7-H4, atenuador de linfócitos B e T (BTLA; CD272), HVEM; CD4, CD25, CD3.

De preferência, a porção direcionadora é uma imunoglobulina IgG da subclasse IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4.

De preferência, a porção direcionadora é um anticorpo biespecífico ou scFv que se liga a CD3.

De preferência, a porção imunomoduladora compreende uma ou mais sequências do domínio extracelular de T β RII, T β RIIb, T β RIII, PD-1, RANK, VEGFR1, ou VEGFR2. De preferência, a porção imunomoduladora compreende uma ou mais de SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 93 ou SEQ ID NO: 96.

De preferência, a porção direcionadora compreende um ou mais de:

(i) um anticorpo que se liga a EGFR, HER2, CTLA-4, IL-6R ou 4-1BB; ou

(ii) Cetuximab, Panitumumab, Necitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Trastuzumab, Pertuzumab, Tocilizumab, Sarilumab/REGN88, BMS-663513, Ipilimumab ou Tremilimumab.

De preferência, a molécula compreende uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, ou SEQ ID NO: 31.

De preferência, a molécula compreende um anticorpo compreendendo

(i) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 71;

(ii) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 1 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 70;

(iii) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 5 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 74;

(iv) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 16 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 71;

(v) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 70;

(vi) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 19, e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 74;

(vii) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 28 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 71;

(viii) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 27 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 70;

ou

(ix) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 31 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 74.

De preferência, a molécula compreende uma sequência de aminoácidos correspondendo a qualquer uma de SEQ ID NOS: 1-36 e 61-69.

A presente invenção proporciona também um método de produção da composição da invenção através de técnicas de ADN recombinante compreendendo otimização de códons de sequências de aminoácidos das referidas moléculas, síntese e clonagem de ADNc em plasmídeos, e expressão de moléculas através de transfeção de células hospedeiras.

A presente invenção proporciona também um ácido nucleico que codifica para a molécula compreendida na composição da invenção.

A presente invenção proporciona também a composição da invenção para utilização em medicina para prevenir ou tratar um distúrbio neoplásico ou cancro.

De preferência, a composição para utilização compreende ainda uma terapia anticancro.

De preferência, a terapia anticancro compreende uma molécula quimioterapêutica ou imunoterapêutica, um anticorpo, um inibidor de cinase de molécula pequena, um agente hormonal, uma vacina, radiação ionizante, radiação ultravioleta, crioablação, ablação térmica, ou ablação por radiofrequência.

A presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora. A porção direcionadora liga-se especificamente a uma molécula alvo, e a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: (i) Fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta$); (ii) Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2); (iii) Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κB (RANK) (RANKL); (iv) Recetor do fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta\text{R}$); (v) Morte programada-1 (PD-1); e (vi) Recetor ativador de fator nuclear- κB (RANK).

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, ou polipéptido contendo Fc que se liga especificamente a um componente de uma célula tumoral, antigénio tumoral, vasculatura tumoral, microambiente tumoral, ou célula imunitária infiltrante do tumor. Num aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente ao recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR1, Erb-B1), HER2/neu (Erb-B2), CD20, Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), recetor do fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1R), recetor TRAIL, molécula de adesão de células epiteliais, antigénio carcinoembrionário, antigénio membranar específico da próstata, Mucina-1, CD30, CD33, ou CD40.

Num aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente a um componente de uma célula T reguladora, célula supressora mieloide, ou célula dendrítica. Noutro aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: (i) CD4; (ii) CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R); (iii) antigénio de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4; CD152); (iv) Interleucina-10 (IL-10); (v) Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β R); (vi) Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); (vii) Morte programada-1 (PD-1); (viii) Ligando de morte programada-1 (PD-L1 ou PD-L2); (ix) Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); ou (x) Ligando do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL).

Num aspeto, a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: (i) Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); (ii) Ligando de morte programada-1 (PD-L1 ou PD-L2); ou (iii) Ligando de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL).

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma molécula que se liga a TGF- β . Noutro aspeto, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando do Recetor do fator de crescimento transformante-beta TGF- β RII, TGF- β RIIb, ou TGF- β RIII. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de TGF- β RII. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inibe a atividade ou função de TGF- β .

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente a HER2/neu, EGFR1, CD20, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), antigénio de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4), CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R), ou CD4. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de TGF- β RII. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente a Morte Programada-1 (PD-1), Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1), ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio de Morte Programada-1 (PD-1). Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de TGF- β RII. Noutro aspeto, a molécula inclui o ectodomínio de PD-1, a região Fc de imunoglobulina, e o ectodomínio de TGF β RII. Noutro

aspecto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 11 ou 12.

Num aspecto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente ao Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) ou Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL). Noutro aspecto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Num aspecto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de TGF- β RII. Noutro aspecto, a molécula inclui o ectodomínio de RANK, a região Fc de imunoglobulina, e o ectodomínio de TGF β RII. Noutro aspecto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 13 ou 14.

Num aspecto, a porção imunomoduladora inclui uma molécula que se liga especificamente ao Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspecto, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio de Morte Programada-1 (PD-1). Num aspecto adicional, a porção imunomoduladora inibe a atividade ou função do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1).

Num aspecto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente a HER2/neu, EGFR1, CD20, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), antigénio de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4), CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R), ou CD4. Num aspecto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação

ao ligando ou ectodomínio de Morte Programada-1 (PD-1). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, ou 24.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente ao Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) ou Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL). Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de Morte Programada-1 (PD-1). Noutro aspeto, a molécula inclui o ectodomínio de RANK, a região Fc de imunoglobulina, e o ectodomínio de PD-1. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 25 ou 26.

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma molécula que se liga especificamente ao Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL). Noutro aspeto, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inibe a atividade ou função do Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL).

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente a HER2/neu, EGFR1, CD20, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), antigénio de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4), CD25 (recetor de IL-

2 α ; IL-2 α R), ou CD4. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, ou 36.

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora aumenta a função de PD-1.

Num aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente ao Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Num aspeto adicional, a porção direcionadora inclui um anticorpo que se liga a TNF- α , e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do ligando 1 de PD-1 (PD-L1 ou B7-H1). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 37. Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando do recetor do fator de necrose tumoral 2 (TNFR2), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do ligando 1 de PD-1 (PD-L1 ou B7-H1). Noutro aspeto, a molécula inclui o Domínio de ligação ao ligando extracelular de TNFR2, a região Fc de imunoglobulina, e uma sequência de PD-L1. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 38 ou 39.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga especificamente a CD20,

CD25, ou CD4, e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 40, 41, 42, 43, 44, ou 45.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui o domínio extracelular de CTLA-4 e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 46 ou 47.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui o fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Num aspeto adicional, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 48 ou 49.

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β). Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora ativa a função de sinalização do recetor do fator de crescimento transformante- β (TGF- β).

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente ao Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β). Num aspeto adicional,

a porção direcionadora inclui um anticorpo que se liga a $\text{TNF-}\alpha$, e a porção imunomoduladora inclui uma sequência de $\text{TGF-}\beta$. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 50. Num aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando do recetor do fator de necrose tumoral 2 (TNFR2). Noutro aspeto, a molécula inclui o domínio extracelular de ligação do ligando de TNFR2, a região Fc de imunoglobulina, e uma sequência do fator de crescimento transformante- β ($\text{TGF-}\beta$). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 51 ou 52.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga especificamente a CD20, CD25 (recetor de $\text{IL-2}\alpha$; $\text{IL-2}\alpha\text{R}$), ou CD4, e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β ($\text{TGF-}\beta$). Num aspeto adicional, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 53, 54, 55, 56, 57 ou 58.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de CTLA-4 e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β ($\text{TGF-}\beta$). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 59 ou 60.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente ao Fator de Necrose Tumoral- α ($\text{TNF-}\alpha$), e a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio do Recetor ativador de fator

nuclear- κ B (RANK). Num aspeto adicional, a porção direcionadora inclui um anticorpo que se liga a TNF- α , e a porção imunomoduladora inclui uma sequência de um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio de RANK. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 61. Num aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando do recetor do fator de necrose tumoral 2 (TNFR2). Noutro aspeto, a molécula inclui o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2, a região Fc de imunoglobulina, e uma sequência de um domínio extracelular de ligação de RANK ou ectodomínio de RANK. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 62 ou 63.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de CTLA-4 e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 64 ou 65.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 66 ou 67.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) e a região Fc de

imunoglobulina (IgG Cyl), e a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 68 ou 69.

Em vários aspetos, a molécula é fundida ou diretamente ligada a um ou mais antigénios, determinantes antigénicos, ou epitopos.

A presente divulgação descreve uma composição incluindo a molécula da divulgação e uma célula, em que a célula é uma célula tumoral, célula imunitária, ou célula dendrítica.

A presente divulgação descreve um método de contrariar ou superar a tolerância imunitária. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar de uma ou mais moléculas da invenção.

A presente invenção proporciona uma composição da invenção para utilização num método de prevenção ou tratamento de uma doença neoplásica. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar de uma composição da invenção. Em vários aspetos, é administrada ao sujeito a composição da invenção em combinação com outra terapia anticancro. Num aspeto, a terapia anticancro inclui uma molécula quimioterapêutica, um anticorpo, um inibidor de cinase de molécula pequena, um agente hormonal ou um agente citotóxico. Noutro aspeto, a terapia anticancro inclui radiação ionizante, radiação ultravioleta, crioablação, ablação térmica, ou ablação por radiofrequência.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de prevenção ou tratamento de uma doença neoplásica. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de um anticorpo que se dirija a células T reguladoras CD4⁺ (Tregs) e as esgote em combinação com outra terapia anticancro citotóxica. Num aspeto, o anticorpo que se dirige a Tregs e as esgota é um anticorpo anti-CD4. Em vários aspetos, a terapia anticancro citotóxica inclui uma molécula quimioterapêutica, um anticorpo dirigido a tumor, um inibidor de cinase de molécula pequena, um agente hormonal ou um agente citotóxico dirigido a tumor. Noutro aspeto, a terapia anticancro citotóxica inclui radiação ionizante, radiação ultravioleta, crioablação, ablação térmica, ou ablação por radiofrequência.

Noutra forma de realização da divulgação, é administrada ao sujeito uma ou mais moléculas da invenção em combinação com qualquer vacina. Noutro aspeto, a vacina inclui um antigénio tumoral, um antigénio associado a tumor, um epitopo tumoral, uma proteína de fusão contendo antigénio tumoral, uma célula tumoral, ou uma célula dendrítica. Noutro aspeto, a vacina inclui um antigénio de patogénio, um antigénio associado a patogénio, um epitopo de patogénio, ou uma proteína de fusão contendo antigénio de patogénio.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método para tratamento de células imunitárias em que as células são colocadas em contato *ex vivo* ou *in vitro* com uma molécula da invenção. Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de tratamento de uma doença neoplásica. O método inclui a administração a um

sujeito a necessitar desta de uma composição de células imunitárias em contato com uma molécula da divulgação.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de indução ou promoção de tolerância imunitária. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de uma ou mais moléculas da divulgação.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de prevenção ou tratamento de uma doença autoimune ou inflamatória incluindo a administração a um sujeito a necessitar desta de uma ou mais moléculas da divulgação. Num aspeto, é administrada ao sujeito uma ou mais moléculas da divulgação em combinação com outra terapia anti-inflamatória ou imunossupressora. Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de tratamento de células imunitárias em que as células são colocadas em contacto *ex vivo* ou *in vitro* com uma molécula da divulgação. Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de tratamento de uma doença autoimune ou inflamatória ou prevenção de rejeição de células ou tecidos enxertados. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de uma composição de células imunitárias colocadas em contato com uma molécula da divulgação.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Fig. 1 mostra sequências de aminoácidos exemplares do recetor do fator de crescimento transformante beta tipo II (TGF- β -RII) ou TGF- β -RIIB ou um fragmento deste, incluindo (i) o Recetor do fator de crescimento transformante beta tipo II (TGF- β -RII) (SEQ ID NO: 79); e (ii) o Recetor do

fator de crescimento transformante beta tipo IIB (TGF- β -RIIB) (SEQ ID NO: 80).

São também mostrados na Figura 1 mutantes truncados do Recetor do Fator de crescimento transformante beta II (TGF- β -RII) ou TGF- β -RIIB incluindo a Região do domínio extracelular (ECD) que se liga a TGF- β , incluindo (i) TGF- β R-II (terminal Δ): TGF β RII sem os últimos 38 aminoácidos do terminal-C (SEQ ID NO: 81) e TGF- β R-IIB (terminal Δ): TGF β RIIB sem os últimos 38 aminoácidos do terminal-C (SEQ ID NO: 82); (ii) TGF- β R-II (Δ cit): TGF β RII sem o domínio cinase nem a região justamembranar (SEQ ID NO: 83) e TGF- β R-IIB (Δ cit): TGF β RIIB sem o domínio cinase nem a região justamembranar (SEQ ID NO: 84); (iii) TGF- β R-II contendo a região do terminal-N incluindo o domínio extracelular (SEQ ID NO: 85) e TGF- β R-IIB contendo a região do terminal-N incluindo o domínio extracelular (SEQ ID NO: 86); (iv) TGF- β R-II contendo o domínio extracelular que se liga a TGF- β (SEQ ID NO: 87) e TGF- β R-IIB contendo o domínio extracelular que se liga a TGF- β (SEQ ID NO: 88); e (v) TGF- β R-II contendo a região do domínio extracelular que se liga a TGF- β (SEQ ID NO: 89).

Além disso, a Figura 1 mostra também mutantes deficientes na cinase exemplares, mutantes de deleção, ou mutantes pontuais do Recetor do Fator de crescimento transformante beta II (TGF β -RII) ou TGF β -RIIB ou um fragmento deste que se liga a TGF- β , incluindo (i) o Recetor do Fator de crescimento transformante beta II contendo mutações pontuais - a sequência de aminoácidos de TGF- β R-II (K277R) contém uma mutação pontual no seu local de ligação ao ATP e é inativo como cinase (SEQ ID NO: 90); e (ii) o Recetor do Fator de crescimento transformante beta II contendo deleções na sequência de aminoácidos (mutantes de deleção) - Recetor do Fator de crescimento transformante beta II

(Δi) - TGF- β R-II ($\Delta i2$) contém uma deleção do aminoácido 498 ao 508 e é inativo como cinase (SEQ ID NO: 91).

A Figura 2 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-HER2/neu e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-HER2/neu + TGF β -RII ECD (SEQ ID NO: 1) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-HER2/neu (SEQ ID NO: 70).

A Figura 3 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-EGFR1 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-EGFR1 + TGF β -RII ECD (SEQ ID NO: 2) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-EGFR1 (SEQ ID NO: 71).

A Figura 4 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD20 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-CD20 + TGF β -RII ECD (SEQ ID NO: 3) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-CD20 (SEQ ID NO: 72).

A Figura 5 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-VEGF e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-VEGF + TGF β -RII ECD (SEQ ID NO: 4) e a sequência da cadeia leve de anti-VEGF (SEQ ID NO: 73).

A Figura 6 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CTLA-4 humano e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de Anti-CTLA-4 + Domínio extracelular de TGF β -RII (SEQ ID NO: 5) e cadeia leve de Anti-CTLA-4 (SEQ ID NO: 74).

A Figura 7 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo IL-2, Fc, e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo IL-2 + Fc + Domínio extracelular de TGF β -RII (SEQ ID NO: 6) e Domínio extracelular de TGF β -RII + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 7). O ligador GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104) é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK (SEQ ID NO: 105) ou outra sequência ligadora bem conhecida na técnica. Certas sequências de aminoácidos podem ser substituídas em Fc, incluindo o sublinhado E com D e o sublinhado M com L.

A Figura 8 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD25 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo a cadeia pesada de anti-CD25 (Daclizumab) e o Domínio extracelular de TGF β -RII (SEQ ID NO: 8) e a cadeia leve de anti-CD25 (Daclizumab) (SEQ ID NO: 75) (Figura 8A); e a cadeia pesada de anti-CD25 (Basiliximab) e o Domínio extracelular de TGF β -RII (SEQ ID NO: 9) e a cadeia leve de anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76).

A Figura 9 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD4 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II

(TGF β -RII), incluindo a cadeia pesada de anti-CD4 e o Domínio extracelular de TGF β -RII (SEQ ID NO: 10) e a cadeia leve de anti-CD4 (SEQ ID NO: 77)

A Figura 10 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo o Ectodomínio de Morte Programada-1 (PD-1), Fc, e o Domínio extracelular (ectodomínio) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo ectodomínio de PD-1 + Fc + ectodomínio de TGF β RII (SEQ ID NO: 11) e ectodomínio de TGF β RII + Fc + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 12). A sequência ligadora EPKSCDK (SEQ ID NO: 105) é opcional e pode ser suprimida ou substituída com outro ligador.

A Figura 11 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo o Ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear-kB (RANK), Fc, e o Domínio extracelular (ectodomínio) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), incluindo ectodomínio de RANK + Fc + ectodomínio de TGF β RII (SEQ ID NO:13) e ectodomínio de TGF β RII + Fc + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 14). A sequência ligadora EPKSCDK (SEQ ID NO: 105) é opcional e pode ser suprimida ou substituída com outro ligador.

A Figura 12 mostra uma porção imunomoduladora exemplar que se liga ao Ligando 1 de Morte Programada-1 (PD-L1 ou B7-H1) ou Ligando 2 de Morte Programada-1 (PD-L2 ou B7-DC), incluindo PD-1 inteiro ou fragmento deste (SEQ ID NO: 92), o domínio extracelular (ectodomínio) de PD-1 ou fragmento deste (SEQ ID NO: 93), e a região de ligação ao ligando do domínio extracelular (ectodomínio) de PD-1 (SEQ ID NO: 94).

A Figura 13 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-HER2/neu e o Ectodomínio de PD-1, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-HER2/neu + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO:15) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-HER2/neu (SEQ ID NO: 70).

A Figura 14 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-EGFR1 e o Ectodomínio de PD-1, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-EGFR + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 16) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-EGFR (SEQ ID NO: 71).

A Figura 15 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD20 e o Ectodomínio de PD-1, incluindo a a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-CD20 + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 17) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-CD20 (SEQ ID NO: 72).

A Figura 16 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-VEGF e o Ectodomínio de PD-1, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-VEGF + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 18) e a sequência da cadeia leve de anti-VEGF (SEQ ID NO: 73).

A Figura 17 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CTLA-4 humano e o Ectodomínio de PD-1, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-CTLA-4 + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO:19) e cadeia leve de anti-CTLA-4 (SEQ ID NO: 74).

A Figura 18 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD25 e o Ectodomínio de PD-1, incluindo a

cadeia pesada de anti-CD25 (Daclizumab) e o ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 20) e a cadeia leve de anti-CD25 (Daclizumab) (SEQ ID NO: 75) (Figura 18A), e a cadeia pesada de anti-CD25 (Basiliximab) e o ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 21) e a cadeia leve de anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76) (Figura 18B).

A Figura 19 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo IL-2, Fc, e o ectodomínio de PD-1, incluindo IL-2 + Fc + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 22) e ectodomínio de PD-1 + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 23). O ligador GGGSGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora bem conhecida na técnica. Certas sequências de aminoácidos podem ser substituídas em Fc, incluindo o sublinhado E com D e o sublinhado M com L.

A Figura 20 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD4 e o ectodomínio de PD-1, incluindo a cadeia pesada de anti-CD4 e o ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 24) e a cadeia leve de anti-CD4 (SEQ ID NO: 77).

A Figura 21 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo o Ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear-kB (RANK), Fc, e o ectodomínio de PD-1, incluindo ectodomínio de RANK + Fc + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 25) e ectodomínio de PD-1 + Fc + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 26). A sequência ligadora EPKSCDK (SEQ ID NO: 105) é opcional e pode ser suprimida ou substituída com outro ligador.

A Figura 22 mostra uma porção imunomoduladora exemplar que se liga ao Ligando do recetor ativador de fator nuclear-kB

(RANK) (RANKL) incluindo RANK inteiro ou fragmento deste (SEQ ID NO: 95), o domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 96), sequências ou resíduos de ligação a RANKL de RANK (SEQ ID NO: 93), ou sequências de ligação a RANKL da Osteoprotegerina (OPG) (SEQ ID NO: 98).

A Figura 23 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-HER2/neu e o Ectodomínio de RANK, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-HER2/neu + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 27) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-HER2/neu (SEQ ID NO: 70).

A Figura 24 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-EGFR1 e o Ectodomínio de RANK, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-EGFR + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 28) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-EGFR (SEQ ID NO: 71).

A Figura 25 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD20 e o Ectodomínio de RANK, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-CD20 + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 29) e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de anti-CD20 (SEQ ID NO: 72).

A Figura 26 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-VEGF e o Ectodomínio de RANK, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-VEGF + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 30) e a sequência da cadeia leve de anti-VEGF (SEQ ID NO: 73).

A Figura 27 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CTLA-4 humano e o Ectodomínio de RANK, incluindo a sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de anti-CTLA-4 + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 31) e cadeia leve de anti-CTLA-4 (SEQ ID NO: 74).

A Figura 28 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD25 e o Ectodomínio de RANK, incluindo a cadeia pesada de anti-CD25 (Daclizumab) e o ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 32) e a cadeia leve de anti-CD25 (Daclizumab) (SEQ ID NO: 75) (Figura 28A), e a cadeia pesada de anti-CD25 (Basiliximab) e o ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 33) e a cadeia leve de anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76) (Figura 28B).

A Figura 29 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo IL-2, Fc, e o ectodomínio de RANK, incluindo IL-2 + Fc + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 34) e ectodomínio de RANK + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 35). O ligador GGGSGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora bem conhecida na técnica. Certas sequências de aminoácidos podem ser substituídas em Fc, incluindo o sublinhado E com D e o sublinhado M com L.

A Figura 30 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD4 e o ectodomínio de RANK, incluindo a cadeia pesada de anti-CD4 e o ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 36) e a cadeia leve de anti-CD4 (SEQ ID NO: 77)

A Figura 31 mostra uma porção imunomoduladora exemplar que se liga a Morte Programada-1 (PD-1) incluindo um ligando 1 de PD-1 (PD-L1 ou B7-H1) ou ligando 2 de PD-1 (PD-L2 ou B7-

DC) ou um fragmento deste (por exemplo, SEQ ID NO: 101), a proteína do ligando 1 de PD-1 humano inteira (B7-H1; PDCD1L1; PD-L1; ou CD274) ou um fragmento desta (SEQ ID NO: 99), e o domínio extracelular de ligação de PD-L1 (ectodomínio) ou fragmento deste (SEQ ID NO: 100).

A Figura 32 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-fator de necrose tumoral (TNF α) e ligando de PD-1, incluindo cadeia pesada de anti-TNF α + PD-1L (SEQ ID NO: 37) e cadeia leve de anti-TNF α (SEQ ID NO: 78). A sequência KKAE (SEQ ID NO: 107) pode ser substituída com KRVE (SEQ ID NO: 108) ou KKVE (SEQ ID NO: 109).

A Figura 33 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2, Fc, e ligando de PD-1, incluindo TNFR2 ECD + IgG C γ 1 + PD-L1 (SEQ ID NO: 38) e PD-L1 + IgG C γ 1 -TNFR2 ECD (SEQ ID NO: 39).

A Figura 34 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD20 e o ligando 1 de PD-1 (PD-L1), incluindo sequência de cadeia pesada de anti-CD20 + PD-L1 (SEQ ID NO: 40) e a sequência de cadeia leve de anti-CD20 (SEQ ID NO: 72).

A Figura 35 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD25 e o ligando 1 de PD-1 (PD-L1), incluindo a cadeia pesada de anti-CD25 (Daclizumab) e PD-L1 (SEQ ID NO: 41) e a cadeia leve de anti-CD25 (Daclizumab) (SEQ ID NO: 75) (Figura 35A), e a cadeia pesada de anti-CD25 (Basiliximab) e o ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 42) e a cadeia leve de anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76) (Figura 35B).

A Figura 36 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo IL-2, Fc, e ligando 1 de PD-1 (PD-L1), incluindo a proteína de fusão ligando 1 de hPD-1 + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 43) e a proteína de fusão IL-2 + Fc + ligando 1 de PD-1 (SEQ ID NO: 44). O ligador GGGGSGGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora bem conhecida na técnica. Certas sequências de aminoácidos podem ser substituídas em Fc, incluindo o sublinhado E com D e o sublinhado M com L.

A Figura 37 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD4 e o ligando 1 de PD-1 (PD-L1), incluindo a cadeia pesada de anti-CD4 e o ligando 1 de PD-1 (PD-L1) (SEQ ID NO: 45) e a cadeia leve de anti-CD4 (SEQ ID NO: 77)

A Figura 38 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de Imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do ligando de PD-1 (PD-L1) incluindo péptido sinal da Oncostatina M + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + PD-L1 (SEQ ID NO: 46) e PD-1L1 + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD (SEQ ID NO: 47). A sequência de IgG mostrada pode ter conversão opcional de C para S (**negrito sublinhado**). O ligador QEPKSCDK SEQ ID NO: 110 é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora.

A Figura 39 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc de Imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência de ligando de PD-1 (PD-L1) incluindo TGF β -1 + Fc + PD-L1 (SEQ ID NO: 48), e PD-1L1 + Fc + TGF β -1 (SEQ ID NO: 49). O ligador GGGGSGGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora bem conhecida na técnica. Certas

sequências de aminoácidos podem ser substituídas em Fc, incluindo o sublinhado E com D e o sublinhado M com L.

A Figura 40 mostra uma porção imunomoduladora exemplar que se liga ao Recetor do fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta\text{R}$) incluindo o Fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta\text{1}$, $\text{TGF-}\beta\text{2}$, ou $\text{TGF-}\beta\text{3}$ ou um fragmento desta, a sequência inteira de $\text{TGF-}\beta\text{1}$ (SEQ ID NO: 102), e a sequência madura (ativa) de $\text{TGF-}\beta\text{1}$ (Ala 279 - Ser 390; 112 aminoácidos) (SEQ ID NO: 103).

A Figura 41 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo um anticorpo que se liga a $\text{TNF-}\alpha$, e uma sequência do fator de crescimento transformante- β ($\text{TGF-}\beta$), incluindo cadeia pesada de anti- $\text{TNF}\alpha$ + $\text{TGF-}\beta\text{1}$ (SEQ ID NO: 50) e cadeia leve de anti- $\text{TNF}\alpha$ (SEQ ID NO: 78). A sequência KKAE (SEQ ID NO: 107) pode ser substituída com KRVE (SEQ ID NO: 108) ou KKVE (SEQ ID NO: 109).

A Figura 42 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo o Domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2 (TNFR2 ECD), Fc de imunoglobulina ($\text{IgG C}\gamma\text{1}$), e uma sequência do fator de crescimento transformante- β ($\text{TGF-}\beta$) incluindo TNFR2 ECD + $\text{IgG C}\gamma\text{1}$ + $\text{TGF-}\beta\text{1}$ (SEQ ID NO: 51), e $\text{TGF-}\beta\text{1}$ + $\text{IgG C}\gamma\text{1}$ + TNFR2 ECD (SEQ ID NO: 52).

A Figura 43 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD20 e uma sequência do fator de crescimento transformante- β ($\text{TGF-}\beta$), incluindo cadeia pesada de anti-CD20 + sequência madura de $\text{TGF}\beta\text{1}$ (SEQ ID NO: 53) e sequência da cadeia leve de anti-CD20 (SEQ ID NO: 72).

A Figura 44 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD25 e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β), incluindo a cadeia pesada de anti-CD25 (Daclizumab) e TGF- β 1 (SEQ ID NO: 54) e a cadeia leve de anti-CD25 (Daclizumab) (SEQ ID NO: 75) (Figura 44A), e a cadeia pesada de anti-CD25 (Basiliximab) e TGF- β 1 (SEQ ID NO: 55) e a cadeia leve de anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76) (Figura 44B).

A Figura 45 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo IL-2, Fc, e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β), incluindo TGF- β 1 + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 56) e IL-2 + Fc + TGF- β 1 (SEQ ID NO: 57). O ligador GGGGSGGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora bem conhecida na técnica. Certas sequências de aminoácidos podem ser substituídas em Fc, incluindo o sublinhado E com D e o sublinhado M com L.

A Figura 46 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo anticorpo anti-CD4 e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β), incluindo a cadeia pesada de anti-CD4 e TGF- β (SEQ ID NO: 58) e a cadeia leve de anti-CD4 (SEQ ID NO: 77)

A Figura 47 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de Imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) incluindo péptido sinal de Oncostatina M + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + TGF- β 1 (SEQ ID NO: 59), e TGF- β 1 + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD (SEQ ID NO: 60). A sequência de IgG mostrada pode ter conversão opcional de C para S (em **negrito sublinhado**). O ligador QEPKSCDK SEQ ID

NO: 110 é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora.

A Figura 48 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo um anticorpo que se liga a TNF- α , e uma sequência do ectodomínio de RANK, incluindo cadeia pesada de anti-TNF α + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 61) e cadeia leve de anti-TNF α (SEQ ID NO: 78). A sequência KKAE (SEQ ID NO: 107) pode ser substituída com KRVE (SEQ ID NO: 108) ou KKVE (SEQ ID NO: 109).

A Figura 49 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2 (TNFR2 ECD), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do ectodomínio de RANK incluindo TNFR2 ECD + IgG C γ 1 + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 62), e ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + TNFR2 ECD (SEQ ID NO: 63).

A Figura 50 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de Imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do ectodomínio de RANK incluindo péptido sinal de Oncostatina M + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 64), e ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD (SEQ ID NO: 65). A sequência de IgG mostrada pode ter conversão opcional de C para S (em **negrito sublinhado**). O ligador **QEPKSCDK** SEQ ID NO: 110 é opcional e pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora.

A Figura 51 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do ectodomínio de RANK incluindo TGF- β + IgG C γ 1 + ectodomínio

de RANK (SEQ ID NO: 66), e ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + TGF- β (SEQ ID NO: 67).

A Figura 52 mostra proteínas de fusão exemplares incluindo uma sequência do ligando de PD-1 (PD-L1), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do ectodomínio de RANK incluindo PD-L1 + IgG C γ 1 + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 68), e ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + PD-L1 (SEQ ID NO: 69).

A Figura 53 mostra Células T reguladoras (Treg) a acumularem-se no microambiente tumoral e a contrariar a capacidade da quimioterapia para ativar imunidade antitumoral mediada por células T CD8⁺. (a) Exposição à superfície da calreticulina (CRT) em resposta ao tratamento de células de cancro humanas (SW780) e de murídeo (MB49) com doxorrubicina (10 μ M) durante 4 h. A exposição à superfície de CRT foi determinada através de citometria de imunofluorescência de células de controlo não tratadas ou tratadas com doxorrubicina coradas com anticorpo anti-CRT marcado com Dylight ou um anticorpo de controlo do isotipo (IgG1). (b) Iniciação de respostas imunitárias reativas a tumor por células tumorais MB49 tratadas com doxorrubicina *ex vivo* ou *in vivo*. 5 $\times$ 10⁶ células MB49 que foram pré-tratadas *ex vivo* com doxorrubicina (10 μ M) durante 4 h foram injetadas num flanco de ratinhos C57BL/6 imunocompetentes singeneicos. Alternativamente, ratinhos C57BL/6 foram injetados com 5 $\times$ 10⁵ células tumorais MB49 vivas e depois foi-lhes administrada doxorrubicina intratumoral (10 μ g) a 10d após a inoculação do tumor. As respostas imunitárias reativas ao tumor foram determinadas medindo a produção de IFN- γ por células drenadas dos nódulos linfáticos (DLN) em resposta a novo confronto *in*

vitro com lisados de células MB49, um péptido irrelevante (Hemaglutinina-HA), ou apenas meio. (c) Vacinação com células tumorais tratadas com doxorubicina induz imunidade antitumoral mediada por células T CD8⁺ que previne a formação de tumores após novo confronto com células tumorais vivas. Células MB49 (5×10^6) que foram pré-tratadas *in vitro* com doxorubicina (10 μ M) durante 4 h foram injetadas por via subcutânea num flanco de ratinhos C57BL/6 imunocompetentes singeneicos. Ratinhos naïve ou vacinados foram confrontados com células tumorais MB49 vivas não tratadas injetadas no flanco oposto com ou sem pré-tratamento com um anticorpo anti-CD8 (Clone GK2.43) (5 μ g $\times$ 2 doses, iv) para esgotar células T CD8⁺. (D) A administração tardia de quimioterapia em ratinhos com tumores pré-estabelecidos diminui a sua imunogenicidade e eficácia antitumoral. Ratinhos C57BL/6 foram injetados com 5×10^5 células tumorais MB49 vivas singeneicas e depois foi-lhes administrada doxorubicina intratumoral (10 μ g) a d3, d7, ou d10 após inoculação do tumor. (e) Os tumores promovem a acumulação de células CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Tregs) no seu microambiente. Análises de citometria de fluxo da percentagem de células CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Tregs) entre os linfócitos T CD4⁺ isolados do baço, drenagem de nódulos linfáticos (DLN) e tumores de ratinhos C57BL/6 imunocompetentes a d0 e d14 após inoculação subcutânea de 5×10^5 células tumorais MB49 vivas. (f) Os Tregs que se infiltram no microambiente tumoral suprimem a iniciação de respostas imunitárias reativas a tumores por células tumorais tratadas com doxorubicina. Ratinhos C57BL/6 naïve foram vacinados com 5×10^6 células MB49 mortas com doxorubicina com ou sem transferência adotiva intravenosa de 5×10^6 células CD4⁺ CD25⁺ isoladas de tumores e DLN de ratinhos portadores de tumor através de separação

imunomagnética. As respostas imunitárias reativas ao tumor foram determinadas medindo a produção de IFN- γ por células drenadas dos nódulos linfáticos (DLN) em resposta a novo confronto *in vitro* com lisados de células MB49, um péptido irrelevante (Hemaglutinina-HA), ou apenas meio. (g) Tregs que se infiltram no microambiente tumoral suprimem a ativação da imunidade antitumoral adaptativa em resposta à morte de células tumorais induzida por quimioterapia. Ratinhos C57BL/6 naïve foram vacinados com 5×10^6 células MB49 mortas com doxorubicina (flanco esquerdo) com ou sem pré-tratamento com um anticorpo anti-CD8 (Clo^{Ne}GK2.43) ($5 \mu\text{g} \times 2$ doses, iv) para esgotar células T CD8⁺ ou transferência adotiva de 5×10^6 células CD4⁺ CD25⁺ isoladas de tumores e DLN de ratinhos portadores de tumores. A imunidade antitumoral protetora em ratinhos vacinados foi determinada através da avaliação do crescimento do tumor após confronto com células tumorais MB49 vivas não tratadas injetadas no flanco oposto.

A Figura 54 mostra que a inibição de TGF- β no microambiente tumoral reduz as células T reguladoras "adaptativas" FoxP3⁺ e aumenta a eficácia antitumoral da quimioterapia. **(a)** O crescimento tumoral resulta num aumento progressivo no nível de TGF- β no soro. Os níveis de TGF- β no soro de ratinhos a d0, d14 e d28 após a inoculação de 5×10^5 células tumorais MB49 vivas foram avaliados utilizando ELISA. **(b)** A expressão autónoma das células tumorais de TGF- β é a fonte dominante de TGF-P elevado em ratinhos possuindo tumores. Células tumorais ou células drenadas de nódulos linfáticos isoladas a partir de ratinhos portadores de tumores ou seus equivalentes sem tumores foram cultivadas *ex vivo* em meio isento de soro durante 24 h e a quantidade de TGF- $\beta/10^6$ células nos sobrenadantes foi medida através de ELISA. **(c)**

TGF β RII:Fc sequestra TGF- β nos sobrenadantes de células tumorais MB49 de um modo dependente da concentração. Células tumorais MB49 foram cultivadas na presença de concentrações graduadas de TGF β RII:Fc (0-400 ng/mL) durante 24 h seguido de medição de TGF- β (pg/mL/10⁶ células) nos sobrenadantes através de ELISA. **(d)** TGF- β induz células T reguladoras "adaptativas" FoxP3⁺ no microambiente tumoral. A 5d após a inoculação de células tumorais MB49, os ratinhos foram deixados não tratados (controle) ou tratados com TGF β RII:Fc (1 μ g intratumoral; duas vezes por semana) durante 3 semanas seguido de análises de citometria de fluxo da expressão de FoxP3 intracelular em células T CD4⁺CD25⁺ infiltrantes dos tumores. **(e, f)** O sequestro de TGF- β intratumoral com TGF β RII:Fc reduz Tregs CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ no tecido tumoral e melhora a eficácia antitumoral de doxorubicina. Aos ratinhos possuindo tumores MB49 foi administrada doxorubicina (5 mg/kg i.p. semanalmente $\times$ 3) com ou sem tratamento duas vezes por semana com TGF β RII:Fc (1 μ g intratumoral). A percentagem de células CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Tregs) entre as células tumorais foi avaliada através de citometria de fluxo **(e)**, e o volume tumoral foi monitorizado para determinar o efeito de contrariar a tolerância imunitária mediada por TGF- β induzido por tumor na eficácia antitumoral *in vivo* da doxorubicina **(f)**.

A Figura 55 mostra que o esgotamento de células T CD4⁺ reguladoras mediado por anticorpo anti-CD4 facilita a ativação induzida por quimioterapia de células T CD8⁺ reativas ao tumor e aumenta a eficácia antitumoral da quimioterapia. **(a)** Esgotamento *in vivo* de células T CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ infiltrantes de tumores através do tratamento de ratinhos possuindo tumores com anticorpo

anti-CD4. Ratinhos C57BL/6 injetados com 5×10^5 células tumorais MB49 s.c. foram deixados não tratados (controle) ou foi-lhes administrado um anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) i.p. a 5d e 9d após confronto com tumor. Células T $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ infiltrantes de tumores isoladas de ratinhos a d16 após confronto com tumor foram detetadas através de citometria de fluxo. **(b)** Esgotamento específico do alvo de células T $CD4^+$, células T $CD4^+CD25^+FoxP3^+$, ou células T $CD8^+$ através de tratamento de ratinhos possuindo tumores com anticorpo anti-CD4 ou anticorpo anti-CD8. Ratinhos C57BL/6 injetados s.c. com 5×10^5 células tumorais MB49 foram deixados sem tratamento ou tratados com doxorubicina (5 mg/kg i.p. semanalmente $\times 3$) começando a d7 após inoculação do tumor, com ou sem administração de anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) ou de anticorpo anti-CD8 (Clone GK2.43) a d5 e d9 após a inoculação do tumor. As análises de citometria de fluxo de células mononucleares do sangue periférico isoladas dos ratinhos a d16 após confronto com tumor determinaram a percentagem de células T $CD4^+$ ou células T $CD8^+$ entre as células mononucleares totais, e a percentagem de células T $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ entre as células T $CD4^+$ totais. **(c)** O esgotamento de células T reguladoras $CD4^+$ facilita a ativação de células T $CD8^+$ reativas ao tumor induzida por quimioterapia. Ratinhos C57BL/6 injetados s.c. com 5×10^5 células tumorais MB49 foram deixados sem tratamento ou tratados com doxorubicina (5 mg/kg i.p. semanalmente $\times 3$) começando a d7 após inoculação do tumor, com ou sem administração de anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) a d5 e d9 após inoculação do tumor. As respostas imunitárias reativas ao tumor foram determinadas através de análises de citometria de fluxo da expressão de IFN- γ em células T $CD8^+$ do tumor e drenagem de nódulos linfáticos em resposta a estimulação *in vitro* com lisados de células MB49. **(d)** O

esgotamento de células T reguladoras $CD4^+$ aumenta a eficácia antitumoral *in vivo* da quimioterapia através da ativação de células T $CD8^+$ reativas ao tumor. Ratinhos C57BL/6 injetados s.c. com 5×10^5 células tumorais MB49 foram deixados sem tratamento ou tratados com doxorubicina (5 mg/kg i.p. semanalmente $\times 3$) começando a d7 após inoculação do tumor, com ou sem administração de anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) ou anticorpo anti-CD8 (Clone GK2.43) a d5 e d9 após inoculação do tumor. O volume tumoral foi monitorizado para determinar o efeito do esgotamento de células T $CD4^+$ ou células T $CD8^+$ na eficácia antitumoral *in vivo* da doxorubicina.

A Figura 56 mostra que o esgotamento de células T $CD4^+$ reguladoras mediado por anticorpo anti-CD4 aumenta e sustém o efeito antitumoral da quimioterapia permitindo a ativação de imunidade antitumoral adaptativa. (a) Exposição à superfície da calreticulina (CRT) em resposta ao tratamento de células de cancro MB49 com cisplatina ou a combinação de cisplatina e gemcitabina durante 4 h. A exposição à superfície de CRT foi determinada através de citometria de imunofluorescência de células de controlo não tratadas ou células tratadas com quimioterapia coradas com anticorpo anti-CRT marcado com Dylight ou um anticorpo de controlo do isotipo (IgG1). (b,c) O esgotamento de células T $CD4^+$ reguladoras permite a ativação induzida por cisplatina de células T $IFN-\gamma^+CD8^+$ reativas ao tumor e células de memória efectoras ($CD8^+CD62L^-$). Ratinhos C57BL/6 injetados s.c. com 5×10^5 células tumorais MB49 foram deixados sem tratamento ou tratados com cisplatina (0,5 mg/kg i.p. semanalmente $\times 4$) começando a d7 após inoculação do tumor, com ou sem administração de anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) a d5 e d9 após inoculação do tumor. As respostas imunitárias reativas

ao tumor foram determinadas através de análises de citometria de fluxo da expressão de IFN- γ em células T CD8⁺ do tumor e drenagem de nódulos linfáticos (DLN) em resposta a estimulação *in vitro* com lisados de células MB49 (b). A percentagem de células de memória efetoras T_{EM} foi determinada através de análises de citometria de fluxo de células CD8⁺CD62L⁻ (c). (d,e,f) O esgotamento de células T CD4⁺ reguladoras aumenta a eficácia antitumoral *in vivo* da quimioterapia através de ativação de células T CD8⁺ reativas ao tumor. Ratinhos C57BL/6 injetados s.c. com 5×10^5 células tumorais MB49 foram deixados sem tratamento ou tratados com cisplatina (0,5 mg/kg) ou a combinação de cisplatina e gemcitabina (i.p. semanalmente $\times 4$) começando a d7 após inoculação do tumor, com ou sem administração de anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) ou anticorpo anti-CD8 (Clone GK2.43) a d5 e d9 após inoculação do tumor. O volume tumoral foi monitorizado para determinar o efeito do esgotamento de células T CD4⁺ ou células T CD8⁺ na eficácia antitumoral *in vivo* da quimioterapia e a percentagem de ratinhos exibindo regressão tumoral completa a d50 após inoculação do tumor. O estabelecimento de imunidade antitumoral adaptativa após regressão de tumores primários foi determinado confrontando de novo os ratinhos com células tumorais MB49 vivas no flanco oposto.

A Figura 57 mostra que a expressão induzida por Quimioterapia de ligandos de NKG2D em células tumorais coopera com o esgotamento de células T CD4⁺ reguladoras para estimular regressão tumoral mediada por células T CD8⁺. (a) Agentes quimioterapêuticos genotóxicos induzem a expressão de ligandos de NKG2D de ratinho (Rae-1) em células de cancro. A cinética da sobreexpressão de transcritos de Rae1 em células de cancro do cólon CT26 de

ratinho foi determinada através de PCR quantitativa em tempo real após tratamento com irinotecano (25 µg/mL) ou oxaliplatina (10 µg/mL). A RT-PCR quantitativa foi realizada utilizando iniciadores específicos de Rae-1 [com sentido, 5'-CTAGTGCCACCTGGGAATTCA-3' (SEQ ID NO: 111); antissentido, 5'-CATCATTAGCTGATCTCCAGCTCA-3' (SEQ ID NO: 112)] e sonda [5'-6-FAM-CATCAGTGACAGTTACTTCTTCACCTTCTACACAGAGA-Tamra-3' (SEQ ID NO: 113)]. (b) Agentes quimioterapêuticos genotóxicos induzem expressão à superfície das células independente de p53 de ligandos de NKG2D humanos (moléculas A e B relacionadas com MHC-I - MICA/MICB) em células de cancro. Células HCT116 isogénicas proficientes para p53 (p53^{+/+}) ou deficientes em p53 (p53^{-/-}) foram tratadas com irinotecano (25 µg/mL) durante 16 h ou deixadas sem tratamento. A sobreexpressão induzida por irinotecano da expressão na superfície celular de MICA/B foi determinada através de análise citométrica de fluxo de células tumorais marcadas com um mAb anti-MICA/B humano (R & D Systems). (c) & (d) A indução de ligandos de NKG2D contribui para o efeito antitumoral da quimioterapia *in vivo*. Ratinhos Balb/C imunocompetentes injetados s.c. com 2×10⁵ células tumorais CT26 singeneicas foram tratados com irinotecano (50 mg/kg i.p. semanalmente ×3) começando a d5 após inoculação do tumor, com ou sem pré-tratamento com um anticorpo de bloqueio de NKG2D (CX5, eBIOscience) (200 µg i.p.) a 16 h antes de cada dose de quimioterapia. O volume tumoral foi monitorizado para determinar o efeito do bloqueio de NKG2D na eficácia antitumoral de irinotecano *in vivo*. (e) Esgotamento *in vivo* de células T CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ através de tratamento de ratinhos possuindo tumores com anticorpo anti-CD4. Ratinhos Balb/C injetados com 2×10⁵ células tumorais CT26 s.c. foram deixados sem tratamento ou tratados com irinotecano (50 mg/kg i.p. semanalmente ×3)

começando a d7 após inoculação do tumor, com ou sem administração de anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) a d5 e d9 após inoculação do tumor. Células T CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ no baço e drenagem de nódulos linfáticos isolados de ratinhos a d16 após confronto com tumor foram detetados através de citometria de fluxo. (f) O esgotamento de células T CD4⁺ reguladoras facilita a ativação de células T IFN- γ ⁺CD8⁺ reativas ao tumor induzida por irinotecano. Ratinhos Balb/C injetados com 2 $\times$ 10⁵ células tumorais CT26 s.c. foram deixados sem tratamento ou tratados com irinotecano (50 mg/kg i.p semanalmente $\times$ 3) começando a d7 após inoculação do tumor, com ou sem administração de anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) a d5 e d9 após inoculação do tumor. As respostas imunitárias reativas ao tumor foram determinadas através de análises de citometria de fluxo da expressão de IFN- γ em células T CD8⁺ do tumor e drenagem de nódulos linfáticos (DLN) em resposta à estimulação *in vitro* com lisados de células CT26, um péptido irrelevante (Hemaglutinina-HA), ou apenas meio. (g) & (h) A expressão induzida por quimioterapia de ligandos de NKG2D em células tumorais coopera com o esgotamento de células T CD4⁺ reguladoras para estimular a regressão tumoral mediada por células T CD8⁺. Ratinhos Balb/C injetados com 2 $\times$ 10⁵ células tumorais CT26 s.c. foram deixados sem tratamento ou tratados com irinotecano (50 mg/kg i.p semanalmente $\times$ 3) começando a d7 após a inoculação do tumor, com ou sem administração de anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) e/ou anticorpo anti-CD8 (Clone GK2.43) a d5 e d9 após inoculação do tumor. O volume tumoral foi monitorizado para determinar o efeito do esgotamento de células T CD4⁺ e/ou células T CD8⁺ na eficácia antitumoral de irinotecano *in vivo*.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Anticorpos iunoestimuladores direcionados e/ou proteínas de fusão para prevenção ou tratamento de cancro: A quimioterapia é a pedra angular do tratamento sistémico de pacientes com os tipos mais comuns de cancros avançados. A grande maioria dos cancros humanos possui alterações genéticas e mecanismos de sinalização que prejudicam as vias de sinalização diretas de morte recrutadas por agentes quimioterapêuticos. Embora os agentes quimioterapêuticos empreguem diversos mecanismos para matar diretamente células tumorais, a presente invenção prevê que esses agentes tenham efeitos imunoadjuvantes que ativam respostas imunitárias antitumorais inatas e adaptativas que são cruciais para sua eficácia antitumoral *in vivo*. A presente invenção proporciona também que as células T CD8⁺ antitumorais têm um papel instrumental na resposta *in vivo* de tumores a diversos agentes quimioterapêuticos citotóxicos. Embora os agentes quimioterapêuticos possam induzir morte de células tumorais "imunogénicas" e facilitem a apresentação cruzada de antigénios por células dendríticas, os tumores criam um ambiente tolerogénico que lhes permite suprimir a ativação de respostas imunitárias inatas e adaptativas e evadir-se ao ataque imunológico por células imunitárias efetoras. A presente invenção proporciona que estratégias para contrariar a tolerância imunitária induzida por tumor no microambiente tumoral podem aumentar a eficácia antitumoral da quimioterapia ativando e alavancando imunidade antitumoral adaptativa mediada por células T contra células de cancro disseminadas.

A presente invenção baseia-se na descoberta seminal de que anticorpos imunomoduladores direcionados e proteínas de fusão podem contrariar ou reverter a tolerância imunitária de células de cancro. As células de cancro são capazes de escapar à eliminação por agentes quimioterapêuticos ou anticorpos direcionados a tumores através de mecanismos imunossuppressores específicos no microambiente tumoral e tal capacidade das células de cancro é reconhecida como tolerância imunitária. Ao contrariar a tolerância imunitária induzida por tumor, a presente invenção proporciona composições eficazes e sua utilização em métodos para tratamento de cancro, opcionalmente em combinação com outro tratamento de cancro existente.

A presente invenção proporciona composições e sua utilização em métodos para anticorpos imunoestimuladores direcionados e proteínas de fusão que contrariam a tolerância imunitária no microambiente tumoral e promovem a imunidade antitumoral adaptativa mediada por células T para manutenção de uma proteção duradoura a longo prazo contra cancros recorrentes ou disseminados. Essas moléculas imunoestimuladoras direcionadas para tumores são concebidas para facilitar respostas imunitárias eficazes a longo prazo mediadas por células T contra células tumorais em pelo menos uma das seguintes:

- (i) promoção de morte de células tumorais através do aumento da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC);

- (ii) facilitação de apresentação cruzada eficaz do(s) antigénio(s) tumoral(ais) de células tumorais a morrer aumentando a maturação das células dendríticas (DC); e

- (iii) aumento da ativação e proliferação de células T CD8+ antitumorais negando supressão imunitária mediada por

células T reguladoras e células supressoras mieloides. Estas respostas imunitárias antitumorais podem ser ativadas em cadeia com a sensibilização de células tumorais para citotoxicidade mediada por efetores imunitários, estabelecendo assim um ciclo de feedback positivo que aumenta a citorredução tumoral e reforça a imunidade antitumoral adaptativa. Os anticorpos monoclonais (mAbs) imunoestimuladores direcionados para tumores da presente invenção proporcionam a capacidade para gerar e reforçar imunidade antitumoral para múltiplos antigénios tumorais apresentados de forma cruzada múltipla obtidos a partir de células tumorais endógenas durante o curso de terapia (como uma vacina tumoral *in situ*), alavancando ao mesmo tempo a resposta imunitária antitumoral para eliminar células de cancro disseminadas. Consequentemente, os anticorpos imunoestimuladores direcionados e as proteínas de fusão da invenção podem integrar os campos até agora distintos da imunoterapia passiva e ativa e proporcionar uma nova plataforma para alavancar simultaneamente os benefícios sinérgicos destas estratégias para recrutar respostas imunitárias inatas e adaptativas eficazes contra cancros alvo.

Enquanto a imunoterapia passiva do cancro com anticorpos monoclonais direcionados ao tumor demonstrou eficácia clínica, o objetivo da vacinação terapêutica ativa para induzir imunidade mediada por células T e estabelecer memória imunológica contra células tumorais tem permanecido desafiante. Foram identificados vários antigénios específicos de tumores e associados a tumores, mas os tumores empregam diversos mecanismos para criar um ambiente tolerogénico que lhes permite suprimir a ativação de uma resposta imunitária antitumoral mediada por células T. Os

anticorpos imunoestimuladores direcionados a tumores e/ou as proteínas de fusão da invenção são concebidos para superar tal tolerância imunitária no microambiente tumoral e ativar níveis robustos de respostas de células T para imunoterapia ou quimio-imunoterapia de cancro eficaz. Consequentemente, os anticorpos imunoestimuladores direcionados a tumores e/ou as proteínas de fusão da divulgação têm ampla relevância clínica para o avanço do tratamento de muitos tipos de cancros humanos.

Os mAbs imunoestimuladores direcionados a tumores e/ou as proteínas de fusão utilizados na invenção proporcionam a capacidade de gerar e reforçar imunidade antitumoral a múltiplos antigénios tumorais apresentados de forma cruzada obtidos a partir de células tumorais endógenas durante o curso de terapia (como uma vacina de tumor *in situ*), ao mesmo tempo que alavancam simultaneamente a resposta imunitária antitumoral para eliminar células de cancro disseminadas. Consequentemente, os anticorpos imunoestimuladores direcionados a tumores e/ou as proteínas de fusão da invenção podem integrar os campos até agora distintos da imunoterapia passiva e ativa e proporcionar uma nova plataforma para alavancar simultaneamente os benefícios sinérgicos dessas estratégias para recrutar respostas imunitárias inatas e adaptativas eficazes contra cancros alvo. Esta abordagem da presente invenção é distinta e superior às vacinas convencionais baseadas em antigénios tumorais, células tumorais alogeneicas ou DC em pelo menos um dos seguintes aspetos: (i) Não existe requisito *a priori* para definir, clonar e purificar antigénios tumorais individuais, uma vez que o próprio tumor do paciente é a fonte *in vivo* de antigénios; (ii) As respostas imunitárias antitumorais multivalentes que são

naturalmente adaptadas contra antígenos do próprio tumor do paciente são menos propensas a permitir a evasão imunitária que um antígeno tumoral pré-selecionado; (iii) A ativação das respostas imunitárias antitumorais pelos efeitos imunoadjuvantes de anticorpos imunoestimuladores direcionados a tumores ou proteínas de fusão ocorre em cadeia com a sensibilização de células tumorais à citotoxicidade mediada por efetores imunitários, estabelecendo assim um ciclo de feedback positivo que aumenta a citorredução e reforça a imunidade antitumoral adaptativa; e (iv) As moléculas da divulgação têm ampla relevância clínica para o avanço do tratamento de muitos tipos de cânceres humanos.

Além disso, os anticorpos imunoestimuladores direcionados e/ou as proteínas de fusão usados na invenção são distintos e superiores às moléculas terapêuticas existentes em pelo menos um dos seguintes aspectos: (i) A contrariar a tolerância imunitária no microambiente tumoral e promover imunidade antitumoral adaptativa mediada por células T para manutenção de proteção a longo prazo contra cânceres recorrentes ou disseminados (para prevenção ou tratamento de diversos cânceres); (ii) A produzir composições de células imunitárias para terapia celular adotiva de diversos cânceres; e (iii) A servir como adjuvantes imunitários ou vacinas para profilaxia de diversos cânceres ou doenças infecciosas.

Os anticorpos imunoestimuladores direcionados e/ou as proteínas de fusão usados na invenção proporcionam a capacidade de romper redes imunossupressoras no microambiente tumoral. Os tumores empregam uma ampla gama de mecanismos reguladores para evitar ou suprimir a

resposta imunitária. As células de cancro promovem ativamente a tolerância imunitária no microambiente tumoral através da expressão de citocinas e moléculas que inibem a diferenciação e maturação de células dendríticas de apresentação do antigénio. As citocinas e ligandos imunossupressores produzidos por células tumorais incluem os seguintes: (i) Fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta$); (ii) Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1; B7-H1); (iii) Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); e (iv) Interleucina-10 (IL-10). Além de bloquear a maturação de células dendríticas (DC), estas moléculas promovem o desenvolvimento de subconjuntos especializados de células T CD4^+ imunossupressores (células T reguladoras, células Treg) e células supressoras derivadas de mieloides (MDSC). As Tregs são uma subpopulação minoritária de células T CD4^+ que expressam constitutivamente CD25 [a cadeia α do recetor da interleucina-2 (IL-2)] e o fator de transcrição forkhead box P3 (FOXP3). As Tregs (células $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{FoxP3}^+$) mantêm a tolerância imunitária restringindo as funções de ativação, proliferação e efectoras de uma ampla gama de células imunitárias, incluindo células T CD4^+ e CD8^+ , células assassinas naturais (NK) e NKT, células B e células de apresentação do antigénio (APC) *in vitro* e *in vivo*. A acumulação de células Treg no microambiente tumoral reinstitui a tolerância imunitária tumoral e facilita a progressão tumoral e metástases. A expressão aumentada de citocinas imunossupressoras ($\text{TGF-}\beta$, PD-L1) e Tregs infiltrantes do tumor está correlacionada com uma redução da sobrevivência de pacientes com diversos tipos de cancros. A presente invenção proporciona que a tolerância imunitária induzida por tumores mediada por Tregs seja um determinante crucial da resistência de cancros a agentes quimioterapêuticos

citotóxicos e anticorpos direcionados a tumores. Os anticorpos imunoestimuladores direcionados e/ou as proteínas de fusão usados na invenção inibem moléculas imunossupressoras chave expressas pelas células tumorais alvo ou células Treg infiltrantes de tumores e células supressoras mieloides (DC ou MDSC). Como tal, proporcionam a capacidade direcionada de inibir o desenvolvimento ou a função de Tregs dentro do microambiente tumoral. Noutro aspeto, proporcionam a capacidade de contrariar a supressão imunitária induzida por Treg no microambiente tumoral.

Os anticorpos imunoestimuladores direcionados e/ou as proteínas de fusão utilizados na invenção proporcionam a capacidade de inibir o desenvolvimento ou a função de Tregs e células supressoras mieloides (DC ou MDSC) dentro do microambiente tumoral. As Tregs (células CD4+CD25+FoxP3+) expressam uma série de citocinas e moléculas imunossupressoras que atuam concertadas para induzir tolerância imunitária e promover progressão tumoral e metástases. Estas incluem: (i) Proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4; CD152), um recetor co-inibidor que se liga aos ligandos CD80 (B7-1) ou CD86 (B7-2) na célula de apresentação do antígeno (APC) e inibe a co-estimulação de células T; (ii) Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1; B7-H1), um ligando que envolve o recetor co-inibidor Morte programada-1 (PD-1) e inibe a ativação e proliferação de células T. (iii) Fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta$), uma citocina que regula respostas imunitárias restringindo a maturação e a função de apresentação do antígeno das células dendríticas, inibindo a proliferação e ativação de células T naïve, suprimindo a expressão de moléculas citotóxicas (Granzyme A/B, FasL, Apo2L/TRAIL, $\text{IFN-}\gamma$) em células

imunitárias efetoras, e promovendo o desenvolvimento e a função de Tregs; (iv) Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL), um ligando que envolve o Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) e promove a diferenciação dos osteoclastos, o desenvolvimento de Treg e metástases tumorais. Além disso, as Tregs expressam outras moléculas à superfície; (v) LAG-3, uma molécula relacionada com CD4 que se liga a MHC de classe II; (vi) gene relacionado com a família de recetores do fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoides (GITR; TNFRSF18); e (vii) IL-10. Os anticorpos imunoestimuladores direcionados e/ou as proteínas de fusão usados na invenção proporcionam a capacidade de se ligarem a uma molécula alvo expressa por Tregs ou células supressoras mieloides, ao mesmo tempo que sequestram e inibem uma ou mais moléculas imunossupressoras que promovam o seu desenvolvimento, a sua sobrevivência ou função. Num aspeto, os anticorpos imunoestimuladores direcionados e/ou as proteínas de fusão esgotam diretamente o número de Tregs.

Numa forma de realização, a presente divulgação descreve uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora. A porção direcionadora liga-se especificamente a uma molécula alvo na célula tumoral ou no microambiente tumoral (estroma tumoral, vasculatura tumoral, ou célula imunitária infiltrante do tumor), e a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma molécula imunossupressora expressa pela célula tumoral alvo ou células Treg infiltrantes do tumor e células supressoras mieloides (DC ou MDSC).

Numa forma de realização, a presente divulgação descreve uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com

uma porção imunomoduladora. A porção direcionadora liga-se especificamente a uma molécula alvo expressa por células Treg, células supressoras mieloides (MDSC) ou células dendríticas (DC), e a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma molécula imunossupressora que promove o seu desenvolvimento, a sua sobrevivência ou função.

Numa forma de realização, a presente divulgação descreve uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora. A porção direcionadora liga-se especificamente a uma molécula alvo, e a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: (i) Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); (ii) Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2); (iii) Ligando de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL); (iv) Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); (v) Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β R); (vi) Morte programada-1 (PD-1); e (vii) Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK).

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, ou polipéptido contendo Fc que se liga especificamente a um componente de uma célula tumoral, antigénio tumoral, vasculatura tumoral, microambiente tumoral, ou célula imunitária infiltrante de tumor. Num aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente a recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR1, Erb-B1), HER2/neu (Erb-B2), CD20, Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), recetor do fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1R), recetor TRAIL, molécula de adesão das células epiteliais, antigénio

carcinoembrionário, antígeno membranar específico da próstata, Mucina-1, CD30, CD33, ou CD40.

Num aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente a um componente de uma célula T reguladora, células supressora mieloide, ou célula dendrítica. Noutro aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: (i) CD4; (ii) CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R); (iii) antígeno de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4; CD152); (iv) Interleucina-10 (IL-10); (v) Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β R); (vi) Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); (vii) Morte Programada-1 (PD-1); (viii) Ligando de morte programada-1 (PD-L1 ou PD-L2); (ix) Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); (x) Ligando de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL); (xi) LAG-3; ou (xii) gene relacionado com a família de recetores do fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoides (GITR; TNFRSF18).

Num aspeto, a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: (i) Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); (ii) Ligando de morte programada-1 (PD-L1 ou PD-L2); (iii) Ligando de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL); ou (iv) fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma molécula que se liga a TGF- β . Noutro aspeto, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando do Recetor do fator de crescimento transformante-beta TGF- β RII, TGF- β RIIb, ou TGF- β RIII. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de TGF- β RII. Noutro

aspecto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos de ligação a TGF- β correspondente a SEQ ID NOs: 79-91. Num aspecto adicional, a porção imunomoduladora inibe a atividade ou função de TGF- β .

Num aspecto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente a HER2/neu, EGFR1, CD20, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), antigénio de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4), CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R), ou CD4. Num aspecto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de TGF- β RII. Noutro aspecto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10.

Num aspecto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente a Morte Programada-1 (PD-1), Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1), ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspecto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio de Morte Programada-1 (PD-1). Num aspecto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de TGF- β RII. Noutro aspecto, a molécula inclui o ectodomínio de PD-1, a região Fc de imunoglobulina, e o ectodomínio de TGF β RII. Noutro aspecto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 11 ou 12.

Num aspecto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente ao Recetor ativador de fator nuclear- κ B

(RANK) ou Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL). Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de TGF- β RII. Noutro aspeto, a molécula inclui o ectodomínio de RANK, a região Fc de imunoglobulina, e o ectodomínio de TGF β RII. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 13 ou 14.

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma molécula que se liga especificamente ao Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspeto, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio de Morte Programada-1 (PD-1). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 92, 93, ou 94. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inibe a atividade ou função do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1).

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente a HER2/neu, EGFR1, CD20, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), antigénio de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4), CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R), ou CD4. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio de Morte Programada-1 (PD-1). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, ou 24.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente ao Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) ou Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL). Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando de Morte Programada-1 (PD-1). Noutro aspeto, a molécula inclui o ectodomínio de RANK, a região Fc de imunoglobulina, e o ectodomínio de PD-1. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 25 ou 26.

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma molécula que se liga especificamente ao Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL). Noutro aspeto, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos de ligação a RANKL correspondendo a SEQ ID NO: 95, 96, 97, ou 98. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inibe a atividade ou função do Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL).

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente a HER2/neu, EGFR1, CD20, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), antigénio de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4), CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R), ou CD4. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio do Recetor ativador de fator

nuclear- κ B (RANK). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, ou 36.

A presente divulgação descreve novos anticorpos imunossupressores direcionados e proteínas de fusão que induzem ou promovem tolerância imunitária através de pelo menos um dos seguintes:

- (i) inibição da ativação de células dendríticas, células T, e/ou células B; e
- (ii) promoção do desenvolvimento e/ou da função supressora das células T reguladoras e DC mieloides imunossupressoras. Estas moléculas imunossupressoras direcionadas da divulgação são concebidas para suprimir respostas imunitárias ou inflamatórias indesejadas ou excessivas para tratar doenças autoimunes ou inflamatórias ou impedir a rejeição de uma célula, tecido ou órgão transplantado.

Anticorpos imunossupressores direcionados e/ou proteínas de fusão: A ativação aberrante de células T autorreativas e/ou a quebra dos mecanismos de tolerância imunitária promove o desenvolvimento de autoimunidade que resulta em várias doenças incluindo diabetes mellitus tipo I, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, doença inflamatória dos intestinos e artrite reumatoide. Os anticorpos imunossupressores direcionados e/ou as proteínas de fusão da invenção são concebidos para suprimir respostas imunitárias ou inflamatórias indesejadas ou excessivas e restaurar ou promover a tolerância imunitária. Consequentemente, as composições e sua utilização em métodos da invenção têm ampla relevância clínica para o tratamento de diversas doenças autoimunes ou inflamatórias

e previnem a rejeição de enxertos de células, tecidos ou órgãos transplantados.

Os anticorpos imunossupressores direcionados e/ou as proteínas de fusão da divulgação proporcionam a capacidade para inibir a atividade de citocinas pro-inflamatórias direcionadas ou células imunitárias, ao mesmo tempo que promovem a tolerância imunitária através da distribuição direcionada de moléculas imunossupressoras que facilitam o desenvolvimento e/ou a função de células T reguladoras. Estas moléculas da presente divulgação são distintas e superiores às moléculas terapêuticas existentes em pelo menos um dos seguintes aspectos: (i) As moléculas da divulgação permitem uma distribuição direcionada das moléculas imunossupressoras a células imunitárias ou moléculas pró-inflamatórias no meio da célula, tecido ou órgão afetado; (ii) As moléculas da divulgação podem acoplar a inibição da molécula pro-inflamatória ou célula imunitária alvo com a administração simultânea de uma molécula imunossupressora que promova tolerância imunitária, melhorando assim a supressão de células imunitárias efectoras; e (iii) As moléculas da divulgação podem proporcionar um mecanismo de acoplamento simultâneo de dois mecanismos independentes ou sinérgicos de tolerância imunitária ou supressão imunitária.

Além disso, os anticorpos imunossupressores direcionados e/ou as proteínas de fusão da divulgação são distintos e superiores às moléculas terapêuticas existentes em pelo menos um dos seguintes aspectos: (i) A suprimir respostas imunitárias ou inflamatórias indesejadas ou excessivas para tratar doenças autoimunes ou doenças inflamatórias; e (ii)

A prevenir a rejeição de enxertos de células, tecidos ou órgãos transplantados.

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma sequência de Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos de ligação a PD-1 correspondendo a SEQ ID NO: 99, 100, ou 101. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora aumenta a função de PD-1.

Num aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente ao Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência de Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Num aspeto adicional, a porção direcionadora inclui um anticorpo que se liga a TNF- α , e a porção imunomoduladora inclui uma sequência de ligando 1 de PD-1 (PD-L1 ou B7-H1). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 37. Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando do recetor do fator de necrose tumoral 2 (TNFR2), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do ligando 1 de PD-1 (PD-L1 ou B7-H1). Noutro aspeto, a molécula inclui o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2, a região Fc de imunoglobulina, e a sequência de PD-L1. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 38 ou 39.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga especificamente a CD20, CD25, ou CD4, e a porção imunomoduladora inclui uma

sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 40, 41, 42, 43, 44, ou 45.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui o domínio extracelular de CTLA-4 e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 46 ou 47.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui o fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) ou Ligando 2 de morte programada-1 (PD-L2). Num aspeto adicional, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 48 ou 49.

Num aspeto, a porção imunomoduladora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 99, 100, ou 101. Num aspeto adicional, a porção imunomoduladora ativa a função de sinalização do recetor do fator de crescimento transformante- β (TGF- β).

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente ao Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do fator de

crescimento transformante- β (TGF- β). Num aspeto adicional, a porção direcionadora inclui um anticorpo que se liga a TNF- α , e a porção imunomoduladora inclui uma sequência de TGF- β . Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 50. Num aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando do recetor do fator de necrose tumoral 2 (TNFR2). Noutro aspeto, a molécula inclui o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2, a região Fc de imunoglobulina, e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 51 ou 52.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga especificamente a CD20, CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R), ou CD4, e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β). Num aspeto adicional, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 53, 54, 55, 56, 57 ou 58.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de CTLA-4 e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 59 ou 60.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido que se liga especificamente ao Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), e a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de

ligação a RANKL ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) ou Osteoprotegerina (OPG). Num aspeto adicional, a porção direcionadora inclui um anticorpo que se liga a TNF- α , e a porção imunomoduladora inclui uma sequência de um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio de RANK. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 61. Num aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de ligação ao ligando do recetor do fator de necrose tumoral 2 (TNFR2). Noutro aspeto, a molécula inclui o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2, a região Fc de imunoglobulina, e uma sequência de um domínio extracelular de ligação de RANK ou ectodomínio de RANK. Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 62 ou 63.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um domínio extracelular de CTLA-4 e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) ou Osteoprotegerina (OPG). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 64 ou 65.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 66 ou 67.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui uma sequência do Ligando 1 de morte programada-1 (PD-L1) e a região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e a porção imunomoduladora inclui um domínio extracelular de ligação a RANKL ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK). Noutro aspeto, a molécula inclui uma sequência de aminoácidos correspondendo a SEQ ID NO: 68 ou 69.

Em vários aspetos, a molécula é fundida ou ligada diretamente a um ou mais antigénios, determinantes antigénicos, ou epitopos.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve uma composição incluindo a molécula da divulgação e uma célula, em que a célula é uma célula tumoral, célula imunitária, ou célula dendrítica.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de contrariar ou superar a tolerância imunitária. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de uma ou mais moléculas da divulgação.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de prevenção ou tratamento de uma doença neoplásica. Num aspeto, a doença neoplásica é uma doença maligna de células não-T que não expressa CD4 na célula tumoral. Numa concretização, o método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de um anticorpo que se dirija a células T CD4⁺ reguladoras (Tregs) e as esgote em combinação com uma terapia anticancro citotóxica. Num aspeto, o anticorpo que se dirige a Tregs e as esgota é um anticorpo anti-CD4. Em vários aspetos, a terapia anticancro citotóxica inclui uma

molécula quimioterapêutica, anticorpo direcionado a tumor, inibidor de cinase de molécula pequena, agente hormonal, ou agente citotóxico direcionado a tumor, agente anti-angiogénico ou qualquer combinação destes. Noutro aspeto, a terapia anticancro citotóxica inclui radiação ionizante, radiação ultravioleta, crioablação, ablação térmica, ou ablação por radiofrequência.

Noutra forma de realização, o método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de um anticorpo ou uma molécula que se dirija a células T reguladoras CD4⁺ (Tregs) e as esgote em combinação com um anticorpo imunoestimulador, uma proteína de fusão, um péptido ou um ligando que se dirija a CTLA-4, PD1, PD-1L, RANKL, TGF- β , GITR, 4-1BB, OX-40, ou recetores semelhantes a Toll (TLR 1-10). Num aspeto, o agonista de TLR compreende um ativador de TLR-8 ou TLR-9. Num aspeto, o agonista de TLR compreende uma sequência de ácido nucleico imunoestimuladora contendo nucleótidos CpG. Num aspeto, o anticorpo que se dirige a Tregs e as esgota é um anticorpo anti-CD4.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição da invenção para utilização num método de prevenção ou tratamento de uma doença neoplásica. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de uma composição da invenção. Em vários aspetos, é administrada ao sujeito a composição da invenção em combinação com outra terapia anticancro. Num aspeto, a terapia anticancro inclui uma molécula quimioterapêutica, um anticorpo, um inibidor de cinase de molécula pequena, um agente hormonal, um agente citotóxico, um agente terapêutico direcionado, ou um agente anti-angiogénico. Noutro aspeto, a terapia anticancro inclui radiação

ionizante, radiação ultravioleta, crioablação, ablação térmica, ou ablação por radiofrequência. Noutro aspeto, é administrada ao sujeito a composição da invenção em combinação com um anticorpo ou uma molécula que iniba a produção ou função de células T reguladoras (Tregs) ou esgote o número de Tregs. Num aspeto, o anticorpo que se dirige a Tregs e as esgota é um anticorpo anti-CD4. Noutro aspeto, a molécula que contraria a função das Tregs é um anticorpo, uma proteína de fusão, um péptido ou um ligando que se dirija a CTLA-4, PD1, PD-1L, RANKL, TGF- β , GITR. Noutro aspeto, a molécula que contraria a função das Tregs é um anticorpo ou uma proteína de fusão ou ligando que se dirige a 4-1BB ou OX-40. Noutro aspeto, a molécula que contraria a função das Tregs é um agonista de recetores semelhantes a Toll (TLR 1-10). Num aspeto, o agonista de TLR compreende um ativador de TLR-8 ou TLR-9. Num aspeto, o agonista de TLR é uma sequência de ácido nucleico imunoestimuladora contendo nucleótidos CpG.

Num aspeto, o agente quimioterapêutico é um agente que interage com topoisomerase, antraciclina, doxorubicina, mitoxantrona, camptotecina, análogo de camptotecina, irinotecano, epipodofilotoxina, etopósido, agente alquilante, ciclofosfamida, cisplatina, análogo de cisplatina, oxaliplatina, antimetabolito, análogo de fluoropirimidina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, azacitidina, agente antimicrotúbulos, taxano, paclitaxel ou docetaxel.

Noutra forma de realização da divulgação, é administrada ao sujeito uma ou mais moléculas da divulgação em combinação com qualquer vacina. Noutro aspeto da divulgação, a vacina inclui um antigénio tumoral, antigénio associado a tumor,

epitopo tumoral, proteína de fusão contendo antigénio tumoral, célula tumoral, ou célula dendrítica. Noutro aspeto da divulgação, a vacina inclui um antigénio de patogénio, antigénio associado a patogénio, epitopo de patogénio, ou proteína de fusão contendo antigénio de patogénio. Num aspeto da divulgação, a vacina inclui um epitopo de células T ajudantes CD4+ de substituição da toxina do tétano. Num aspeto da divulgação, a sequência da T ajudante CD4+ contém um domínio do fragmento C da toxina do tétano (pDOM1). Num aspeto da divulgação, a sequência de pDOM é fundida com um polipéptido catiónico permeabilizante celular (p. ex., Arginina-9). Noutro aspeto da divulgação, a sequência Arg9-pDOM é fundida com um antigénio específico constituinte da vacina.

Noutra concretização, a presente divulgação descreve um método para tratamento de células imunitárias em que as células são colocadas em contacto *ex vivo* ou *in vitro* com uma molécula da divulgação. Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de tratamento de uma doença neoplásica. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de uma composição de células imunitárias colocadas em contacto com uma molécula da divulgação.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de indução ou promoção de tolerância imunitária. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de uma ou mais moléculas da divulgação.

Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de prevenção ou tratamento de uma doença autoimune ou inflamatória incluindo a administração a um

sujeito a necessitar desta de uma ou mais moléculas da divulgação. Num aspeto, é administrada ao sujeito uma ou mais moléculas da divulgação em combinação com outra terapia anti-inflamatória ou imunossupressora. Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de tratamento de células imunitárias em que as células são colocadas em contacto *ex vivo* ou *in vitro* com uma molécula da divulgação. Noutra forma de realização, a presente divulgação descreve um método de tratamento de uma doença autoimune ou inflamatória ou prevenção de rejeição de células ou tecidos enxertados. O método inclui a administração a um sujeito a necessitar desta de uma composição de células imunitárias colocadas em contacto com a molécula da divulgação.

Tal como utilizado nesta descrição e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "o" e "a" incluem referências plurais, a menos que o contexto dite claramente o contrário. Assim, por exemplo, referências ao "método" incluem um ou mais métodos e/ou passos do tipo aqui descrito que se tornarão evidentes para os especialistas na técnica após leitura desta descrição e assim por diante.

Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que vulgarmente entendido por um perito na técnica a que pertence esta invenção. Embora quaisquer métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos possam ser utilizados na prática ou testes da invenção, os métodos e materiais preferidos são agora descritos.

Tal como aqui utilizado, "células imunitárias" ou "células efectoras imunitárias" incluem linfócitos T, linfócitos B, células assassinas naturais (NK), células NKT, monócitos, macrófagos, células dendríticas (DC), células de apresentação do antígeno (APC).

Tal como aqui utilizado, "neoplasma" ou "tumor", incluindo suas variações gramaticais, significa um crescimento novo e anormal de tecido, que pode ser benigno ou canceroso. Num aspeto relacionado, o neoplasma é indicativo de uma doença ou distúrbio neoplásico, incluindo, mas não limitado a vários cancros. Por exemplo, tais cancros podem incluir cancros da próstata, pancreático, biliar, do cólon, retal, do fígado, do rim, do pulmão, do testículo, da mama, do ovário, do pâncreas, do cérebro, e da cabeça e pescoço, melanoma, sarcoma, mieloma múltiplo, leucemia, linfoma, e semelhantes.

Tal como aqui utilizado, "sujeito", incluindo suas variações gramaticais, significa um humano ou animal vertebrado incluindo um cão, um gato, um cavalo, uma vaca, um porco, uma ovelha, uma cabra, uma galinha, um macaco, um rato e um ratinho.

Tal como aqui utilizado, "porção direcionadora" refere-se a uma molécula que tem a capacidade de localizar e ligar-se a uma molécula ou componente celular específico. A porção direcionadora pode ser um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, polipéptido contendo Fc, anticorpo de fusão, polipéptido, péptido, aptâmero, ligando, ácido nucleico, ou qualquer combinação destes. Numa forma de realização, uma porção direcionadora pode ligar-se a uma molécula presente numa célula ou num tecido. Num aspeto, a

porção direcionadora pode ligar-se a uma molécula numa célula ou num tecido doente, tal como uma célula de cancro ou tumor. Noutro aspeto, a molécula direcionadora pode ligar-se a uma célula ou um tecido normal, tal como uma célula imunitária. Noutro aspeto, a porção direcionadora pode ligar-se a uma molécula celular ou extracelular que modula a resposta imunitária. Noutro aspeto, a porção direcionadora liga-se a um recetor do fator de crescimento, fator de crescimento, recetor de citocina, citocina, ou molécula da superfície celular.

Noutra forma de realização, a porção direcionadora é uma porção direcionadora para um tumor. A porção direcionadora para um tumor pode ligar-se a um componente de uma célula tumoral ou ligar-se na vizinhança de uma célula tumoral (p. ex., vasculatura tumoral ou microambiente tumoral). Numa forma de realização, a porção direcionadora para o tumor liga-se a um componente de uma célula tumoral, microambiente tumoral, vasculatura tumoral, linfócito associado a tumor, antigénio tumoral, antigénio associado a tumor, molécula da superfície de células tumorais, determinante antigénico tumoral, proteína de fusão contendo antigénio tumoral, célula associado a tumor, célula imunitária associada a tumor, ou vacina tumoral.

Por exemplo, em várias formas de realização, uma porção direcionadora é específica para ou liga-se a uma molécula ou componente, que inclui mas não se limita a, recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, EGFR1, ErbB-1, HER1), ErbB-2 (HER2/neu), ErbB-3/HER3, ErbB-4/HER4, família de ligandos de EGFR; família de recetores do fator de crescimento semelhante a insulina (IGFR), proteínas de ligação a IGF (IGFBP), família de ligandos de IGFR (IGF-

1R); família de recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), família de ligandos de PDGFR; família de recetores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), família de ligandos de FGFR, família de recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), família de VEGF; família de recetores de HGF; família de recetores de TRK; família de recetores de efrina (EPH); família de recetores de AXL; família de recetores tirosina-cinase de leucócitos (LTK); família de recetores de TIE, angiopoetina 1, 2; família de recetores do recetor orfão semelhante a tirosina-cinase recetora (ROR); família de recetores de domínio discoidina (DDR); família de recetores de RET; família de recetores de KLG; família de recetores de RYK; família de recetores de MuSK; Fator de crescimento transformante alfa ($\text{TGF-}\alpha$), recetor de $\text{TGF-}\alpha$; Fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta$), recetor de $\text{TGF-}\beta$; cadeia alfa 2 do recetor da Interleucina 13 (1L13Ralfa2), Interleucina-6 (IL-6), recetor de IL-6, Interleucina-4, recetor de IL-4, Recetores de citocinas, recetores de Classe I (família da hematopoetina) e Classe II (interferão/família de IL-10), família do fator de necrose tumoral (TNF), $\text{TNF-}\alpha$, superfamília do recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TNTRSF), família do recetor de morte, recetor TRAIL; antigénios de cancro dos testículos (CT), antigénios específicos da linhagem, antigénios de diferenciação, alfa-actinina-4, ARTC1, produtos de fusão da região de agrupamento de pontos de quebra-Abelson (Bcr-abl), B-RAF, caspase-5 (CASP-5), caspase-8 (CASP-8), beta-catenina (CTNNB1), ciclo de divisão celular 27 (CDC27), cinase dependente de ciclina 4 (CDK4), CDKN2A, COA-1, proteína de fusão dek-can, EFTUD-2, Fator de alongamento 2 (ELF2), proteína de fusão do gene Ets variante 6/gene da leucemia mieloide aguda 1 ETS (ETC6-AML1), fibronectina

(FN), GPNMB, proteína de fusão recetor de lípidos de baixa densidade/GDP-L-fucose:beta-Dgalactose-2-alfa-Lfucosiltransferase (LDLR/FUT), HLA-A2, mudança de arginina para isoleucina no resíduo 170 da hélice alfa do domínio alfa2 no gene de HLA-A2 (HLA-A*201-R170I), MLA-A11, proteína de choque térmico 70-2 mutada (HSP70-2M), KIAA0205, MART2, melanoma ubíquo mutado 1,2,3 (MUM-1,2,3), fosfatase do ácido prostático (PAP), neo-PAP, Miosina de classe 1, NFYC, OGT, OS-9, proteína de fusão pml-RARalfa, PRDX5, PTPRK, K-ras (KRAS2), N-ras (NRAS), HRAS, RBAF600, SIRT2, SNRPD1, proteína de fusão SYT-SSX1 ou -SSX2, Triose-fosfato-isomerase, BAGE, BAGE-1, BAGE-2,3,4,5, GAGE-1,2,3,4,5,6,7,8, GnT-V (N-acetil-glucosaminil-transferase V aberrante, MGAT5), HERV-K-MEL, KK-LC, KM-HN-1, LAGE, LAGE-1, antígeno reconhecido por CTL em melanoma (CAMEL), MAGE-A1 (MAGE-A1), MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-3, MAGE-B1, MAGE-B2, MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-C1, MAGE-C2, mucina 1 (MUCI), MART-1/Melan-A (MLANA), gp100, gp100/Pmel17 (S1LV), tirosinase (TYR), TRP-1, HAGE, NA-88, NY-ESO-1, NY-ESO-1/LAGE-2, SAGE, Sp17, SSX-1,2,3,4, TRP2-1NT2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Kallikrein 4, mammaglobin-A, OA1, antígeno específico da próstata (PSA), antígeno membranar específico da próstata, TRP-1/gp75, TRP-2, adipofilina, proteína indutível por interferão ausente em melanoma 2 (AIM-2), BING-4, CPSF, ciclina D1, molécula de adesão de células epiteliais (Ep-CAM), EpcA3, fator de crescimento de fibroblastos 5 (FGF-5), glicoproteína 250 (gp250intestinal-carboxil-esterase (iCE), alfa-fetoproteína (AFP), M-CSF, mdm-2, MUCI, p53 (TP53), PBF, FRAME, PSMA, RAGE-1, RNF43, RU2AS, SOX10, STEAP1, survivina (BIRC5), transcriptase-inversa de telomerase humana (hTERT), telomerase, gene de tumor de Wilms (WT1),

SYCP1, BRDT, SPANX, XAGE, ADAM2, PAGE-5, LIP1, CTAGE-1, CSAGE, MMA1, CAGE, BORIS, HOM-TES-85, AF15q14, HCA66I, LDHC, MORC, SGY-1, SPO11, TPX1, NY-SAR-35, FTHLI7, NXF2 TDRD1, TEX 15, FATE, TPTE, idiotipos de imunoglobulina, proteína de Bence-Jones, recetores de estrogénios (ER), recetores de androgénios (AR), CD40, CD30, CD20, CD19, CD33, CD4, CD25, CD3, antígeno de cancro 72-4 (CA 72-4), antígeno de cancro 15-3 (CA 15-3), antígeno de cancro 27-29 (CA 27-29), antígeno de cancro 125 (CA 125), antígeno de cancro 19-9 (CA 19-9), gonadotrofina coriónica humana-beta, microglobulina 1-2, antígeno de carcinoma de células escamosas, enoJase específica de neurónios, proteína de choque térmico gp96, GM2, sargramostim, CTLA-4, 707 alanina prolina (707-AP), antígeno de adenocarcinoma reconhecido por células T 4 (ART-4), péptido de antígeno carcinoembrionário-1 (CAP-1), canal de cloreto ativado por cálcio-2 (CLCA2), ciclofilina B (Cyp-B), tumor em anel de sinete humano-2, proteínas do vírus do Papiloma humano (HPV) (HPV-E6, HPV-E7, antígenos da cápside maior ou menor, outros), proteínas do vírus de Epstein-Barr (EBV) (proteínas da membrana latente de EBV-LMP1, LMP2; outras), proteínas do vírus da hepatite B ou C e proteínas de HIV. Uma composição da invenção pode ainda incluir o anterior como um péptido/polipéptido e/ou codificando o mesmo.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv ou polipéptido contendo Fc que se liga especificamente a um componente de uma célula tumoral, antígeno tumoral, vasculatura tumoral, microambiente tumoral ou célula imunitária infiltrante de tumor. Num aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente ao recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR1, Erb-B1), HER2/neu (Erb-B2), CD20, Fator

de crescimento endotelial vascular (VEGF), recetor do fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1R), recetor de TRAIL, molécula de adesão de células epiteliais, antigénio carcinoembrionário, antigénio membranal específico da próstata, Mucina-1, CD30, CD33, CD40 ou uma combinação destes.

Exemplos de anticorpos que podem ser incorporados nas composições e nos métodos aqui divulgados incluem, mas não se limitam a, anticorpos tais como o trastuzumab (anticorpo anti-HER2/neu); Pertuzumab (mAb anti-HER2); cetuximab (anticorpo monoclonal quimérico para o recetor do fator de crescimento epidérmico EGFR); panitumumab (anticorpo anti-EGFR); nimotuzumab (anticorpo anti-EGFR); Zalutumumab (mAb anti-EGFR); Necitumumab (mAb anti-EGFR); MDX-210 (anticorpo biespecífico anti-HER-2 humanizado); MDX-210 (anticorpo biespecífico anti-HER-2 humanizado); MDX-447 (anticorpo biespecífico do recetor anti-EGF humanizado); Rituximab (mAb quimérico de murídeo/humano anti-CD20); Obinutuzumab (mAb anti-CD20); Ofatumumab (mAb anti-CD20); Tositumumab-I131 (mAb anti-CD20); Ibiritumomab tiuxetan (mAb anti-CD20); Bevacizumab (mAb anti-VEGF); Ramucirumab (mAb anti-VEGFR2); Ranibizumab (mAb anti-VEGF); Aflibercept (domínios extracelulares de VEGFR1 e VEGFR2 fundidos com Fc de IgG1); AMG386 (péptido de ligação a angiopoetina-1 e -2 fundido com Fc de IgG1); Dalotuzumab (mAb anti-IGF-1R); Gemtuzumab ozogamicina (mAb anti-CD33); Alemtuzumab (mAb anti-Campath-1/CD52); Brentuximab vedotina (mAb anti-CD30); Catumaxomab (mAb biespecífico que se dirige à molécula de adesão de células epiteliais e CD3); Naptumomab (mAb anti-5T4); Girentuximab (anti-anidrase carbónica ix); ou Farletuzumab (recetor anti-folato). Outros exemplos incluem anticorpos tais como Panorex™ (17-1A) (anticorpo monoclonal de

murídeo); Panorex[®] (17-1A) (anticorpo monoclonal quimérico de murídeo), BEC2 (mAb ami-idiotípico, imita o epitopo GD) (com BCG), Oncolym (anticorpo monoclonal Lym-1), Ab SMART M195, 13' 1 LYM-1 humanizado (Oncolym), Ovarex (B43.13, mAb de ratinho anti-idiotípico), mAb 3622W94 que se liga ao antigénio de pancarcinoma EGP40 (17-1A) em adenocarcinomas; Zenapax (SMART Anti-Tac (recetor de IL-2); Ab SMART M195, Ab humanizado, humanizado), NovoMAb-G2 (Ab específico de pancarcinoma), TNT (mAb quimérico para antigénios de histona); Gliomab-H (Ab Monoclonais-Humanizados), mAb GNI-250; EMD-72000 (antagonista de EGF quimérico), LymphoCide (anticorpo IL.L.2 humanizado); e MDX-260 biespecífico, dirige-se a GD-2, Ab ANA, Ab SMART IDIO, Ab SMART ABL 364 ou ImmuRAIT-CEA. Exemplos de anticorpos incluem os divulgados em US5736167, US7060808, e US5821337.

Numa forma de realização, a porção direcionadora liga-se especificamente a um componente de uma célula T reguladora, célula supressora mieloide ou célula dendrítica. Noutro aspeto, a porção de direcionamento liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: CD4; CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R); antigénio de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4; CD152); Interleucina-10 (IL-10); Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β R); Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); Morte Programada-1 (PD-1); Ligando de morte programada-1 (PD-L1 ou PD-L2); Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); Ligando de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL); LAG-3; gene relacionado com a família de recetores do fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoides (GITR; TNFRSF18); ou recetor da Interleucina-4 (IL-4R). Num aspeto, a porção direcionadora é um agonista que aumenta a função da molécula alvo. Noutro aspeto, a porção

direcionadora é um antagonista que inibe a função da molécula alvo.

Num aspeto, a porção direcionadora liga-se a uma citocina específica, recetor de citocina, molécula co-estimuladora, molécula co-inibidora, ou recetor imunomodulador que modula o sistema imunitário. Noutro aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: superfamília do fator de necrose tumoral (TNF); fator de necrose tumoral- α (TNF- α); superfamília de recetores do fator de necrose tumoral (TNFR); Interleucina-12 (IL-12); recetor de IL-12; 4-1BB (CD137); ligando de 4-1BB (4-1BBL; CD137L); OX40 (CD134; TNFR4); ligando de OX40 (OX40L; CD40; ligando de CD40 (CD40L); CTLA-4; Morte programada-1 (PD-1); ligando 1 de PD-1 (PD-L1; B7-H1); ou ligando 2 de PD-1 (PD-L2; B7-DC); família de B7; B7-1 (CD80); B7-2 (CD86); B7-H3; B7-H4; GITR/AITR; GITRL/AITRL; BTLA; CD70; CD27; LIGHT; HVEM; recetor semelhante a Toll (TLR) (TLR 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10). Num aspeto, a porção direcionadora é um agonista que aumenta a função da molécula alvo. Noutro aspeto, a porção direcionadora é um antagonista que inibe a função da molécula alvo.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, polipéptido contendo Fc, ou péptido que se liga especificamente a um componente de uma célula T reguladora, célula supressora mieloide ou célula dendrítica. Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, ou polipéptido contendo Fc que se ligue especificamente a uma citocina, recetor de citocina, molécula co-estimuladora, ou molécula co-inibidora que module o sistema imunitário. Noutro aspeto, a porção direcionadora liga-se especificamente a

uma das seguintes moléculas: CD4; CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R); antígeno de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4; CD 152); Interleucina-10 (IL-10); Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β R); Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); Morte Programada-1 (PD-1); ligando 1 de PD-1 (PD-L1; B7-H1); ligando 2 de PD-1 (PD-L2; B7-DC); Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); Ligando de recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL); LAG-3; gene relacionado com a família de recetores do fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoides (GITR; TNFRSF18); recetor de Interleucina-4 (IL-4R); superfamília do fator de necrose tumoral (TNF); fator de necrose tumoral- α (TNF- α); superfamília de recetores do fator de necrose tumoral (TNFR); Interleucina-12 (IL-12); recetor de IL-12; 4-1BB (CD137); ligando de 4-1BB (4-1BBL; CD137L); OX40 (CD134; TNFR4); ligando de OX40 (OX40L; CD40); ligando de CD40 (CD40L); CTLA-4; família de B7; B7-1 (CD80); B7-2 (CD86); B7-H3; B7-H4; GITR/AITR; GITRL/AITRL; BTLA; CD70; CD27; LIGHT; ou HVEM. Num aspeto, a porção direcionadora é um agonista que aumenta a função da molécula alvo. Noutro aspeto, a porção direcionadora é um antagonista que inibe a função da molécula alvo.

Exemplos de anticorpos que podem ser incorporados em composições e métodos aqui divulgados incluem, mas não se limitam a, anticorpos tais como Zanulimumab (mAb anti-CD4), Keliximab (mAb anti-CD4); Ipilimumab (MDX-101; mAb anti-CTLA-4); Tremilimumab (mAb anti-CTLA-4); (Daclizumab (mAb anti-CD25/IL-2R); Basiliximab (mAb anti-CD25/IL-2R); MDX-1106 (mAb anti-PD1); anticorpo para GITR; GC1008 (anticorpo anti-TGF- β); metelimumab/CAT-192 (anticorpo anti-TGF- β); lerdelimumab/CAT-152 (anticorpo anti-TGF- β); ID11 (anticorpo anti-TGF- β); Denosumab (mAb anti-RANKL); BMS-

663513 (mAb anti-4-1BB humanizado); SGN-40 (mAb anti-CD40 humanizado); CP870,893 (mAb anti-CD40 humano); Infliximab (mAb anti-TNF quimérico; Adalimumab (mAb anti-TNF humano); Certolizumab (Fab humanizado anti-TNF); Golimumab (anti-TNF); Etanercept (Domínio extracelular de TNFR fundido com Fc de IgG1); Belatacept (Domínio extracelular de CTLA-4 fundido com Fc); Abatacept (Domínio extracelular de CTLA-4 fundido com Fc); Belimumab (estimulador anti-linfócitos B); Muromonab-CD3 (mAb anti-CD3); Otelixizumab (mAb anti-CD3); Teplizumab (mAb anti-CD3); Tocilizumab (mAb anti-IL6R); REGN88 (mAb anti-IL6R); Ustekinumab (mAb anti-IL-12/23); Briakinumab (mAb anti-IL-12/23); Natalizumab (anti-integrina $\alpha 4$); Vedolizumab (mAb anti-integrina $\alpha 4 \beta 7$); T1h (mAb anti-CD6); Epratuzumab (mAb anti-CD22); Efalizumab (mAb anti-CD11a); e Atacicept (domínio extracelular de ativador transmembranar e agente de interação do ligando modulador de cálcio fundido com Fc).

Numa forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma "porção imunomoduladora". Tal como aqui utilizado, "porção imunomoduladora" refere-se a um ligando, péptido, polipéptido, ou polipéptido contendo Fc que se liga a um componente específico de uma célula T reguladora, célula supressora mieloide, ou célula dendrítica e modula o número ou a função de Tregs ou células supressoras mieloides. Num aspeto adicional, a "porção imunomoduladora" liga-se especificamente a uma citocina, um recetor de citocina, uma molécula co-estimuladora, ou uma molécula co-inibidora que modula o sistema imunitário. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: Recetor do fator de crescimento transformante-

beta (TGF- β R); Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); Morte Programada-1 (PD-1); ligando 1 de PD-1 (PD-L1; B7-H1); ligando 2 de PD-1 (PD-L2; B7-DC); Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); ou Ligando de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL); ou fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Noutro aspeto, a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: gene relacionado com a família de recetores do fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoides (GITR; AITR; TNFRSF18); GITRL/AITRL; 4-1BB (CD137); ligando de 4-1BB (4-1BBL; CD137L); OX40 (CD134; TNFR4); ligando de OX40 (OX40L); B7-H3; B7-H4; BTLA; CD40; ligando de CD40 (CD40L); CD70; CD27; LIGHT; ou HVEM. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora liga-se especificamente a uma das seguintes moléculas: fator de necrose tumoral- α (TNF- α); Interleucina-12 (IL-12); IL-12R; Interleucina-10 (IL-10); IL-10R. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora compreende um domínio extracelular de CTLA-4. Num aspeto, a porção imunomoduladora é um agonista que aumenta a função da molécula ligada. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora é um antagonista que inibe a função da molécula alvo.

Noutro aspeto, a porção imunomoduladora compreende um domínio extracelular ou sequência de ligação ao ligando de um dos seguintes recetores: Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β RII, TGF- β RIIb, ou TGF- β RIII); Morte Programada-1 (PD-1); Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1 ou VEGFR2); ou IL-10R. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora compreende um domínio extracelular ou uma sequência de ligação ao ligando de um dos seguintes recetores: recetor do fator de necrose tumoral 2 (TNFR2); 4-1BB (CD137); OX40 (CD134; TNFR4); CD40;

IL-12R; ou gene relacionado com a família de recetores do fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoides (GITR; AITR; TNFRSF18). Num aspeto adicional, o domínio extracelular do recetor específico liga-se ao ligando cognato e inibe a interação do ligando com o seu recetor nativo.

Noutro aspeto, a porção imunomoduladora compreende um ou mais dos seguintes ligandos ou fragmentos de ligando ativos: Fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta$); ligando 1 de PD-1 (PD-L1); ligando 2 de PD-1 (PD-L2); ou IL-10. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora compreende um ou mais dos seguintes ligandos ou fragmentos de ligando ativos: ligando de 4-1BB (4-1BBL; CD137L); ligando de OX40 (OX40L); IL-12; CD40L; ou GITRL/AITRL.

Noutro aspeto, a porção imunomoduladora é fundida com o terminal-C da porção direcionadora. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora é fundida com o terminal-N da porção direcionadora. Num aspeto, a molécula de fusão é representada por X-Fc-Y, em que X é a porção direcionadora, Fc é uma região Fc de imunoglobulina, e Y é a porção imunomoduladora. Noutro aspeto, a molécula de fusão é representada por Y-Fc-X, em que X é a porção direcionadora, e Y é a porção imunomoduladora. Num aspeto, a porção direcionadora pode adicionalmente ser uma porção imunomoduladora.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, ou polipéptido contendo Fc que se liga especificamente a um componente de uma célula tumoral, antigénio tumoral, vasculatura tumoral, microambiente tumoral, ou célula imunitária infiltrante de

tumor, e a porção imunomoduladora compreende um domínio extracelular ou sequência de ligação ao ligando de um dos seguintes recetores: Recetor do fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta\text{RII}$, $\text{TGF-}\beta\text{RIIb}$, ou $\text{TGF-}\beta\text{RIII}$); Morte Programada-1 (PD-1); Recetor ativador de fator nuclear- κB (RANK); recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1 ou VEGFR2); ou IL-10R.

Num aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, ou polipéptido contendo Fc que se liga especificamente a um componente de uma célula tumoral, antigénio tumoral, vasculatura tumoral, microambiente tumoral, ou célula imunitária infiltrante de tumor, e a porção imunomoduladora compreende um ou mais dos seguintes ligandos ou fragmentos de ligando ativos: ligando de 4-1BB (4-1BBL; CD137L); ligando de OX40 (OX40L); IL-12; CD40L; ou GITRL/AITRL.

Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, polipéptido contendo Fc ou ligando que se liga a um componente específico de uma célula T reguladora, célula supressora mieloide, ou célula dendrítica, e a porção imunomoduladora compreende um domínio extracelular ou uma sequência de ligação ao ligando de um dos seguintes recetores: Recetor do fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta\text{RII}$, $\text{TGF-}\beta\text{RIIb}$, ou $\text{TGF-}\beta\text{RIII}$); Morte Programada-1 (PD-1); Recetor ativador de fator nuclear- κB (RANK); ou IL-10R. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora compreende um ou mais dos seguintes ligandos ou fragmentos de ligando ativos: ligando de 4-1BB (4-1BBL; CD137L); ligando de OX40 (OX40L); IL-12; CD40L; ou GITRL/AITRL. Noutro aspeto, o componente específico alvo de uma célula T reguladora, célula supressora mieloide, ou

célula dendrítica é uma das seguintes moléculas: CD4; CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R); antígeno de linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4; CD152); Interleucina-10 (IL-10); Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); Morte Programada-1 (PD-1); Ligando de Morte Programada-1 (PD-L1 ou PD-L2); Ligando de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (RANKL); LAG-3; gene relacionado com a família de recetores do fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoides (GITR; TNFRSF18); ou recetor de Interleucina-4 (IL-4R).

Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, polipéptido contendo Fc ou ligando que se liga a um dos seguintes: CTLA-4; 4-1BB (CD137); OX40 (CD134; TNFR4); CD40; IL-12R; ou gene relacionado com a família de recetores do fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoides (GITR; AITR; TNFRSF18); e a porção imunomoduladora compreende uma molécula diferente selecionada a partir do seguinte: (i) um domínio extracelular ou uma sequência de ligação ao ligando de um dos seguintes recetores: Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β RII, TGF- β RIIb, ou TGF- β RIII); Morte Programada-1 (PD-1); Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); ou IL-10R; ou (ii) polipéptido contendo Fc ou ligando que se liga a um dos seguintes: CTLA-4; 4-1BB (CD137); OX40 (CD134; TNFR4); CD40; IL-12R; ou GITR (AITR; TNFRSF18).

Noutro aspeto, a porção direcionadora e a porção imunomoduladora são duas moléculas diferentes selecionadas a partir de qualquer um dos seguintes: um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, polipéptido contendo Fc ou ligando que se liga a TGF- β , CTLA-4, PD-1, 4-1BB (CD137),

OX40 (CD134; TNFR4), CD40; IL-12R, ou GITR/AITR (TNFRSF18), ou recetor semelhante a Toll (TLR); um domínio extracelular ou uma sequência de ligação ao ligando de Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β RII, TGF- β RIIb, ou TGF- β RIII), Morte Programada-1 (PD-1), Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK), ou IL-10R. Num aspeto, a molécula de fusão é representada por X-Fc-Y, em que X é uma porção direcionadora imunomoduladora e Y é uma porção imunomoduladora diferente.

Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, polipéptido contendo Fc que se liga a uma das seguintes moléculas: CD4; CD25 (recetor de IL-2 α ; IL-2 α R); ou CD20; e a porção imunomoduladora compreende um dos seguintes ligandos ou fragmentos de ligando ativos: Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β); ligando 1 de PD-1 (PD-L1); ligando 2 de PD-1 (PD-L2); ou IL-10.

Noutro aspeto, a porção direcionadora inclui um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, polipéptido contendo Fc que se liga a um fator de necrose tumoral- α (TNF- α), Interleucina-12 (IL-12), IL-6R, estimulador de linfócitos B, CD11a, CD6, ou CD22; e a porção imunomoduladora compreende um dos seguintes: (i) ligandos ou fragmentos de ligando ativos de Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β), ligando 1 de PD-1 (PD-L1), ou IL-10; ou (ii) um domínio extracelular ou fragmento de ligação ao ligando de RANK, 4-1BB (CD137), OX40 (CD134; TNFR4), CD40, IL-12R ou GITR/AITR (TNFRSF18).

Noutro aspeto, a porção direcionadora compreende o domínio extracelular de CTLA-4 fundido com Fc de imunoglobulina, e

a porção imunomoduladora compreende um dos seguintes: (i) ligandos ou fragmentos de ligando ativos de Fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta$), ligando 1 de PD-1 (PD-L1), ou IL-10; ou (ii) fragmento de ligação ao ligando de TNFR2, RANK, 4-1BB (CD137), OX40 (CD134; TNR4), CD40, IL-12R ou GITR/AITR (TNFRSF18).

Noutro aspeto, a porção direcionadora e a porção imunomoduladora são duas moléculas diferentes selecionadas a partir de qualquer um dos seguintes: um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, polipéptido contendo Fc que se liga ao fator de necrose tumoral- α (TNF- α), Interleucina-12 (IL-12), IL-6R, estimulador de linfócitos B, CD11a, CD6, ou CD22; um fragmento de ligação ao ligando de TNFR2, RANK, 4-1BB (CD137), OX40 (CD134; TNR4), CD40, IL-12R ou GITR/AITR (TNFRSF18); ligandos ou fragmentos de ligando ativos do Fator de crescimento transformante-beta ($\text{TGF-}\beta$), ligando 1 de PD-1 (PD-L1), ou IL-10; ou CTLA-4-Fc. Num aspeto, a molécula de fusão é representada por X-Fc-Y, em que X é a porção direcionadora imunomoduladora e Y é uma porção imunomoduladora diferente.

Anticorpos: Numa forma de realização, a porção direcionadora ou proteína de fusão é uma imunoglobulina. Tal como aqui utilizado, o termo "imunoglobulina" inclui anticorpos mono ou polivalentes naturais ou artificiais incluindo, mas não limitado a, anticorpos policlonais, monoclonais, multiespecíficos, humanos, humanizados ou quiméricos, anticorpos de cadeia simples, fragmentos Fab, fragmentos F(ab') , fragmentos produzidos por uma biblioteca de expressão de Fab, anticorpos anti-idiotípicos (anti-Id) (incluindo, p. ex., anticorpos anti-Id para os anticorpos da invenção), e fragmentos de ligação ao epítipo de

qualquer um dos de cima. O termo "anticorpo," tal como aqui utilizado, refere-se a moléculas de imunoglobulina e porções imunologicamente ativas de moléculas de imunoglobulina, i.e., moléculas que contêm um local de ligação ao antigénio que se liga imuno especificamente a um antigénio. O tipo de imunoglobulina pode ser de qualquer tipo (p. ex., IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, e IgY), classe (p. ex., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, e IgA2) ou subclasse de molécula de imunoglobulina.

Um anticorpo tal como aqui divulgado inclui um fragmento de anticorpo, tal como, mas não limitado a, Fab, Fab' e F(ab')₂, Fd, Fv de cadeia simples (scFv), anticorpos de cadeia simples, Fv ligados por dissulfureto (sdfv) e fragmentos incluindo um domínio VL ou VH. Numa forma de realização, a porção direcionadora é um anticorpo ou scFv.

Um fragmento de anticorpo de ligação ao antigénio, incluindo anticorpo de cadeia simples, pode incluir a(s) região(ões) variável(eis) sozinha(s) ou em combinação com a totalidade ou uma porção dos seguintes: região charneira, domínios CH1, CH2, e CH3. Um fragmento de ligação ao antigénio pode também incluir qualquer combinação de regiões(ões) variável(eis) com uma região charneira, domínios CH1, CH2, e CH3. Está também incluído um fragmento Fc, proteínas de fusão antigénio-Fc, e Fc-porção direcionadora. O anticorpo pode ser de qualquer origem animal incluindo aves e mamíferos. Num aspeto, o anticorpo é, ou é derivado de, um humano, murídeo (p. ex., ratinho e rato), burro, ovelha, coelho, cabra, cobaia, camelo, cavalo ou galinha. Além disso, tal anticorpo pode ser uma versão humanizada de um anticorpo. O anticorpo pode ser

monoespecífico, biespecífico, triespecífico ou de maior multiespecificidade.

O anticorpo aqui inclui especificamente um anticorpo "quimérico" no qual uma porção da cadeia pesada e/ou leve é idêntica ou homóloga às sequências correspondentes em anticorpos derivados de uma determinada espécie ou pertencente a uma determinada classe ou subclasse de anticorpos, enquanto o restante da(s) cadeia(s) é idêntico ou homólogo às sequências correspondentes em anticorpos derivados de outra espécie ou pertencentes a outra classe ou subclasse de anticorpos, bem como fragmentos de tais anticorpos, desde que exibam a atividade biológica desejada (Pat. U.S. No. 4816567; e Morrison *et al.*, (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA.* 81: 6851-6855). Um anticorpo quimérico de interesse aqui inclui anticorpos "primatizados" incluindo sequências de ligação ao antigénio de domínio variável derivadas de um primata não humano (p. ex., Macaco do Velho Mundo, Hominídeo, etc.) e sequências de região constante humana.

Foram empregues vários métodos para produzir anticorpos. A tecnologia de hibridoma, que se refere a uma linha celular clonada que produz um único tipo de anticorpo, usa as células de várias espécies, incluindo ratinhos (murídeo), hamsters, ratos e humanos. Outro método para preparar um anticorpo usa engenharia genética incluindo técnicas de ADN recombinante. Por exemplo, anticorpos produzidos a partir destas técnicas incluem, entre outros, anticorpos quiméricos e anticorpos humanizados. Um anticorpo quimérico combina regiões de codificação de ADN de mais de um tipo de espécie. Por exemplo, um anticorpo quimérico pode derivar da região variável de um ratinho e da região constante de

um humano. Um anticorpo humanizado provém predominantemente de um humano, apesar de conter porções não humanas. Tal como um anticorpo quimérico, um anticorpo humanizado pode conter uma região constante completamente humana. Mas ao contrário de um anticorpo quimérico, a região variável pode ser parcialmente derivada de um humano. As porções sintéticas não humanas de um anticorpo humanizado provém geralmente de CDR em anticorpos de murídeo. Em qualquer caso, estas regiões são cruciais para permitir que o anticorpo reconheça e se ligue a um antigénio específico.

Numa forma de realização, um hibridoma pode produzir uma proteína de fusão direcionada que compreende uma porção direcionadora e uma porção imunomoduladora. Numa forma de realização, uma porção direcionadora compreendendo um anticorpo, fragmento de anticorpo, ou polipéptido é ligada ou fundida com uma porção imunomoduladora consistindo num polipéptido, com um ligador ou sem um ligador. O ligador pode ser um ligador aminoácido. Numa forma de realização, um ligador é (GGGGS) n em que n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8. Por exemplo, GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104). Noutra forma de realização, um ligador é EPKSCDK (SEQ ID NO: 105). Noutra forma de realização, um ligador é IEGRDMD (SEQ. ID. NO: 106). Em vários aspetos, o comprimento do ligador pode ser modificado para otimizar a ligação da porção direcionadora ou a função da porção imunomoduladora. Em vários aspetos, a porção imunomoduladora é um polipéptido que é fundido com o terminal-C da região Fc da cadeia pesada de um anticorpo direcionador ou proteína de fusão contendo Fc. Noutro aspeto, a porção imunomoduladora é um polipéptido que é fundido com o terminal-C da cadeia leve de um anticorpo direcionador. Noutro aspeto, a proteína de fusão compreende uma sequência X-Fc-Y, em que X é um

polipéptido direcionador e Y é um polipéptido imunomodulador.

Por exemplo, um hibridoma pode produzir os polipéptidos correspondendo a SEQ. ID. NO: 1-69.

Um fragmento de anticorpo pode incluir uma porção de um anticorpo intato, p. ex., incluindo a região de ligação ao antigénio ou variável deste. Exemplos de fragmento de anticorpo incluem fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂, e Fv; fragmentos Fc ou produtos de fusão de Fc; diacorpos; anticorpos lineares; moléculas de anticorpo de cadeia simples; e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmento(s) de anticorpo.

Um anticorpo intato é um que inclui uma região variável de ligação ao antigénio bem como um domínio constante de cadeia leve (CL) e domínios constantes de cadeia pesada, CH1, CH2 e CH3. Os domínios constantes podem ser domínios constantes de sequência nativa (p. ex., domínios constantes de sequência nativa humana) ou variante da sequência de aminoácidos destes para qualquer outro Fc modificado (p. ex., glicosilação ou outro Fc modificado).

O anticorpo intacto pode ter uma ou mais "funções efetoras" que se referem às atividades biológicas atribuíveis à região Fc (uma região Fc de sequência nativa ou variante da sequência de aminoácidos da região Fc ou qualquer outra região Fc modificada) de um anticorpo. Exemplos de funções efetoras de anticorpos incluem ligação a Clq; citotoxicidade dependente do complemento; ligação ao recetor de Fc; citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC); fagocitose; subregulação

de recetores de superfície celular (p. ex., recetor de células B (BCR); e antigénios de apresentação cruzada por células de apresentação de antigénios ou células dendríticas. Numa forma de realização, o anticorpo direcionador ou a proteína de fusão contendo Fc facilita a distribuição focada ou preferencial de uma porção imunomoduladora a uma célula alvo. Noutro aspeto, um anticorpo direcionador pode induzir a morte da célula alvo ou sensibilizá-la para citotoxicidade mediada por células imunitárias. Noutro aspeto, a proteína de fusão de Fc ou anticorpo pode facilitar a distribuição da porção imunomoduladora ou do material apoptótico imunogénico a partir de alvos tumorais ligados a anticorpos, ou ambos, a células apresentadoras de antigénio (APC) através de interações entre os seus Fc e recetores de Fc (em APC).

Dependendo da sequência de aminoácidos do domínio constante das suas cadeias pesadas, os anticorpos intactos podem ser atribuídos a diferentes "classes". Existem cinco classes principais de anticorpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, e várias destas podem ser ainda divididas em "subclasses" (isotipos), p. ex. IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Os domínios constantes da cadeia pesada que correspondem às diferentes classes de anticorpos são chamados alfa (α), delta (δ), épsilon (ϵ), gama (γ) e mu (μ), respetivamente. As estruturas de subunidade e configurações tridimensionais de diferentes classes de imunoglobulinas são bem conhecidas.

Péptidos: Nalguns aspetos da invenção, a porção direcionadora ou porção imunomoduladora é um péptido ou polipéptido. Um péptido inclui qualquer análogo, fragmento ou derivado químico de um péptido cuja sequência de

resíduos de aminoácidos é aqui mostrada. Portanto, um péptido presente pode ser sujeito a várias mudanças, substituições, inserções e deleções, onde tais mudanças proporcionam certas vantagens na sua utilização. A este respeito, um péptido corresponde, ao invés de ser idêntico, à sequência de um péptido citado onde uma ou mais mudanças são feitas e mantém a capacidade de funcionar como o péptido não modificado em um ou mais dos ensaios.

O termo "análogo" inclui qualquer péptido possuindo uma sequência de resíduos de aminoácidos substancialmente idêntica a uma sequência especificamente aqui mostrada em que um ou mais resíduos foram substituídos de forma conservativa com um resíduo funcionalmente semelhante e que exibe a atividade tal como aqui descrita. Exemplos de substituições conservativas incluem a substituição de um resíduo não polar (hidrófobo), tal como isoleucina, valina, leucina ou metionina por outro, a substituição de um resíduo polar (hidrófilo) por outro tal como entre arginina e lisina, entre glutamina e asparagina, entre glicina e serina, a substituição de um resíduo básico tal como lisina, arginina ou histidina por outro, ou a substituição de um resíduo ácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico por outro.

O termo "fragmento" refere-se a qualquer polipéptido sujeito com uma sequência de resíduos de aminoácidos mais curta que a de um polipéptido cuja sequência de resíduos de aminoácidos é aqui descrita.

Tal como aqui utilizado "um péptido direcionador para tumor" inclui polímeros contendo menos de 100 aminoácidos, onde o polímero se liga especificamente a um componente

celular de uma célula tumoral, vasculatura tumoral, e/ou um componente de um microambiente tumoral.

Um péptido da presente divulgação pode ser sintetizado através de qualquer uma das técnicas que são conhecidas dos peritos na especialidade dos polipéptidos, incluindo técnicas de ADN recombinante. Técnicas de química sintética, tais como uma síntese de tipo Merrifield em fase sólida, são preferidas por razões de pureza, especificidade antigénica, libertação de produtos secundários indesejáveis, facilidade de produção e semelhantes. Um excelente resumo das muitas técnicas disponíveis pode ser verificado em Steward *et al.*, "Solid Phase Peptide Synthesis"* W.H. Freeman Co., San Francisco, 1969; Bodanszky, *et al.*, "Peptide Synthesis", John Wiley & Sons, Segunda Edição, 1976; J. Meienhofer, "Hormonal Proteins and Peptides". Vol. 2. pág. 46, Academic Press (New York), 1983; Merrifield, *Adv. Enzymol.*, 32:221-96, 1969; Fields *et al.*, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 35:161-214, 1990; e Pat. U.S. No. 4,244,946 para a síntese peptídica em fase sólida, e Schroder *et al.*, "The Peptides", Vol. 1, Academic Press (New York), 1965 para síntese clássica em solução. Grupos de proteção apropriados utilizáveis em tal síntese são descritos nos textos acima e em J. F. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1973.

Aptâmeros: Num aspeto da divulgação, a porção direcionadora é um aptâmero. Em várias formas de realização, um aptâmero é específico para uma molécula numa célula tumoral, vasculatura tumoral, e/ou num microambiente tumoral. O termo "aptâmero" inclui ADN, ARN ou péptidos que são selecionados com base em propriedades de ligação específicas a uma determinada molécula. Por exemplo, um ou

uns aptâmeros podem ser selecionados quanto à ligação a um determinado produto génico numa célula tumoral, vasculatura tumoral, microambiente tumoral, e/ou numa célula imunitária, tal como aqui divulgado, onde a seleção é feita através de métodos conhecidos na técnica e familiares a um perito na especialidade. Posteriormente, o ou os referidos aptâmeros podem ser administrados a um sujeito para modular ou regular uma resposta imunitária.

Foram descritos alguns aptâmeros tendo afinidade para uma proteína, ADN, aminoácido e nucleótidos específicos (p. ex., K. Y. Wang, *et al.*, *Biochemistry* 32:1899-1904 (1993); Pitner *et al.*, Pat. U.S. No. 5,691,145: Gold, *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.* 64:763-797 (1995); Szostak *et al.*, Pat. U.S. No. 5,631,146). Aptâmeros de ligação de elevada afinidade e elevada especificidade foram derivados de bibliotecas combinatórias (*supra*, Gold, *et al.*). Os aptâmeros podem ter afinidades elevadas, com constantes de dissociação em equilíbrio variando de micromolar a subnanomolar dependendo da seleção utilizada; os aptâmeros podem também exibir elevada seletividade, por exemplo, mostrando uma discriminação mil vezes maior entre 7-metil-G e G (Haller e Sarnow, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 94: 8521-8526 (1997)) ou entre D e L-triptofano (*supra*, Gold *et al.*). Um aptâmero pode ser selecionado com base na molécula alvo particular (p. ex., aptâmero direcionador de EGFR ou outros marcadores de cancro). Os procedimentos padrão para seleção *in vitro* são conhecidos, tais como experiências SELEX, descritas em *Science* 249 (4968) 505-510 (1990), e *Nature* (London), 346 (6287): 818-822 (1990) que podem ser seguidas diretamente, ou com modificações e melhorias conhecidas na técnica.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade do composto sujeito que desencadeará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que esteja a ser investigado pelo investigador, veterinário, médico ou outro clínico.

Por "farmaceuticamente eficaz" entenda-se que o transportador, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o recetor deste.

Os termos "administração de" e ou "administração" devem ser entendidos como significando proporcionar uma composição numa quantidade terapeuticamente eficaz ao indivíduo a necessitar de tratamento. A administração pode ser uma administração intratumoral ou sistémica (intravenosa). Além disso, em conjunto com vacinação do recetor com vacina de antigénio de patogénio (p. ex., toxóide do tétano). Além disso, em conjunto com um agente para esgotar ou inativar células T reguladoras (p. ex., ciclofosfamida) ou células supressoras mieloides (p. ex., gemcitabina). Noutro exemplo, o tratamento ex vivo de células imunitárias e células tumorais para geração de células imunitárias reativas a tumor ou reativas a antigénio de patogénio - para imunoterapia celular adotiva. A administração pode ser intradérmica ou subcutânea.

Além disso, a administração pode ser em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais que esgotam ou inativam células T reguladoras (ciclofosfamida) ou células supressoras mieloides (p. ex., gemcitabina). As composições farmacêuticas da invenção aqui identificadas são úteis para administração parentérica, tópica, oral, nasal (ou inalada

de outro modo), retal ou local, tal como por aerossol ou por via transdérmica, para tratamento profilático e/ou terapêutico de uma ou mais das patologias/indicações aqui descritas (p. ex., cancro, agentes infecciosos patogénicos, condições associadas a estes). As composições farmacêuticas podem ser administradas numa variedade de formas de dosagem unitária dependendo do método de administração. Formas de dosagem unitária adequadas incluem, mas não estão limitadas a, pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas, supositórios, adesivos, *sprays* nasais, injetáveis, formulações implantáveis de libertação sustida, complexos lipídicos, etc.

Salvo definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que é vulgarmente entendido por um perito na especialidade a que pertence esta invenção. Quaisquer métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos podem ser utilizados na prática ou em testes da invenção, uma vez que será entendido que modificações e variações são englobadas dentro do âmbito da presente divulgação.

Os seguintes exemplos são proporcionados para ilustrar melhor as formas de realização da presente invenção, mas não se destinam a limitar o âmbito da invenção. Embora sejam típicos daqueles que podem ser usados, outros procedimentos, metodologias ou técnicas conhecidos dos peritos na especialidade podem ser utilizados alternativamente.

EXEMPLO 1

Contrariar a Tolerância Imunitária do Tumor através de Esgotamento de Células T Reguladoras CD4⁺ Mediado por Anticorpos Facilita a Ativação de Células T CD8⁺ Reativas ao Tumor e Aumenta a Eficácia Antitumoral *In Vivo* de Agentes Anticancro Citotóxicos

A morte imunogénica de células tumorais por agentes quimioterapêuticos pode induzir imunidade antitumoral mediada por células T CD8⁺. Em resposta a agentes quimioterapêuticos específicos, as células tumorais exibem a translocação rápida de calreticulina intracelular (CRT) para a superfície celular onde a sua agregação proporciona um sinal para o reconhecimento e a absorção de células tumorais moribundas por células dendríticas de apresentação de antígeno (DC). O tratamento de células de cancro MB49 de ratinho ou da bexiga SW780 humanas com doxorubicina, um agente quimioterapêutico de antraciclina, induziu rápida exposição superficial de CRT que foi detetada através de citometria de imunofluorescência de células coradas com anticorpo anti-CRT marcado com Dylight 488 (Fig. 1a). Para determinar se o tratamento *ex vivo* com doxorubicina induzia uma morte imunogénica de células tumorais, foram injetadas células MB49 vivas não tratadas ou um número equivalente de células MB49 que foram pré-tratadas *in vitro* com doxorubicina num flanco de ratinhos C57BL/6 imunocompetentes singeneicos. Ao contrário dos ratinhos injetados com células tumorais vivas, os ratinhos injetados com células tumorais tratadas com doxorubicina exibiram maior produção de IFN- γ através de drenagem de células dos nódulos linfáticos (DLN) em resposta a um novo confronto *in vitro* com lisados de células MB49 (Fig. 1b). A vacinação

com células MB49 mortas com doxorrubicina gerou uma resposta imunitária específica do tumor, uma vez que nenhum aumento correspondente na secreção de IFN- γ por células DLN foi observado após exposição *in vitro* a um péptido irrelevante (Hemaglutinina-HA). A injeção de células tumorais MB49 tratadas com doxorrubicina protegeu os ratinhos contra o crescimento tumoral após confronto com células tumorais MB49 vivas não tratadas injetadas no flanco oposto (Fig. 1c). A proteção contra crescimento tumoral através de vacinação com células tumorais tratadas com doxorrubicina não foi observada em ratinhos que foram esgotados de células T CD8⁺ com um anticorpo anti-CD8 antes do confronto com células tumorais vivas (Fig. 1c). Estas observações indicam que o tratamento *ex vivo* com agentes quimioterapêuticos pode induzir uma morte imunogênica de células tumorais que gera imunidade antitumoral adaptativa mediada por células T CD8⁺.

A tolerância imunitária induzida por tumor inibe a ativação de células T CD8⁺ em resposta a quimioterapia. Para examinar se o tratamento *in vivo* com agentes quimioterapêuticos pode ativar respostas imunitárias mediadas por células T CD8⁺ em ratinhos com tumores pré-estabelecidos, ratinhos C57BL/6 foram injetados com células tumorais MB49 singeneicas vivas e depois foi-lhes administrado doxorrubicina intratumoral em vários momentos após a inoculação do tumor. Em contraste com a vacinação de ratinhos naïve com células MB49 mortas com doxorrubicina, o tratamento *in vivo* de ratinhos com tumores MB49 estabelecidos a d10 após a inoculação do tumor não conseguiu induzir um aumento correspondente na secreção de IFN- γ por células DLN em resposta a novo confronto *in vitro* com lisados de células MB49 (Fig. 1b). Enquanto o

tratamento com doxorrubicina a d3 após a inoculação do tumor foi capaz de parar o crescimento do tumor, a administração tardia da mesma dose de doxorrubicina a d10 não conseguiu inibir o crescimento progressivo de tumores MB49 estabelecidos (Fig. 1d). Estes resultados indicam que a tolerância imunitária induzida por tumor no microambiente de cancros estabelecidos contraria a ativação da imunidade antitumoral adaptativa em resposta à morte de células tumorais induzidas por quimioterapia.

Células T reguladoras (Treg) acumulam-se no microambiente tumoral e neutralizam a capacidade da quimioterapia para ativar a imunidade antitumoral mediada por células T CD8⁺. Para investigar se Tregs FoxP3⁺ estão envolvidas no estabelecimento de tolerância imunitária no microambiente do tumor, examinámos a percentagem de células CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Tregs) entre os linfócitos T CD4⁺ no baço, drenagem de nódulos linfáticos (DLN), e tumores de ratinhos C57BL/6 imunocompetentes a d0 e d14 após inoculação do tumor. Enquanto os ratinhos portadores de tumores exibiram apenas um pequeno aumento na percentagem de Tregs entre as células T CD4⁺ no baço e DLN a d14 após a inoculação do tumor, a maioria das células T CD4⁺ infiltrantes do tumor neste momento eram células CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Fig. 1e). Para investigar se Tregs que se infiltram no microambiente tumoral podem suprimir a ativação de imunidade antitumoral adaptativa em resposta a morte de células tumorais induzida por quimioterapia, células CD4⁺CD25⁺ isoladas a partir de tumores e DLN de ratinhos possuindo tumores foram transferidas de forma adotiva para ratinhos naïve singeneicos C57BL/6 antes da vacinação com células MB49 mortas com doxorrubicina. A transferência adotiva de células CD4⁺CD25⁺ infiltrantes do tumor em ratinhos naïve

inibiu a capacidade de subsequente vacinação *in vivo* com células tumorais MB49 tratadas com doxorubicina para aumentar a produção de IFN- γ por células de drenagem de nódulos linfáticos (DLN) em resposta a novo confronto *in vitro* com lisados de células MB49 (Fig. 1f). Consistente com a capacidade de células CD4⁺CD25⁺ infiltrantes de tumor para suprimir a resposta imunitária específica do tumor, a transferência adotiva destas células contrariou a proteção conferida pela vacinação com células MB49 tratadas com doxorubicina contra o crescimento tumoral após confronto com células tumorais MB49 vivas não tratadas (Fig. 1g). Estes resultados indicam que o microambiente tumoral promove a acumulação de Tregs FoxP3⁺ que contrariam a ativação de imunidade antitumoral mediada por células T CD8⁺ em resposta à morte de células tumorais induzida por quimioterapia.

A inibição de TGF- β no microambiente tumoral reduz as células T reguladoras FoxP3⁺ infiltrantes do tumor e aumenta a eficácia antitumoral da quimioterapia. TGF- β induz expressão de FoxP3 em células T CD4⁺CD25⁻FoxP3⁻ periféricas naïve e facilita a sua conversão em Tregs FoxP3⁺ "adaptativas" que partilham a capacidade imunossupressora das Tregs FoxP3⁺ naturais geradas no timo. Uma vez que os cancros humanos se tornam frequentemente refratários ao efeito inibidor do crescimento de TGF- β e adquirem a capacidade de aumentar a expressão e secreção de TGF- β , investigámos se esta mudança permite que as células tumorais aumentem o número de Tregs adaptativas no microambiente tumoral. O exame dos níveis séricos de TGF- β em ratinhos a d0, d14 e d28 após a inoculação de células tumorais MB49 vivas demonstrou que o crescimento tumoral resultava num aumento progressivo no nível de TGF- β sérico

(Fig. 2a). Para avaliar a origem exata de TGF- β em ratinhos portadores de tumor, a quantidade total de TGF- β em sobrenadantes de células tumorais ou células de drenagem de nódulos linfáticos isoladas a partir de ratinhos possuindo tumores foram medidos após cultura *ex vivo* em meio isento de soro durante 24 h. A medição do nível de TGF- β /10⁶ células mostrou que as células tumorais eram a origem dominante do aumento do nível de TGF- β em ratinhos portadores de tumores (Fig. 2b). Além da expressão autónoma de células tumorais de TGF- β , as células T de ratinhos possuindo tumores expressavam também níveis mais elevados de TGF- β em comparação com as suas correspondentes de ratinhos livres de tumores (Fig. 2b). Para determinar se a elevação de TGF- β é responsável pela sobreexpressão de Tregs no microambiente tumoral, foram tratados ratinhos possuindo tumores com uma proteína quimérica solúvel compreendendo o domínio extracelular de TGF β RII e a porção Fc da cadeia pesada de IgG1 de murídeo (TGF β RII:Fc). Esta proteína de fusão interfere com a ligação de TGF- β a TGF β RII endógeno que funciona como antagonista estável de TGF- β . Ensaios ELISA confirmaram a capacidade de TGF β RII:Fc para sequestrar TGF- β em sobrenadantes de células tumorais MB49 de um modo dependente da concentração (Fig. 2c). A 5d após a inoculação de células tumorais MB49, os ratinhos foram deixados sem tratamento ou tratados com TGF β RII:Fc (1 μ g intratumoral; duas vezes por semana) durante 3 semanas seguido de análises de citometria de fluxo de expressão intracelular de FoxP3 em células T CD4⁺CD25⁺ infiltrantes dos tumores. O tratamento *in vivo* de tumores com TGF β RII:Fc resultou num declínio significativo na expressão de FoxP3 em células T CD4⁺ infiltrantes do tumor (Fig. 2d) e uma redução dramática de Tregs CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ em tecido tumoral (Fig. 2e). Para determinar se a inibição de TGF- β no

microambiente do tumor pode melhorar a eficácia antitumoral da quimioterapia, foi administrada a ratinhos possuindo tumores MB49 doxorubicina (5 mg/kg i.p. semanalmente $\times 3$) com ou sem tratamento duas vezes por semana com TGF β RII:Fc (1 μ g intratumoral). Em contraste com o tratamento com doxorubicina ou apenas TGF β RII:Fc, o tratamento combinado com ambos os agentes foi capaz de parar o crescimento de tumores MB49. Estes resultados indicam que a expressão autônoma das células tumorais de TGF- β no microambiente tumoral induz Tregs FoxP3⁺ "adaptativas" e que contrariar a tolerância imunitária mediada por TGF- β induzida pelo tumor, aumenta a eficácia antitumoral da quimioterapia.

A depleção de células T reguladoras CD4⁺ mediada por anticorpo anti-CD4 facilita a ativação de células T CD8⁺ reativas ao tumor induzida por quimioterapia e aumenta a eficácia antitumoral da quimioterapia. Para determinar se a depleção de células T reguladoras CD4⁺ pode melhorar a eficácia antitumoral da quimioterapia aumentando a atividade de células T CD8⁺ no microambiente tumoral, foi administrado a ratinhos imunocompetentes possuindo tumores singeneicos um anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) para esgotar as células T CD4⁺ ou um anticorpo anti-CD8 (Clone GK2.43) para esgotar as células T CD8⁺ e depois foram tratados com agentes quimioterapêutico específicos. As análises de citometria de fluxo de células mononucleares de sangue periférico de ratinhos portadores de tumores MB49 a d7 após administração de anticorpo anti-CD4 ou anticorpo anti-CD8 confirmaram a depleção específica do alvo de células T CD4⁺ ou células T CD8⁺, respectivamente (Fig. 3a). Os ratinhos tratados com anticorpo anti-CD4 mostraram perda de células T CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ no sangue periférico, bem como entre células infiltrantes do tumor (Fig. 3a, b). Para

determinar se a depleção mediada por anticorpos de células $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ facilita a ativação de células T $CD8^+$ reativas ao tumor induzida por quimioterapia no microambiente tumoral, avaliámos a expressão de IFN- γ em células T $CD8^+$ extraídas do tumor e da drenagem de nódulos linfáticos de ratinhos portadores de tumores MB49 que foram deixados sem tratamento ou tratados com doxorubicina (com ou sem anticorpo anti-CD4). Análises de citometria de fluxo mostraram que as células T $CD8^+$ de ratinhos não tratados não expressavam IFN- γ em resposta a novo confronto *in vitro* com lisados de células MB49 (Fig. 3c). Enquanto células T IFN- γ^+CD8^+ se tornaram evidentes em ratinhos tratados apenas com doxorubicina, a depleção de células T $CD4^+$ mediada por anticorpos aumentou ainda mais a percentagem de células T $CD8^+$ reativas ao tumor que expressavam IFN- γ em animais tratados com doxorubicina (Fig. 3c). Para avaliar diretamente se a ativação de células T $CD8^+$ reativas ao tumor determina a eficácia antitumoral *in vivo* da quimioterapia, examinámos o efeito da depleção de células T $CD8^+$ ou de células T $CD4^+$ mediada por anticorpos na resposta de ratinhos portadores de tumores MB49 ao tratamento sistémico com doxorubicina (5 mg/kg). O tratamento com doxorubicina sozinha inibiu o crescimento de tumores MB49 mas não conseguiu parar a progressão tumoral. Enquanto que a depleção de células T $CD8^+$ prejudicou completamente a eficácia antitumoral *in vivo* da doxorubicina, a depleção de células T $CD4^+$ aumentou a resposta à doxorubicina e resultou em regressão tumoral (Fig. 3d).

A depleção de células T reguladoras $CD4^+$ mediada por anticorpo anti-CD4 aumenta e sustém o efeito antitumoral da quimioterapia, permitindo a ativação de imunidade

antitumoral adaptativa. Enquanto que células tumorais tratadas com antraciclinas, tais como doxorubicina, são particularmente eficazes no desencadeamento de uma resposta imunitária antitumoral, outros agentes quimioterapêuticos são menos eficazes na indução de morte de células tumorais imunogênicas. A exposição à superfície de calreticulina é um determinante chave da imunogenicidade da morte de células tumorais em resposta a agentes quimioterapêuticos. Em comparação com a translocação eficiente de CRT para a superfície celular em resposta a tratamento com doxorubicina (Fig. 1a), o tratamento de células tumorais MB49 com doses equitóxicas de cisplatina ou da combinação de cisplatina e gemcitabina foi menos eficaz no aumento da exposição à CRT (Fig. 4a). Enquanto células T $\text{IFN-}\gamma^+\text{CD8}^+$ reativas ao tumor foram evidentes em tumores de ratinhos portadores de tumores MB49 tratados com doxorubicina (Fig. 3c), o tratamento com cisplatina foi incapaz de induzir uma elevação correspondente da expressão de $\text{IFN-}\gamma$ em células T CD8^+ em resposta a novo confronto *in vitro* com lisados de células MB49 (Fig. 4b). Para examinar se contrariar a tolerância imunitária mediada por Treg permite a ativação de imunidade antitumoral por cisplatina, ratinhos imunocompetentes possuindo tumores foram tratados com cisplatina após depleção de Tregs com anticorpo anti-CD4. A depleção de células T CD4^+ mediada por anticorpo aumentou a percentagem de células T $\text{IFN-}\gamma^+\text{CD8}^+$ reativas ao tumor bem como de células T $\text{CD8}^+\text{CD62L}^-$ em animais tratados com cisplatina (Fig. 4b,c). O tratamento de ratinhos possuindo tumores MB49 com cisplatina inibiu parcialmente o crescimento tumoral mas não conseguiu parar a progressão tumoral. Enquanto que a depleção de células T CD8^+ negou completamente o efeito antitumoral *in vivo* da cisplatina, a depleção de células T CD4^+ aumentou a resposta à cisplatina

e parou o crescimento tumoral (Fig. 4d). Embora o tratamento de ratinhos possuindo tumores com a combinação de cisplatina e gemcitabina foi também capaz de parar o crescimento tumoral, o crescimento tumoral recomeçou rapidamente após o término da terapia sem nenhum animal (0/8) livre de tumores a d50 após a inoculação do tumor (Fig. 4e). Em contraste, os ratinhos com células T CD4⁺ esgotadas exibiram uma resposta mais sustida à quimioterapia de agente único ou quimioterapia de combinação, com 7/16 ratinhos a exibirem regressão tumoral completa. A regressão completa dos tumores foi acompanhada do estabelecimento de imunidade antitumoral adaptativa, uma vez que nenhum dos ratinhos curados (7/7) desenvolveu tumores quando confrontados novamente com células tumorais MB49 vivas no flanco oposto.

A expressão de ligandos de NKG2D induzida por quimioterapia em células tumorais coopera com a depleção de células T reguladoras CD4⁺ para estimular regressão tumoral mediada por células T CD8⁺. NKG2D (NK grupo 2, membro D) é um recetor estimulador transmembranar semelhante a lectina de tipo II utilizado por células NK, células T $\gamma\delta$ -TCR^{R+} e células T $\alpha\beta$ -TCR^{R+} para vigilância imunitária de tumores. A expressão de ligandos de ratinho e humanos para NKG2D é sobrerregulada em linhas de células epiteliais transformadas em resposta a stresse genotóxico ou replicação de ADN parada, através da ativação de uma via de controlo de danos do ADN iniciada pelas proteína-cinases ATM (ataxia telangiectasia, mutada) ou ATR (relacionada com ATM e Rad3). O tratamento de células de cancro do cólon de ratinho CT26 com agentes quimioterapêuticos genotóxicos resultou em sobrerregulação de ligandos de NKG2D de ratinho da família de genes indutíveis do ácido retinoico (Rael)

(Fig. 5a). RT-PCR mostrou que ARNm de Rael foi induzido em células CT26 em 2-4 h, atingiu um patamar após 16-24 h e começou a diminuir após 48 h de tratamento com irinotecano ou oxaliplatina (Fig. 5a). A análise de citometria de fluxo demonstrou que a expressão na superfície celular de ligandos de NKG2D humanos (moléculas A e B relacionadas com MHC-I - MICA, MICB) era também sobrerregulada em células de cancro colorretal humano (HCT116) em resposta a tratamento com irinotecano (Fig. 1b). Células HCT116 isogénicas que diferem apenas no seu estado de p53 demonstraram que p53 não é necessário para a sobrerregulação de MICA/B induzida por irinotecano (Fig. 1b). Para examinar se a indução de ligandos de NKG2D contribui para o efeito antitumoral da quimioterapia *in vivo*, ratinhos Balb/C imunocompetentes inoculados com células tumorais CT26 singeneicas foram tratados com irinotecano (50 mg/kg i.p) com ou sem pré-tratamento com um anticorpo de bloqueio de NKG2D (200 µg i.p.). Enquanto que o tratamento com irinotecano sozinho inibiu o crescimento de tumores CT26, o efeito antitumoral do irinotecano foi negado pelo pré-tratamento com o anticorpo de bloqueio de NKG2D (Fig. 1c). Uma vez que o envolvimento de NKG2D pelos seus ligandos proporciona um sinal co-estimulador para a ativação de células T CD8⁺, investigámos se a expressão induzida por danos no ADN de ligandos de NKG2D em células tumorais coopera com a depleção de células T reguladoras CD4⁺ para estimular a regressão tumoral mediada por células T CD8⁺. Ratinhos Balb/C portadores de tumores CT26 receberam um anticorpo anti-CD4 (Clone GK1.5) para esgotar células T CD4⁺ e/ou um anticorpo anti-CD8 (Clone GK2.43) para esgotar células T CD8⁺ e foram depois tratados com irinotecano. As análises de citometria de fluxo confirmaram a perda de células T CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ no baço e na drenagem de nódulos linfáticos

de ratinhos tratados com anticorpo anti-CD4 (Fig. 5d). A depleção de células T CD4⁺ mediada por anticorpos aumentou a percentagem de células T IFN- γ CD8⁺ reativas a tumor em animais tratados com irinotecano (Fig. 5e). Enquanto que o tratamento de ratinhos possuindo tumores CT26 com irinotecano apenas retardou o crescimento tumoral, a depleção de células T CD4⁺ aumentou a resposta ao irinotecano e parou o crescimento do tumor (Fig. 5f). A capacidade de depleção de células T CD4⁺ para aumentar a eficácia antitumoral do irinotecano foi mediada por células T CD8⁺, uma vez que a depleção de células T CD8⁺ mediada por anticorpos negou completamente o efeito antitumoral *in vivo* da quimioterapia em ratinhos com células T CD4⁺ esgotadas (Fig. 5f).

Estes dados proporcionam as seguintes informações: (i) a ativação de células T CD8⁺ reativas ao tumor em resposta à morte de células tumorais imunogênicas é um determinante crucial da eficácia antitumoral da quimioterapia *in vivo*; (ii) Tregs induzidas por tumor prejudicam a eficácia antitumoral da quimioterapia através da inibição da ativação de células T CD8⁺ no microambiente tumoral; e (iii) contrariar a tolerância imunitária induzida por tumor através da depleção de células T reguladoras CD4⁺ mediada por anticorpo facilita a ativação de imunidade antitumoral induzida por quimioterapia com memória, aumentando deste modo a eficácia antitumoral da quimioterapia; (iv) estratégias para diminuir o número ou a função das células T reguladoras CD4⁺ no microambiente tumoral podem aumentar a ativação de células T CD8⁺ e melhorar a resposta dos tumores a agentes anticâncer citotóxicos (quimioterapia, anticorpos direcionados a tumores, terapêuticas direcionadas, inibidores de cinase) ou quimioimunoterapia

(combinação de um agente quimioterapêutico com agentes imunoterapêuticos).

EXEMPLO 2

Anticorpos & Proteínas de Fusão Imunomoduladores Direcionados Exemplares

Uma porção direcionadora, incluindo um anticorpo, pode ser ligada a uma porção imunomoduladora incluindo um polipéptido derivado do domínio extracelular de TGFBR2. Reticuladores ou agentes ativadores para tal ligação ou conjugação são bem conhecidos na técnica. Alternativamente, as proteínas de fusão da invenção podem ser sintetizadas utilizando tecnologia de ADN recombinante bem conhecida na técnica onde as sequências de codificação de várias porções das proteínas de fusão podem ser ligadas umas às outras ao nível do ácido nucleico. Subsequentemente, as proteínas de fusão da invenção podem ser produzidas utilizando uma célula hospedeira bem conhecida na técnica. Exemplos de anticorpos e proteínas de fusão imunomoduladores direcionados são mostrados nas Figuras 1-33 e resumidamente descritos abaixo.

Numa forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora, em que a porção direcionadora se liga especificamente a uma molécula alvo, e a porção imunomoduladora se liga especificamente ao Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β). SEQ ID NO: 1 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-HER2/neu e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator

de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 2). SEQ ID NO: 2 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-EGFR1 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 3). SEQ ID NO: 3 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD20 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 4). SEQ ID NO: 4 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-VEGF e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 5). SEQ ID NO: 5 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CTLA-4 humano e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 6). SEQ ID NO: 6 proporciona uma proteína de fusão incluindo IL-2, Fc, e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 7). SEQ ID NO: 7 proporciona uma proteína de fusão incluindo o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), Fc, e IL-2 (Figura 7). SEQ ID NO: 8 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 8A). SEQ ID NO: 9 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 8B). SEQ ID NO: 10 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD4 e o Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (Figura 9). SEQ ID NO: 11 proporciona uma proteína de fusão incluindo o Ectodomínio de PD-1, Fc, e o Domínio extracelular

(ectodomínio) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (ectodomínio de PD-1 + Fc + ectodomínio de TGF β RII; Figura 10). SEQ ID NO: 12 proporciona uma proteína de fusão incluindo o Domínio extracelular (ectodomínio) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), Fc, e o Ectodomínio de PD-1 (ectodomínio de TGF β RII + Fc + ectodomínio de PD-1; Figura 10). SEQ ID NO: 13 proporciona uma proteína de fusão incluindo o Ectodomínio de RANK, Fc, e o Domínio extracelular (ectodomínio) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII) (ectodomínio de RANK + Fc + ectodomínio de TGF β RII; Figura 11). SEQ ID NO: 14 proporciona uma proteína de fusão incluindo o Domínio extracelular (ectodomínio) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGF β -RII), Fc, e o Ectodomínio de RANK (ectodomínio de TGF β RII + Fc + ectodomínio de RANK; Figura 11).

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora, em que a porção direcionadora se liga especificamente a uma molécula alvo, e a porção imunomoduladora é uma molécula que se liga especificamente ao Ligando 1 de Morte Programada-1 (PD-L1 ou B7-H1) ou Ligando 2 de Morte Programada-1 (PD-L2 ou B7-DC). SEQ ID NO: 15 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-HER2/neu e o Ectodomínio de PD-1 (Figura 13). SEQ ID NO: 16 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-EGFR1 e o Ectodomínio de PD-1 (Figura 14). SEQ ID NO: 17 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD20 e o Ectodomínio de PD-1 (Figura 15). SEQ ID NO: 18 proporciona uma proteína de

fusão incluindo anticorpo anti-VEGF e o Ectodomínio de PD-1 (Figura 16). SEQ ID NO: 19 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CTLA-4 humano e o Ectodomínio de PD-1 (Figura 17). SEQ ID NO: 20 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e o Ectodomínio de PD-1 (Figura 18A). SEQ ID NO: 21 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e o Ectodomínio de PD-1 (Figura 18B). SEQ ID NO: 22 proporciona uma proteína de fusão incluindo IL-2, Fc, e o ectodomínio de PD-1 (IL-2 + Fc + ectodomínio de PD-1; Figura 19). SEQ ID NO: 23 proporciona uma proteína de fusão incluindo o ectodomínio de PD-1, Fc, e IL-2 (ectodomínio de PD-1 + Fc + IL-2; Figura 19). SEQ ID NO: 24 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD4 e o Ectodomínio de PD-1 (Figura 20). SEQ ID NO: 25 proporciona uma proteína de fusão incluindo o Ectodomínio de RANK, Fc, e o ectodomínio de PD-1 (ectodomínio de RANK + Fc + ectodomínio de PD-1; Figura 21). SEQ ID NO: 26 proporciona uma proteína de fusão incluindo o ectodomínio de PD-1, Fc, e o Ectodomínio de RANK (ectodomínio de PD-1 + Fc + ectodomínio de RANK; Figura 21).

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora, em que a porção direcionadora se liga especificamente a uma molécula alvo, e a porção imunomoduladora é uma molécula que se liga especificamente ao Ligando do Recetor ativador de NF- κ B (RANKL). SEQ ID NO: 27 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-HER2/neu e o Ectodomínio de RANK (Figura 23). SEQ ID NO: 28 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-EGFR1 e o Ectodomínio de RANK (Figura 24).

SEQ ID NO: 29 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD20 e o Ectodomínio de RANK (Figura 25). SEQ ID NO: 30 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-VEGF e o Ectodomínio de RANK (Figura 26). SEQ ID NO: 31 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CTLA-4 humano e o Ectodomínio de RANK (Figura 27). SEQ ID NO: 32 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e o Ectodomínio de RANK (Figura 28A). SEQ ID NO: 33 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e o Ectodomínio de RANK (Figura 28B). SEQ ID NO: 34 proporciona uma proteína de fusão incluindo IL-2, Fc, e o ectodomínio de RANK (IL-2 + Fc + ectodomínio de RANK; Figura 29). SEQ ID NO: 35 proporciona uma proteína de fusão incluindo o ectodomínio de RANK, Fc, e IL-2 (ectodomínio de RANK + Fc + IL-2; Figura 29). SEQ ID NO: 36 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD4 e o Ectodomínio de RANK (Figura 30).

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora, em que a porção direcionadora se liga especificamente a uma molécula alvo, e a porção imunomoduladora inclui uma molécula que se liga especificamente a Morte programada-1 (PD-1). SEQ ID NO: 37 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-fator de necrose tumoral (TNF α) e ligando 2 de PD-1 (Figura 32). SEQ ID NO: 38 proporciona uma proteína de fusão incluindo o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2, Fc, e ligando de PD-1: (TNFR2 ECD + IgG C γ 1 + PD-L1; Figura 33). SEQ ID NO: 39 proporciona uma proteína de fusão incluindo ligando de PD-1, Fc, e o domínio extracelular de

ligação ao ligando de TNFR2: (PD-L1 + IgG C γ 1 -TNFR2 ECD; Figura 33). SEQ ID NO: 40 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD20 e ligando 1 de PD-1 (PD-L1) (Figura 34). SEQ ID NO: 41 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e ligando 1 de PD-1 (PD-L1) (Figura 35A). SEQ ID NO: 42 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e ligando 1 de PD-1 (PD-L1) (Figura 35B). SEQ ID NO: 43 proporciona uma proteína de fusão incluindo ligando 1 de PD-1 (PD-L1), Fc, e IL-2 (PD-L1 - Fc - IL2; Figura 36). SEQ ID NO: 44 proporciona uma proteína de fusão incluindo IL-2, Fc, e ligando 1 de PD-1 (PD-L1) (IL-2 - Fc - PD-L1; Figura 36). SEQ ID NO: 45 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD4 e ligando 1 de PD-1 (PD-L1) (Figura 37). SEQ ID NO: 46 proporciona uma proteína de fusão incluindo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de Imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do ligando de PD-1 (PD-L1) (péptido sinal M da Oncostatina + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + PD-L1; Figura 38). SEQ ID NO: 47 proporciona uma proteína de fusão incluindo o domínio extracelular do ligando de PD-1 (PD-L1), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do domínio extracelular de CTLA-4: (PD-L1 + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD; Figura 38). SEQ ID NO: 48 proporciona uma proteína de fusão incluindo Fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do ligando 1 de PD-1 (PD-L1) (TGF β -1 + Fc + PD-L1; Figura 39). SEQ ID NO: 49 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do ligando 1 de PD-1 (PD-L1), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e Fator de crescimento transformante beta (TGF- β) (PD-L1 + Fc + TGF β -1; Figura 39).

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora, em que a porção direcionadora se liga especificamente a uma molécula alvo, e a porção imunomoduladora inclui uma molécula que se liga especificamente ao Recetor do fator de crescimento transformante-beta (TGF- β R). SEQ ID NO: 50 proporciona uma proteína de fusão incluindo um anticorpo que se liga a TNF- α , e uma sequência do Fator de crescimento transformante- β (TGF- β) (Figura 41). SEQ ID NO: 51 proporciona uma proteína de fusão incluindo o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2, Fc, e uma sequência do Fator de crescimento transformante- β (TGF- β) (TNFR2 ECD + IgG C γ 1 + TGF- β ; Figura 42). SEQ ID NO: 52 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do Fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc, e o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2: (TGF- β + IgG C γ 1 + TNFR2 ECD; Figura 42). SEQ ID NO: 53 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD20 e uma sequência do Fator de crescimento transformante- β (TGF- β) (Figura 43). SEQ ID NO: 54 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) (Figura 44A). SEQ ID NO: 55 proporciona uma proteína de fusão incluindo anticorpo anti-CD25 e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) (Figura 44B). SEQ ID NO: 56 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do Fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc, e IL-2 (TGF- β + Fc + IL-2; Figura 45). SEQ ID NO: 57 proporciona uma proteína de fusão incluindo IL-2, Fc, e Fator de crescimento transformante- β (TGF- β) (IL-2 + Fc + TGF- β ; Figura 45). SEQ ID NO: 58 proporciona uma proteína de fusão incluindo

anticorpo anti-CD4 e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) (Figura 46). SEQ ID NO: 59 proporciona uma proteína de fusão incluindo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência de uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) (péptido sinal M da Oncostatina + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + TGF- β 1; Figura 47). SEQ ID NO: 60 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do Fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do domínio extracelular de CTLA-4: (TGF- β 1 + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD) (Figura 47).

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo uma molécula incluindo uma porção direcionadora fundida com uma porção imunomoduladora, em que a porção direcionadora se liga especificamente a uma molécula alvo, e a porção imunomoduladora é uma molécula que se liga especificamente ao Ligando do Recetor ativador de NF- κ B (RANKL). SEQ ID NO: 61 proporciona uma proteína de fusão incluindo um anticorpo que se liga a TNF- α , e uma sequência do Ectodomínio de RANK (Figura 48). SEQ ID NO: 62 proporciona uma proteína de fusão incluindo o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2, Fc, e uma sequência do Ectodomínio de RANK (TNFR2 ECD + IgG C γ 1 + Ectodomínio de RANK; Figura 49). SEQ ID NO: 63 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do Ectodomínio de RANK, Fc, e o domínio extracelular de ligação ao ligando de TNFR2: (Ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + TNFR2 ECD; Figura 49). SEQ ID NO: 64 proporciona uma proteína de fusão incluindo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência de uma sequência do Ectodomínio de

RANK (péptido sinal M da Oncostatina + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + Ectodomínio de RANK; Figura 50). SEQ ID NO: 65 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do Ectodomínio de RANK, Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do domínio extracelular de CTLA-4: (Ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD) (Figura 50). SEQ ID NO: 66 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β), região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (TGF- β + IgG C γ 1 + Ectodomínio de RANK; Figura 51). SEQ ID NO: 67 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do Ectodomínio de RANK, Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β): (Ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + TGF- β) (Figura 51). SEQ ID NO: 68 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do Ligando 1 de Morte programada-1 (PD-L1), região Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e um domínio extracelular de ligação ao ligando ou ectodomínio do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK) (PD-L1 + IgG C γ 1 + Ectodomínio de RANK; Figura 52). SEQ ID NO: 69 proporciona uma proteína de fusão incluindo uma sequência do Ectodomínio de RANK, Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do Ligando 1 de Morte programada-1 (PD-L1): (Ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + PD-L1) (Figura 52).

Embora a invenção tenha sido descrita com referência ao exemplo acima, entender-se-á que estão englobadas no âmbito da invenção modificações e variações. Consequentemente, a invenção é limitada apenas pelas reivindicações seguintes.

LISTAGEM DAS SEQUÊNCIAS

<110> THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY

BEDI, Atul

RAVI, Rajani

<120> COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA ANTICORPOS
IMUNOMODULADORES DIRECIONADOS E PROTEÍNAS DE FUSÃO

<130> JHU3260-4WO

<150> US 61/435,671

<151> 2011-01-24

<150> US 61/311,255

<151> 2010-03-05

<160> 121

<170> PatentIn versão 3.5

<210> 1

<211> 602

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145		150		155		160									
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
			165					170					175		
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
			180					185					190		
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
			195					200				205			
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
	210					215					220				
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
225					230					235					240
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
			245					250						255	
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
			260					265					270		
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
	275							280				285			
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
	290					295					300				
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
305					310					315					320
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
			325						330					335	
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
			340					345					350		
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
		355				360						365			
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
	370					375					380				
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
385					390					395					400
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
				405				410						415	

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

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

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 450 455 460

Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
 465 470 475 480

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
 485 490 495

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
 500 505 510

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
 515 520 525

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
 530 535 540

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
 545 550 555 560

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
 565 570 575

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
 580 585 590

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 595 600

<210> 2

<211> 601

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

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

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

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290					295					300					
Val 305	Ser	Val	Leu	Thr	Val 310	Leu	His	Gln	Asp	Trp 315	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 320
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val 325	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu 330	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys 335
Thr	Ile	Ser	Lys 340	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg 345	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350
Leu	Pro	Pro 355	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu 360	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr 365
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr 375	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala 380	Val	Glu	Trp	Glu
Ser 385	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn 390	Asn	Tyr	Lys	Thr 395	Thr	Pro	Pro	Val	Leu 400
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser 405	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser 410	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys 415
Ser	Arg	Trp	Gln 420	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser 425	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu 430
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr 440	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly 445
Lys 450	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly 455	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly 460	Gly	Gly	Gly	Ser
Thr 465	Ile	Pro	Pro	His	Val 470	Gln	Lys	Ser	Val	Asn 475	Asn	Asp	Met	Ile	Val 480
Thr	Asp	Asn	Asn	Gly 485	Ala	Val	Lys	Phe	Pro 490	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys 495
Asp	Val	Arg	Phe 500	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn 505	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn 510
Cys	Ser	Ile 515	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu 520	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala 525
Val 530	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu 535	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu 540	Thr	Val	Cys	His
Asp 545	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr 550	His	Asp	Phe	Ile	Leu 555	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser 560

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
565 570 575

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
580 585 590

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
595 600

 $\langle 210 \rangle \quad 3$

$\langle 211 \rangle$ 603

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

 $\langle 400 \rangle$ 3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

435				440				445							
Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
450				455				460							
Gly	Ser	Thr	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Lys	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met
465				470				475				480			
Ile	Val	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys
				485				490				495			
Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met
500								505				510			
Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys
515				520								525			
Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val
530				535								540			
Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala
545				550				555				560			
Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr
				565				570				575			
Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile
580								585				590			
Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp					
595				600											

<210> 4

<211> 605

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

 $\langle 400 \rangle$ 4

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

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

```

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
    405                                410                        415

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

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    435                                440                        445

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

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
    465                                470                        475                        480

Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
    485                                490                        495

Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
    500                                505                        510

Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
    515                                520                        525

Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
    530                                535                        540

Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
    545                                550                        555                        560

Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
    565                                570                        575

Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
    580                                585                        590

Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
    595                                600                        605

```

<211> 600

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
 450 455 460

Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
 465 470 475 480

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
 485 490 495

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
 500 505 510

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
 515 520 525

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
 530 535 540

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
 545 550 555 560

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
 565 570 575

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
 580 585 590

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 595 600

<210> 6

<211> 525

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 6

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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 145 150 155 160

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 165 170 175

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 180 185 190

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 195 200 205

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 210 215 220

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

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 245 250 255

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 260 265 270

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 275 280 285

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 290 295 300

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 305 310 315 320

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 325 330 335

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 340 345 350

<211> 525

<213> *Homo sapiens*

<400> 7

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
 1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
 20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
 35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala

50					55					60					
Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His
65					70					75					80
Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser
				85					90					95	
Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe
			100					105					110		
Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser
			115				120					125			
Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	130						135					140			
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
145						150				155					160
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
				165					170						175
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			180					185					190		
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
		195					200					205			
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
	210					215					220				
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
225					230					235					240
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
			245						250					255	
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
			260					265					270		
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
		275					280					285			
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
	290					295					300				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
305					310					315					320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys
385 390 395 400

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile
405 410 415

Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu
420 425 430

Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu
435 440 445

Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu
450 455 460

Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn
465 470 475 480

Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
485 490 495

Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
500 505 510

Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
515 520 525

 $\langle 210 \rangle$ 8

<211> 598

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

 $\langle 400 \rangle$ 8

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275					280					285					
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
290						295					300				
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340					345					350		
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355					360					365			
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
	370					375					380				
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390					395					400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405					410					415	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
			420					425					430		
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly
		435					440					445			
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Pro
	450					455					460				
Pro	His	Val	Gln	Lys	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asp	Asn
465					470					475					480
Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg
				485					490					495	
Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile
			500					505					510		
Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg
		515					520					525			
Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys
	530					535					540				

Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
545 550 555 560

Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
565 570 575

Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
580 585 590

Asn Thr Ser Asn Pro Asp
595

<210> 9

<211> 597

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 9

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

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

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

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

Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
65 70 75 80

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

Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

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

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

420					425					430						
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	
435					440					445						
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Pro	Pro	
450					455					460						
His	Val	Gln	Lys	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asp	Asn	Asn	
465					470					475					480	
Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	
485					490					495						
Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	
500					505					510						
Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	
515					520					525						
Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	
530					535					540						
Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	
545					550					555					560	
Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	
565					570					575						
Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	
580					585					590						
Thr	Ser	Asn	Pro	Asp												
595																

 $\langle 210 \rangle \quad 10$

$\langle 211 \rangle$ 603

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

 $\langle 400 \rangle \quad 10$

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

Ile Gly Tyr Ile Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Ser Asn Ile Leu Lys Tyr Leu His Trp Leu Leu Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

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

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

 Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met
 465 470 475 480

 Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys
 485 490 495

 Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met
 500 505 510

 Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys
 515 520 525

 Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val
 530 535 540

 Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala
 545 550 555 560

 Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr

565 570 575
 Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile
 580 585 590

 Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 595 600

 <210> 11
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 11

 Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
 1 5 10 15

 Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
 20 25 30

 Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 35 40 45

 Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 50 55 60

 Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
 65 70 75 80

 Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95

 Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110

 Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125

 Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140

 Gln Phe Gln Thr Leu Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160

 Gly Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 165 170 175

 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 180 185 190

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

Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln
 450 455 460

Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu
 465 470 475 480

Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu
 485 490 495

Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro
 500 505 510

Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp
 515 520 525

Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 530 535 540

<210> 12

<211> 542

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 12

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
 1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
 20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
 35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
 50 55 60

Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His
 65 70 75 80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
 85 90 95

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
 100 105 110

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
 115 120 125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro
 385 390 395 400

Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val
 405 410 415

Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser
 420 425 430

Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr
 435 440 445

Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp
 450 455 460

Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met
 465 470 475 480

Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly
 485 490 495

Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala
 500 505 510

Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro
 515 520 525

Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val
 530 535 540

<210> 13

<211> 577

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
 1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
 20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
 35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
 50 55 60

Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His
 65 70 75 80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser

85										90					95				
Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe				
			100						105					110					
Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser				
			115					120					125						
Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
			130					135					140						
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro				
							150				155				160				
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys				
				165					170						175				
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val				
			180						185					190					
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr				
			195					200					205						
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu				
			210				215					220							
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His				
						230					235				240				
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys				
				245						250					255				
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln				
			260						265					270					
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met				
			275					280					285						
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro				
			290				295					300							
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn				
						310					315				320				
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu				
				325						330					335				
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val				
			340						345					350					

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser
 385 390 395 400

Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro
 405 410 415

Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys
 420 425 430

Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp
 435 440 445

Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala
 450 455 460

~~Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala~~
 465 470 475 480

Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu
 485 490 495

Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp
 500 505 510

Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser
 515 520 525

Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys
 530 535 540

Arg Val Glu His His Gly Thr Glu Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser
 545 550 555 560

Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro
 565 570 575

Gly

<210> 14

<211> 577

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 14

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

245					250					255					
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
		260						265					270		
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
		275					280					285			
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
		290				295					300				
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
305					310					315					320
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
				325					330					335	
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
			340					345					350		
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
		355					360					365			
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
		370				375					380				
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
385				390					395						400
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
				405					410					415	
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
		420						425					430		
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Lys
		435					440					445			
Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys
		450				455					460				
Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp
465				470					475						480
Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu
				485				490						495	
Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn
			500					505					510		

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
515 520 525

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
530 535 540

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
545 550 555 560

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
565 570 575

Asp

<210> 15

<211> 615

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 15

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 450 455 460
 Ser Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro
 465 470 475 480
 Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr
 485 490 495
 Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp
 500 505 510
 Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro
 515 520 525
 Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln
 530 535 540
 Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg
 545 550 555 560
 Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys
 565 570 575
 Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg
 580 585 590
 Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala
 595 600 605
 Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val
 610 615

<210> 16

<211> 614

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 16

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 450 455 460
 Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
 465 470 475 480
 Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
 485 490 495
 Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 500 505 510
 Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 515 520 525
 Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

530		535		540
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn				
545		550		555
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala				
		565		570
				575
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg				
		580		585
				590
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly				
		595		600
				605
Gln Phe Gln Thr Leu Val				
610				

<210> 17

<211> 616

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 17

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

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

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

Gly Ser Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro
 465 470 475 480

Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala
 485 490 495

Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn
 500 505 510

Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe
 515 520 525

Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr
 530 535 540

Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg
 545 550 555 560

Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro
 565 570 575

Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu
 580 585 590

Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro
 595 600 605

Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val
 610 615

<210> 18

<211> 618

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 18

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe
	50					55					60				
Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
			100					105						110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115					120						125		
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
		130				135					140				
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185						190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215					220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				245					250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260					265						270	

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
 465 470 475 480
 Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
 485 490 495
 Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
 500 505 510
 Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
 515 520 525

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
 530 535 540

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
 545 550 555 560

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
 565 570 575

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
 580 585 590

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
 595 600 605

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val
 610 615

<210> 19

<211> 613

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 19

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

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

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

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

 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro
 450 455 460

Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe
 465 470 475 480

Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr
 485 490 495

Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg
 500 505 510

Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp
 515 520 525

Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro
 530 535 540

Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp
 545 550 555 560

Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln
 565 570 575

Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala
 580 585 590

Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln
 595 600 605

Phe Gln Thr Leu Val
 610

<210> 20

<211> 611

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser																
1				5				10				15				
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	
			20				25				30					
Arg	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
		35				40				45						
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Thr	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
		50				55				60						
Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr	
65					70				75			80				
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85				90						95			
Ala	Arg	Gly	Gly	Gly	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	
			100				105						110			
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
		115				120						125				
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
		130				135						140				
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
145					150						155			160		
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
			165				170						175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
			180				185						190			
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
		195				200						205				
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
		210				215						220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
225					230						235			240		
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
			245						250			255				
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
			260						265						270	

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Trp
 450 455 460

Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro
 465 470 475 480

Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser
 485 490 495

Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser
 500 505 510

Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser
 515 520 525

Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly
 530 535 540

Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly
 545 550 555 560

Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys
 565 570 575

Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val
 580 585 590

Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln
 595 600 605

Thr Leu Val
 610

<210> 21

<211> 610

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 21

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

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

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

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

Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 65 70 75 80

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

Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

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

130					135					140					
Lys 145	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 150	Pro	Val	Thr	Val	Ser 155	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 160
Leu	Thr	Ser	Gly	Val 165	His	Thr	Phe	Pro	Ala 170	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly 175
Leu	Tyr	Ser	Leu 180	Ser	Ser	Val	Val	Thr 185	Val	Pro	Ser	Ser	Ser 190	Leu	Gly
Thr	Gln	Thr 195	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val 200	Asn	His	Lys	Pro	Ser 205	Asn	Thr	Lys
Val 210	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro 215	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys 220	Thr	His	Thr	Cys
Pro 225	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro 230	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly 235	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro 245	Lys	Asp	Thr	Leu	Met 250	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu 255
Val	Thr	Cys 260	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser 265	His	Glu	Asp	Pro	Glu 270	Val	Lys
Phe	Asn	Trp 275	Tyr	Val	Asp	Gly	Val 280	Glu	Val	His	Asn	Ala 285	Lys	Thr	Lys
Pro 290	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 295	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 300	Val	Ser	Val	Leu
Thr 305	Val	Leu	His	Gln	Asp 310	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 315	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala 325	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 330	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335
Ala	Lys	Gly	Gln 340	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 345	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 350	Pro	Ser
Arg	Asp	Glu 355	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln 360	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 365	Leu	Val	Lys
Gly 370	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile 375	Ala	Val	Glu	Trp	Glu 380	Ser	Asn	Gly	Gln
Pro 385	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys 390	Thr	Thr	Pro	Pro	Val 395	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 400

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

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
 435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Trp Phe
 450 455 460

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala
 465 470 475 480

Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
 485 490 495

Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro
 500 505 510

Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln
 515 520 525

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg
 530 535 540

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr
 545 550 555 560

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
 565 570 575

Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro
 580 585 590

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr
 595 600 605

Leu Val
 610

<210> 22

<211> 538

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 22

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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 145 150 155 160
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 165 170 175
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 180 185 190
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 195 200 205
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 210 215 220
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 225 230 235 240
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 245 250 255
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

260					265					270					
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
	275						280					285			
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
	290					295					300				
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
305					310					315					320
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
				325					330					335	
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
			340					345						350	
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
		355					360					365			
Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	370					375					380				
Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Gly	Trp	Phe	Leu	Asp	Ser	Pro	Asp	Arg	Pro	Trp
385					390					395					400
Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Ser	Pro	Ala	Leu	Leu	Val	Val	Thr	Glu	Gly	Asp
				405				410						415	
Asn	Ala	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Ser	Glu	Ser	Phe	Val
			420					425					430		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Arg	Met	Ser	Pro	Ser	Asn	Gln	Thr	Asp	Lys	Leu	Ala
	435						440					445			
Ala	Phe	Pro	Glu	Asp	Arg	Ser	Gln	Pro	Gly	Gln	Asp	Cys	Arg	Phe	Arg
	450					455					460				
Val	Thr	Gln	Leu	Pro	Asn	Gly	Arg	Asp	Phe	His	Met	Ser	Val	Val	Arg
465					470					475					480
Ala	Arg	Arg	Asn	Asp	Ser	Gly	Thr	Tyr	Leu	Cys	Gly	Ala	Ile	Ser	Leu
			485						490				495		
Ala	Pro	Lys	Ala	Gln	Ile	Lys	Glu	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Leu	Arg	Val
			500				505						510		
Thr	Glu	Arg	Arg	Ala	Glu	Val	Pro	Thr	Ala	His	Pro	Ser	Pro	Ser	Pro
	515						520					525			
Arg	Pro	Ala	Gly	Gln	Phe	Gln	Thr	Leu	Val						
	530					535									

<210> 23

<211> 538

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 23

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
 1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
 20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
 65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 165 170 175

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 180 185 190

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 195 200 205

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 210 215 220
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 225 230 235 240
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 245 250 255
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 260 265 270
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 275 280 285
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 290 295 300
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 305 310 315 320
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 325 330 335
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 340 345 350
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 355 360 365
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 370 375 380
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 385 390 395 400
 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
 405 410 415
 Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly
 420 425 430
 Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys
 435 440 445
 Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu
 450 455 460
 Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser

465 470 475 480
 Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
 485 490 495
 Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr
 500 505 510
 Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
 515 520 525
 Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 530 535

<210> 24

<211> 616

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 24

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

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

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

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

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

Gly Ser Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro
 465 470 475 480

Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala
 485 490 495

Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn
 500 505 510

Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe
 515 520 525

Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr
 530 535 540

Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg
 545 550 555 560

Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro
 565 570 575

Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu
 580 585 590

Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro
 595 600 605

Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val
 610 615

<210> 25

<211> 590

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 25

Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly
 1 5 10 15
 Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys
 20 25 30
 Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr
 35 40 45
 Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys
 50 55 60
 Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr
 65 70 75 80
 Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys
 85 90 95
 Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln
 100 105 110
 His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala
 115 120 125
 Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp
 130 135 140
 Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu
 145 150 155 160
 Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
 165 170 175
 Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 180 185 190
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 195 200 205
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 210 215 220
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 225 230 235 240
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 245 250 255
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 260 265 270
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 275 280 285

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 290 295 300

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 305 310 315 320

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 325 330 335

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 340 345 350

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 355 360 365

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 370 375 380

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 385 390 395 400

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 405 410 415

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro
 435 440 445

Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val
 450 455 460

Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser
 465 470 475 480

Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr
 485 490 495

Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp
 500 505 510

Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met
 515 520 525

Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly
 530 535 540

Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala
 545 550 555 560

Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro
 565 570 575

Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val
 580 585 590

<210> 26

<211> 590

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 26

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

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

Gly Pro Asp Glu Tyr Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu
450 455 460

Leu His Lys Val Cys Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala
465 470 475 480

Gly Asn Ser Thr Thr Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His
485 490 495

Trp Ser Gln Asp Cys Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro
500 505 510

Gly Leu Gly Ala Gln His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys
515 520 525

Lys Pro Cys Leu Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp
530 535 540

Lys Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu
545 550 555 560

His His Gly Thr Glu Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro
565 570 575

Ala Arg Lys Pro Pro Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
580 585 590

<210> 27

<211> 650

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 27

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

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

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

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

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

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

85										90					95				
Ser	Arg	Trp	Gly 100	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr 105	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp 110	Gly	Gln				
Gly	Thr	Leu 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala 120	Ser	Thr	Lys	Gly 125	Pro	Ser	Val				
Phe	Pro 130	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser 135	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly 140	Gly	Thr	Ala	Ala				
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Ser 160				
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 165	Leu	Thr	Ser	Gly 170	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val				
Leu	Gln	Ser	Ser 180	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 185	Ser	Ser	Val	Val	Thr 190	Val	Pro				
Ser	Ser	Ser 195	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr 200	Tyr	Ile	Cys	Asn 205	Val	Asn	His	Lys				
Pro	Ser 210	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 215	Lys	Lys	Val	Glu	Pro 220	Lys	Ser	Cys	Asp				
Lys 225	Thr	His	Thr	Cys	Pro 230	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro 235	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly 240				
Pro	Ser	Val	Phe	Leu 245	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro 250	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile				
Ser	Arg	Thr 260	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 265	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser 270	His	Glu				
Asp	Pro 275	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp 280	Tyr	Val	Asp	Gly	Val 285	Glu	Val	His				
Asn	Ala 290	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 295	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 300	Ser	Thr	Tyr	Arg				
Val 305	Val	Ser	Val	Leu	Thr 310	Val	Leu	His	Gln	Asp 315	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 320				
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 325	Val	Ser	Asn	Lys	Ala 330	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 335	Glu				
Lys	Thr	Ile 340	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly 345	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 350	Val	Tyr				

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 450 455 460
 Ser Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu
 465 470 475 480
 Gly Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys
 485 490 495
 Cys Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu
 500 505 510
 Tyr Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val
 515 520 525
 Cys Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr
 530 535 540
 Thr Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp
 545 550 555 560
 Cys Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala
 565 570 575
 Gln His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu
 580 585 590
 Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro
 595 600 605

Trp Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr
 610 615 620

Glu Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro
 625 630 635 640

Pro Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
 645 650

<210> 28

<211> 649

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 28

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180					185					190					
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
		195					200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
	210					215					220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225						230					235				240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245							250			255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260						265				270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
		275					280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
	290					295					300				
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
305						310					315				320
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
				325					330					335	
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
			340					345					350		
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
		355					360					365			
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
	370					375					380				
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
385						390					395				400
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405					410					415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420					425					430		
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
		435					440					445			

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly
465 470 475 480

Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys
485 490 495

Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr
500 505 510

Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys
515 520 525

Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr
530 535 540

Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys
545 550 555 560

Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln
565 570 575

His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala
580 585 590

Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp
595 600 605

Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu
610 615 620

Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
625 630 635 640

Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
645

<210> 29

<211> 651

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 29

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
 100 105 110
 Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275					280					285					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
290						295					300				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
		370				375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385					390					395					400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405					410					415	
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
			420					425					430		
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
		435					440					445			
Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
	450					455					460				
Gly	Ser	Gln	Ile	Ala	Pro	Pro	Cys	Thr	Ser	Glu	Lys	His	Tyr	Glu	His
465					470					475					480
Leu	Gly	Arg	Cys	Cys	Asn	Lys	Cys	Glu	Pro	Gly	Lys	Tyr	Met	Ser	Ser
				485					490					495	
Lys	Cys	Thr	Thr	Thr	Ser	Asp	Ser	Val	Cys	Leu	Pro	Cys	Gly	Pro	Asp
			500					505					510		
Glu	Tyr	Leu	Asp	Ser	Trp	Asn	Glu	Glu	Asp	Lys	Cys	Leu	Leu	His	Lys
		515					520					525			
Val	Cys	Asp	Thr	Gly	Lys	Ala	Leu	Val	Ala	Val	Val	Ala	Gly	Asn	Ser
	530					535					540				

Thr Thr Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln
545 550 555 560

Asp Cys Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly
565 570 575

Ala Gln His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys
580 585 590

Leu Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg
595 600 605

Pro Trp Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly
610 615 620

Thr Glu Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys
625 630 635 640

Pro Pro Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
645 650

<210> 30

<211> 653

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 30

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370		375		380	
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr					
385		390		395	400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu					
		405		410	415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser					
		420		425	430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser					
		435		440	445
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
		450		455	460
Gly Gly Gly Ser Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr					
465		470		475	480
Glu His Leu Gly Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met					
		485		490	495
Ser Ser Lys Cys Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly					
		500		505	510
Pro Asp Glu Tyr Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu					
		515		520	525
His Lys Val Cys Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly					
		530		535	540
Asn Ser Thr Thr Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp					
545		550		555	560
Ser Gln Asp Cys Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly					
		565		570	575
Leu Gly Ala Gln His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys					
		580		585	590
Pro Cys Leu Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys					
		595		600	605
Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His					
		610		615	620
His Gly Thr Glu Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala					
		625		630	635
					640
Arg Lys Pro Pro Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly					
		645		650	

<210> 31

<211> 648

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 450 455 460
 Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly Arg

465 470 475 480
 Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys Thr
 485 490 495
 Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr Leu
 500 505 510
 Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys Asp
 515 520 525
 Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr Pro
 530 535 540
 Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys Glu
 545 550 555 560
 Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln His
 565 570 575
 Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala Gly
 580 585 590
 Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp Thr
 595 600 605
 Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu Lys
 610 615 620
 Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro Asn
 625 630 635 640
 Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
 645

<210> 32

<211> 646

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 32

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ile Ala
 450 455 460
 Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly Arg Cys Cys
 465 470 475 480
 Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys Thr Thr Thr
 485 490 495
 Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr Leu Asp Ser
 500 505 510
 Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys Asp Thr Gly
 515 520 525
 Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr Pro Arg Arg
 530 535 540
 Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys Glu Cys Cys
 545 550 555 560
 Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln His Pro Leu

565										570					575				
Gln	Leu	Asn	Lys	Asp	Thr	Val	Cys	Lys	Pro	Cys	Leu	Ala	Gly	Tyr	Phe				
			580							585				590					
Ser	Asp	Ala	Phe	Ser	Ser	Thr	Asp	Lys	Cys	Arg	Pro	Trp	Thr	Asn	Cys				
			595				600							605					
Thr	Phe	Leu	Gly	Lys	Arg	Val	Glu	His	His	Gly	Thr	Glu	Lys	Ser	Asp				
			610				615							620					
Ala	Val	Cys	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Arg	Lys	Pro	Pro	Asn	Glu	Pro				
			625				630				635				640				
His	Val	Tyr	Leu	Pro	Gly														
						645													

<210> 33

 $\langle 211 \rangle$ 645

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 33

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

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Ala Pro
 450 455 460
 Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly Arg Cys Cys Asn
 465 470 475 480
 Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys Thr Thr Thr Ser
 485 490 495
 Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr Leu Asp Ser Trp
 500 505 510
 Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys Asp Thr Gly Lys
 515 520 525
 Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr Pro Arg Arg Cys
 530 535 540
 Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys Glu Cys Cys Arg
 545 550 555 560
 Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln His Pro Leu Gln
 565 570 575
 Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala Gly Tyr Phe Ser
 580 585 590
 Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Thr
 595 600 605
 Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu Lys Ser Asp Ala
 610 615 620
 Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro Asn Glu Pro His
 625 630 635 640
 Val Tyr Leu Pro Gly
 645

<210> 34

<211> 573

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 34

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	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	130					135					140				
Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
145					150					155				160	
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				165					170					175	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			180					185					190		
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		195					200					205			
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	210					215					220				
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
225					230					235					240

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 245 250 255
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 260 265 270
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 275 280 285
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 290 295 300
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 305 310 315 320
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 325 330 335
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 340 345 350
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 355 360 365
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Ser Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr
 385 390 395 400
 Glu His Leu Gly Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met
 405 410 415
 Ser Ser Lys Cys Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly
 420 425 430
 Pro Asp Glu Tyr Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu
 435 440 445
 His Lys Val Cys Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly
 450 455 460
 Asn Ser Thr Thr Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp
 465 470 475 480
 Ser Gln Asp Cys Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly
 485 490 495

Leu Gly Ala Gln His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys
 500 505 510

Pro Cys Leu Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys
 515 520 525

Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His
 530 535 540

His Gly Thr Glu Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala
 545 550 555 560

Arg Lys Pro Pro Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
 565 570

<210> 35

<211> 573

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 35

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

Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
 165 170 175
 Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 180 185 190
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 195 200 205
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 210 215 220
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 225 230 235 240
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 245 250 255
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 260 265 270
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 275 280 285
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 290 295 300
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 305 310 315 320
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 325 330 335
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 340 345 350
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 355 360 365
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 370 375 380
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 385 390 395 400
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 405 410 415

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys
 435 440 445

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile
 450 455 460

Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu
 465 470 475 480

Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu
 485 490 495

Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu
 500 505 510

Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn
 515 520 525

Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
 530 535 540

Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
 545 550 555 560

Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 565 570

<210> 36

<211> 651

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 36

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

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

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

Ile Gly Tyr Ile Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Asn Asn Arg Val Ser Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe

65		70		75		80									
Ser	Leu	Lys	Leu	Arg	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Ser	Asn	Ile	Leu	Lys	Tyr	Leu	His	Trp	Leu	Leu	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Val	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165					170						175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		180						185					190		
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
		195					200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
	210					215					220				
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			245						250					255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		260						265					270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	275						280					285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
	290					295					300				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			325						330					335	

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His
 465 470 475 480
 Leu Gly Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser
 485 490 495
 Lys Cys Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp
 500 505 510
 Glu Tyr Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys
 515 520 525
 Val Cys Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser
 530 535 540
 Thr Thr Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln
 545 550 555 560
 Asp Cys Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly
 565 570 575
 Ala Gln His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys
 580 585 590

Leu Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg
 595 600 605

Pro Trp Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly
 610 615 620

Thr Glu Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys
 625 630 635 640

Pro Pro Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
 645 650

<210> 37

<211> 755

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 37

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

165										170					175				
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val				
			180					185					190						
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His				
			195				200					205							
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys				
			210			215					220								
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly				
225					230					235					240				
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met				
				245					250						255				
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His				
			260					265						270					
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val				
			275				280					285							
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
			290			295					300								
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
305					310					315					320				
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
				325				330						335					
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val				
			340					345					350						
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser				
			355				360					365							
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu				
			370			375					380								
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro				
385					390					395					400				
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val				
				405					410					415					
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met				
			420					425						430					

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu
 465 470 475 480
 Leu Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu
 485 490 495
 Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln
 500 505 510
 Leu Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn
 515 520 525
 Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser
 530 535 540
 Ser Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly
 545 550 555 560
 Asn Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val
 565 570 575
 Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr
 580 585 590
 Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val
 595 600 605
 Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly
 610 615 620
 Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu
 625 630 635 640
 Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe
 645 650 655
 Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe
 660 665 670
 Tyr Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu
 675 680 685

Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr
 690 695 700

His Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu
 705 710 715 720

Thr Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys
 725 730 735

Cys Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu
 740 745 750

Glu Glu Thr
 755

<210> 38

<211> 771

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 38

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

 Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys
 20 25 30

 Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr
 35 40 45

 Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu
 50 55 60

 Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser
 65 70 75 80

 Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys
 85 90 95

 Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys
 100 105 110

 Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala
 115 120 125

 Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
 130 135 140

Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His

145		150		155		160
Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala						
		165		170		175
Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val						
		180		185		190
His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr						
		195		200		205
Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly						
		210		215		220
Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Glu Pro Lys Ser Cys						
		225		230		235
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly						
		245		250		255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met						
		260		265		270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His						
		275		280		285
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val						
		290		295		300
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr						
		305		310		315
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly						
		325		330		335
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile						
		340		345		350
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val						
		355		360		365
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser						
		370		375		380
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu						
		385		390		395
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro						
		405		410		415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Gly Ser Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu
 485 490 495
 Leu Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu
 500 505 510
 Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln
 515 520 525
 Leu Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn
 530 535 540
 Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser
 545 550 555 560
 Ser Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly
 565 570 575
 Asn Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val
 580 585 590
 Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr
 595 600 605
 Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val
 610 615 620
 Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly
 625 630 635 640
 Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu
 645 650 655
 Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe
 660 665 670

Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe
675 680 685

Tyr Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu
690 695 700

Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr
705 710 715 720

His Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu
725 730 735

Thr Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys
740 745 750

Cys Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu
755 760 765

Glu Glu Thr
770

<210> 39

<211> 787

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 39

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	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
	290					295					300				
Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
305					310					315					320
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
				325					330					335	
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			340					345					350		
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
		355					360					365			
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
	370					375					380				

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 385 390 395 400
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 405 410 415
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 420 425 430
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 435 440 445
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 450 455 460
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 465 470 475 480
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 485 490 495
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 500 505 510
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 515 520 525
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 530 535 540
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr
 545 550 555 560
 Pro Tyr Ala Pro Glu Pro Gly Ser Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr
 565 570 575
 Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His
 580 585 590
 Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys
 595 600 605
 Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu
 610 615 620
 Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys
 625 630 635 640

Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys
645 650 655

Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys
660 665 670

Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp
675 680 685

Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser
690 695 700

Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile
705 710 715 720

Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr
725 730 735

Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr
740 745 750

Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser
755 760 765

Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser
770 775 780

Thr Gly Asp
785

<210> 40

<211> 755

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 40

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

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65		70		75		80									
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asn	Val	Trp	Gly
			100					105					110		
Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165					170						175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		180						185					190		
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
	195						200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
	210					215					220				
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			245						250					255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		260						265					270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	275						280					285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
	290					295					300				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			325						330					335	

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

Gly Ser Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu
 465 470 475 480

Leu Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu
 485 490 495

Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln
 500 505 510

Leu Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn
 515 520 525

Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser
 530 535 540

Ser Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly
 545 550 555 560

Asn Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val
 565 570 575

Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr
 580 585 590

Val	Lys	Val	Asn	Ala	Pro	Tyr	Asn	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Leu	Val
		595					600					605			
Val	Asp	Pro	Val	Thr	Ser	Glu	His	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly
	610					615					620				
Tyr	Pro	Lys	Ala	Glu	Val	Ile	Trp	Thr	Ser	Ser	Asp	His	Gln	Val	Leu
625					630					635					640
Ser	Gly	Lys	Thr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ser	Lys	Arg	Glu	Glu	Lys	Leu	Phe
				645					650					655	
Asn	Val	Thr	Ser	Thr	Leu	Arg	Ile	Asn	Thr	Thr	Thr	Asn	Glu	Ile	Phe
			660					665					670		
Tyr	Cys	Thr	Phe	Arg	Arg	Leu	Asp	Pro	Glu	Glu	Asn	His	Thr	Ala	Glu
		675					680					685			
Leu	Val	Ile	Pro	Glu	Leu	Pro	Leu	Ala	His	Pro	Pro	Asn	Glu	Arg	Thr
	690					695					700				
His	Leu	Val	Ile	Leu	Gly	Ala	Ile	Leu	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Ala	Leu
705					710					715					720
Thr	Phe	Ile	Phe	Arg	Leu	Arg	Lys	Gly	Arg	Met	Met	Asp	Val	Lys	Lys
				725					730					735	
Cys	Gly	Ile	Gln	Asp	Thr	Asn	Ser	Lys	Lys	Gln	Ser	Asp	Thr	His	Leu
			740					745					750		
Glu	Glu	Thr													
		755													

<210> 41

<211> 750

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 41

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

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

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

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

50					55					60					
Lys 65	Asp	Lys	Ala	Thr	Ile 70	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser 75	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser 85	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Gly	Gly	Gly 100	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp 105	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu 110	Val
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys 120	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly 135	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly 160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly 165	Val	His	Thr	Phe	Pro 170	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser 175
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr 185	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn 200	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr 205
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp 220	Lys	Thr	His	Thr 210
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly 235	Gly	Pro	Ser	Val	Phe 240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 255
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val 270
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly 280	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr 285
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 295	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val 300
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 315	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile Phe
 450 455 460
 Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu Asn Ala Phe Thr
 465 470 475 480
 Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser Asn Met
 485 490 495
 Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu Ala Ala
 500 505 510
 Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe Val
 515 520 525
 His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg Gln Arg
 530 535 540
 Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln
 545 550 555 560
 Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys Met Ile
 565 570 575

<211> 749

<213> *Homo sapiens*

<400> 42

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

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

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

Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Glu Gly

50					55					60					
Lys 65	Ala	Lys	Leu	Thr	Ala 70	Val	Thr	Ser	Ala	Ser 75	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu 80
Leu	Ser	Ser	Leu	Thr 85	His	Glu	Asp	Ser	Ala 90	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser 95	Arg
Asp	Tyr	Gly	Tyr 100	Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp 105	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr 110	Leu	Thr
Val	Ser 115	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly 120	Pro	Ser	Val	Phe	Pro 125	Leu	Ala	Pro
Ser 130	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly 135	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly 140	Cys	Leu	Val
Lys 145	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 150	Pro	Val	Thr	Val	Ser 155	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 160
Leu	Thr	Ser	Gly	Val 165	His	Thr	Phe	Pro	Ala 170	Val	Leu	Gln	Ser	Ser 175	Gly
Leu	Tyr	Ser	Leu 180	Ser	Ser	Val	Val	Thr 185	Val	Pro	Ser	Ser	Ser 190	Leu	Gly
Thr	Gln	Thr	Tyr 195	Ile	Cys	Asn	Val 200	Asn	His	Lys	Pro	Ser 205	Asn	Thr	Lys
Val 210	Asp	Lys	Arg	Val	Glu 215	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys 220	Thr	His	Thr	Cys
Pro 225	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro 230	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly 235	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 240
Phe	Pro	Pro	Lys 245	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met 250	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 255	Glu
Val	Thr	Cys	Val 260	Val	Val	Asp	Val	Ser 265	His	Glu	Asp	Pro	Glu 270	Val	Lys
Phe	Asn 275	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val 280	Glu	Val	His	Asn	Ala 285	Lys	Thr	Lys
Pro 290	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 295	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 300	Val	Ser	Val	Leu
Thr 305	Val	Leu	His	Gln	Asp 310	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 315	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile Phe Ala
 450 455 460
 Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu Asn Ala Phe Thr Val
 465 470 475 480
 Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr
 485 490 495
 Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu Ala Ala Leu
 500 505 510
 Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe Val His
 515 520 525
 Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg Gln Arg Ala
 530 535 540
 Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln Ile
 545 550 555 560
 Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser
 565 570 575

Tyr	Gly	Gly	Ala	Asp	Tyr	Lys	Arg	Ile	Thr	Val	Lys	Val	Asn	Ala	Pro
			580					585					590		
Tyr	Asn	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Leu	Val	Val	Asp	Pro	Val	Thr	Ser
		595					600					605			
Glu	His	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr	Pro	Lys	Ala	Glu	Val
	610					615					620				
Ile	Trp	Thr	Ser	Ser	Asp	His	Gln	Val	Leu	Ser	Gly	Lys	Thr	Thr	Thr
625					630					635					640
Thr	Asn	Ser	Lys	Arg	Glu	Glu	Lys	Leu	Phe	Asn	Val	Thr	Ser	Thr	Leu
				645					650					655	
Arg	Ile	Asn	Thr	Thr	Thr	Asn	Glu	Ile	Phe	Tyr	Cys	Thr	Phe	Arg	Arg
			660					665					670		
Leu	Asp	Pro	Glu	Glu	Asn	His	Thr	Ala	Glu	Leu	Val	Ile	Pro	Glu	Leu
		675					680					685			
Pro	Leu	Ala	His	Pro	Pro	Asn	Glu	Arg	Thr	His	Leu	Val	Ile	Leu	Gly
	690					695					700				
Ala	Ile	Leu	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Ala	Leu	Thr	Phe	Ile	Phe	Arg	Leu
705					710					715					720
Arg	Lys	Gly	Arg	Met	Met	Asp	Val	Lys	Lys	Cys	Gly	Ile	Gln	Asp	Thr
				725					730					735	
Asn	Ser	Lys	Lys	Gln	Ser	Asp	Thr	His	Leu	Glu	Glu	Thr			
			740				745								

<210> 43

<211> 678

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 43

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 65	Gln	Phe	Val	His	Gly 70	Glu	Glu	Asp	Leu	Lys 75	Val	Gln	His	Ser	Ser 80
Tyr	Arg	Gln	Arg	Ala 85	Arg	Leu	Leu	Lys	Asp 90	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly 95	Asn
Ala	Ala	Leu	Gln 100	Ile	Thr	Asp	Val	Lys 105	Leu	Gln	Asp	Ala	Gly 110	Val	Tyr
Arg	Cys	Met 115	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly 120	Ala	Asp	Tyr	Lys	Arg 125	Ile	Thr	Val
Lys	Val 130	Asn	Ala	Pro	Tyr	Asn 135	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg 140	Ile	Leu	Val	Val
Asp 145	Pro	Val	Thr	Ser	Glu 150	His	Glu	Leu	Thr	Cys 155	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr 160
Pro	Lys	Ala	Glu	Val 165	Ile	Trp	Thr	Ser	Ser 170	Asp	His	Gln	Val	Leu	Ser 175
Gly	Lys	Thr	Thr 180	Thr	Thr	Asn	Ser	Lys 185	Arg	Glu	Glu	Lys	Leu 190	Phe	Asn
Val	Thr	Ser 195	Thr	Leu	Arg	Ile	Asn 200	Thr	Thr	Thr	Asn	Glu 205	Ile	Phe	Tyr
Cys	Thr 210	Phe	Arg	Arg	Leu	Asp 215	Pro	Glu	Glu	Asn	His 220	Thr	Ala	Glu	Leu
Val 225	Ile	Pro	Glu	Leu	Pro 230	Leu	Ala	His	Pro	Pro 235	Asn	Glu	Arg	Thr	His 240
Leu	Val	Ile	Leu	Gly 245	Ala	Ile	Leu	Leu	Cys 250	Leu	Gly	Val	Ala	Leu	Thr 255
Phe	Ile	Phe	Arg 260	Leu	Arg	Lys	Gly	Arg 265	Met	Met	Asp	Val	Lys 270	Lys	Cys
Gly	Ile	Gln 275	Asp	Thr	Asn	Ser	Lys 280	Lys	Gln	Ser	Asp	Thr 285	His	Leu	Glu
Glu	Thr 290	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 295	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 300	Gly	Gly	Gly	Gly
Ser 305	Thr	His	Thr	Cys 310	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala 315	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly 320

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 325 330 335
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 340 345 350
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 355 360 365
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 370 375 380
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 385 390 395 400
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 405 410 415
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 420 425 430
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 435 440 445
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 450 455 460
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 465 470 475 480
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 485 490 495
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 500 505 510
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 515 520 525
 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 530 535 540
 Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
 545 550 555 560
 His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
 565 570 575

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
 580 585 590

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
 595 600 605

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
 610 615 620

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
 625 630 635 640

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
 645 650 655

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
 660 665 670

Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 675

<210> 44

<211> 677

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 44

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

Gly Gly Gly Ser Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp
 385 390 395 400
 His Leu Leu Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val
 405 410 415
 Val Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu
 420 425 430
 Lys Gln Leu Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp
 435 440 445
 Lys Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln
 450 455 460
 His Ser Ser Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser
 465 470 475 480
 Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala
 485 490 495
 Gly Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg
 500 505 510
 Ile Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile
 515 520 525
 Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala
 530 535 540
 Glu Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln
 545 550 555 560
 Val Leu Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys
 565 570 575
 Leu Phe Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu
 580 585 590
 Ile Phe Tyr Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr
 595 600 605
 Ala Glu Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu
 610 615 620
 Arg Thr His Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val
 625 630 635 640

Ala Leu Thr Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val
645 650 655

Lys Lys Cys Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr
660 665 670

His Leu Glu Glu Thr
675

<210> 45

<211> 755

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 45

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ala Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Asp
 20 25 30
 Tyr Tyr Trp Phe Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Asn Asn Arg Val Ser Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Ser Asn Ile Leu Lys Tyr Leu His Trp Leu Leu Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180					185					190					
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
		195					200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
	210					215					220				
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
	225					230					235				240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
				245					250					255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
			260					265					270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
		275					280					285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
		290				295					300				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
	305					310					315				320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
		370				375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
	385					390					395				400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405					410					415	
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
			420					425					430		
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
			435				440					445			

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

Gly Ser Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu
 465 470 475 480

Leu Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu
 485 490 495

Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln
 500 505 510

Leu Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn
 515 520 525

Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser
 530 535 540

Ser Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly
 545 550 555 560

Asn Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val
 565 570 575

Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr
 580 585 590

Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val
 595 600 605

Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly
 610 615 620

Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu
 625 630 635 640

Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe
 645 650 655

Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe
 660 665 670

Tyr Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu
 675 680 685

Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr
 690 695 700

His Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu
 705 710 715 720

Thr Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys
 725 730 735

Cys Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu
 740 745 750

Glu Glu Thr
 755

<210> 46

<211> 687

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 46

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

165										170					175				
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr				
			180					185					190						
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu				
		195						200				205							
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys				
	210					215					220								
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser				
225					230					235					240				
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys				
				245					250					255					
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile				
			260					265					270						
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro				
		275					280					285							
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu				
	290					295					300								
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn				
305					310				315						320				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser				
				325					330					335					
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg				
			340					345					350						
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu				
		355						360				365							
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly				
	370					375					380								
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Arg	Ile				
385					390				395						400				
Phe	Ala	Val	Phe	Ile	Phe	Met	Thr	Tyr	Trp	His	Leu	Leu	Asn	Ala	Phe				
				405					410					415					
Thr	Val	Thr	Val	Pro	Lys	Asp	Leu	Tyr	Val	Val	Glu	Tyr	Gly	Ser	Asn				
			420					425					430						

Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu Ala
 435 440 445
 Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe
 450 455 460
 Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg Gln
 465 470 475 480
 Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu
 485 490 495
 Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys Met
 500 505 510
 Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val Asn
 515 520 525
 Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val
 530 535 540
 Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys Ala
 545 550 555 560
 Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys Thr
 565 570 575
 Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr Ser
 580 585 590
 Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr Phe
 595 600 605
 Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile Pro
 610 615 620
 Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val Ile
 625 630 635 640
 Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile Phe
 645 650 655
 Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile Gln
 660 665 670
 Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
 675 680 685

<210> 47

<211> 678

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 47

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	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
	290					295					300				
Ser	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
305					310					315					320
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
				325					330					335	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
			340					345					350		
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
		355					360					365			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
	370					375					380				
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
385					390					395					400
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
				405					410					415	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
			420					425					430		
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
		435					440					445			
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
	450					455					460				
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
465					470					475					480
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
				485					490					495	

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 515 520 525

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 530 535 540

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Met His Val Ala Gln Pro
 545 550 555 560

Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu
 565 570 575

Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg
 580 585 590

Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met
 595 600 605

Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser
 610 615 620

Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp
 625 630 635 640

Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr
 645 650 655

Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu
 660 665 670

Pro Cys Pro Asp Ser Asp
 675

<210> 48

<211> 656

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 48

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys
 1 5 10 15

Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp
 20 25 30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys
 35 40 45
 Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu
 50 55 60
 Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro
 65 70 75 80
 Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro
 85 90 95
 Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
 115 120 125
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 165 170 175
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 180 185 190
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 195 200 205
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 210 215 220
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 225 230 235 240
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 245 250 255
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 260 265 270
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 275 280 285
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

290	295	300
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser 305 310 315 320		
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala 325 330 335		
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 340 345 350		
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg 355 360 365		
Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu Asn Ala 370 375 380		
Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser 385 390 395 400		
Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu 405 410 415		
Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln 420 425 430		
Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg 435 440 445		
Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala 450 455 460		
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys 465 470 475 480		
Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val 485 490 495		
Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro 500 505 510		
Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys 515 520 525		
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys 530 535 540		
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr 545 550 555 560		

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
565 570 575

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
580 585 590

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val
595 600 605

Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile
610 615 620

Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile
625 630 635 640

Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
645 650 655

<210> 49

<211> 657

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 49

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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 290 295 300
 Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 305 310 315 320
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 325 330 335
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 340 345 350
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 355 360 365
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 370 375 380
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

```

385              390              395              400
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
              405              410              415
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
              420              425              430
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
              435              440              445
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
              450              455              460
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
465              470              475              480
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
              485              490              495
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
              500              505              510
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
              515              520              525
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530              535              540
Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys
545              550              555              560
Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys
              565              570              575
Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro
              580              585              590
Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala
595              600              605
Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val
610              615              620
Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys
625              630              635              640
Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys
              645              650              655

```

Ser

<210> 50

<211> 578

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 50

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Leu Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn

465 470 475 480
 Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp
 485 490 495
 Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly
 500 505 510
 Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu
 515 520 525
 Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys
 530 535 540
 Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg
 545 550 555 560
 Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys
 565 570 575
 Cys Ser

<210> 51

<211> 594

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 51

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

Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala
 115 120 125

Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
 130 135 140

Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
 145 150 155 160

Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
 165 170 175

Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
 180 185 190

His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr
 195 200 205

Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly
 210 215 220

Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270

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

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
465 470 475 480

~~Gly Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn~~
~~485 490 495~~

Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp
500 505 510

Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly
515 520 525

Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu
530 535 540

Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys
545 550 555 560

Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg
565 570 575

Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys
580 585 590

Cys Ser

<210> 52

<211> 602

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 52

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys
 1 5 10 15
 Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp
 20 25 30
 Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys
 35 40 45
 Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu
 50 55 60
 Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro
 65 70 75 80
 Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro
 85 90 95
 Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
 115 120 125
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 165 170 175
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 180 185 190
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 195 200 205
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 210 215 220
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 225 230 235 240
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 245 250 255

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 260 265 270

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 275 280 285

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 290 295 300

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 305 310 315 320

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 325 330 335

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
 355 360 365

Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr Pro Tyr Ala Pro Glu Pro Gly Ser Thr
 370 375 380

Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys Ser
 385 390 395 400

Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr Ser
 405 410 415

Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu Trp
 420 425 430

Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser Asp
 435 440 445

Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys Thr
 450 455 460

Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys Arg
 465 470 475 480

Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg
 485 490 495

Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro Gly
 500 505 510

Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His Gln
 515 520 525

Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala Val
 530 535 540

Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val His
 545 550 555 560

Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr Pro
 565 570 575

Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly Pro
 580 585 590

Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp
 595 600

<210> 53

<211> 578

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 53

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

Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	145	150	155	160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	165	170	175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	180	185	190	
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	195	200	205	
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	210	215	220	
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	225	230	235	240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	245	250	255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	260	265	270	
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	275	280	285	
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	290	295	300	
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	305	310	315	320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	325	330	335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	340	345	350	
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	355	360	365	
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	370	375	380	
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	385	390	395	400

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

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

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

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

Gly Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn
 465 470 475 480

Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp
 485 490 495

Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly
 500 505 510

Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu
 515 520 525

Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys
 530 535 540

Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg
 545 550 555 560

Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys
 565 570 575

Cys Ser

<210> 54

<211> 573

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 54

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

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

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

35					40					45					
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Thr	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
50						55					60				
Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Gly	Gly	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
		115					120					125			
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
	130					135					140				
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165					170					175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
			180					185					190		
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
		195					200					205			
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
	210					215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260					265					270		
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275					280					285			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
	290					295					300				

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Leu Asp
 450 455 460
 Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln
 465 470 475 480
 Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu
 485 490 495
 Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile
 500 505 510
 Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln
 515 520 525
 His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu
 530 535 540
 Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu
 545 550 555 560
 Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
 565 570

<211> 572

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 55

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

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

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

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

Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 65 70 75 80

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

Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

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

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205

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

210					215					220					
Pro 225	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro 230	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly 235	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro 245	Lys	Asp	Thr	Leu	Met 250	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 255	Glu
Val	Thr	Cys	Val 260	Val	Val	Asp	Val	Ser 265	His	Glu	Asp	Pro	Glu 270	Val	Lys
Phe	Asn	Trp 275	Tyr	Val	Asp	Gly	Val 280	Glu	Val	His	Asn	Ala 285	Lys	Thr	Lys
Pro	Arg 290	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 295	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 300	Val	Ser	Val	Leu
Thr 305	Val	Leu	His	Gln	Asp 310	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 315	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala 325	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 330	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335
Ala	Lys	Gly	Gln 340	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 345	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 350	Pro	Ser
Arg	Asp	Glu 355	Leu	Thr	Lys	Asn 360	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 365	Leu	Val	Lys
Gly 370	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile 375	Ala	Val	Glu	Trp	Glu 380	Ser	Asn	Gly	Gln
Pro 385	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys 390	Thr	Thr	Pro	Pro	Val 395	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 400
Ser	Phe	Phe	Leu 405	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val 410	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp 415	Gln
Gln	Gly	Asn	Val 420	Phe	Ser	Cys	Ser	Val 425	Met	His	Glu	Ala	Leu 430	His	Asn
His	Tyr	Thr	Gln 435	Lys	Ser	Leu	Ser 440	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys 445	Gly	Gly	Gly
Gly	Ser 450	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 455	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 460	Ala	Leu	Asp	Thr
Asn 465	Tyr	Cys	Phe	Ser	Ser 470	Thr	Glu	Lys	Asn	Cys 475	Cys	Val	Arg	Gln	Leu 480

Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro
485 490 495

Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp
500 505 510

Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His
515 520 525

Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu
530 535 540

Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln
545 550 555 560

Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
565 570

<210> 56

$\langle 211 \rangle$ 500

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 56

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys
1 5 10 15

Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp
20 25 30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys
35 40 45

Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu
50 55 60

Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro
65 70 75 80

Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro
85 90 95

Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
115 120 125

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

385 390 395 400
 Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys
 405 410 415
 Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro
 420 425 430
 Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg
 435 440 445
 Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys
 450 455 460
 Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr
 465 470 475 480
 Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile
 485 490 495
 Ser Thr Leu Thr
 500

<210> 57

<211> 500

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 57

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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 145 150 155 160

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 165 170 175

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 180 185 190

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 195 200 205

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 210 215 220

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

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 245 250 255

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 260 265 270

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 275 280 285

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 290 295 300

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 305 310 315 320

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 325 330 335

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 340 345 350

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 355 360 365

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 370 375 380

Gly Gly Gly Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu
 385 390 395 400

Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu
 405 410 415

Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys
 420 425 430

Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys
 435 440 445

Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro
 450 455 460

Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val
 465 470 475 480

Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser
 485 490 495

Cys Lys Cys Ser
 500

<210> 58

<211> 578

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 58

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

Cys Ala Ser Asn Ile Leu Lys Tyr Leu His Trp Leu Leu Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

~~Gly Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn~~
465 470 475 480

Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp
485 490 495

Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly
500 505 510

Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu
515 520 525

Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys
530 535 540

Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg
545 550 555 560

Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys
565 570 575

Cys Ser

<210> 59

<211> 510

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 59

Met Gly Val Leu Leu Thr Gln Arg Thr Leu Leu Ser Leu Val Leu Ala
 1 5 10 15
 Leu Leu Phe Pro Ser Met Ala Ser Met Ala Met His Val Ala Gln Pro
 20 25 30
 Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu
 35 40 45
 Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg
 50 55 60
 Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met
 65 70 75 80
 Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser
 85 90 95
 Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp
 100 105 110
 Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr
 115 120 125
 Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu
 130 135 140
 Pro Cys Pro Asp Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 145 150 155 160
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 165 170 175
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 180 185 190
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 195 200 205
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 210 215 220
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 225 230 235 240
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 245 250 255

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 260 265 270
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 275 280 285
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 290 295 300
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 305 310 315 320
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 325 330 335
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 340 345 350
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 355 360 365
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu
 385 390 395 400
 Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg
 405 410 415
 Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His
 420 425 430
 Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr
 435 440 445
 Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn
 450 455 460
 Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala
 465 470 475 480
 Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val
 485 490 495
 Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
 500 505 510

<210> 60

<211> 484

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 60

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys
1 5 10 15

Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp
20 25 30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys
35 40 45

Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu
50 55 60

Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro
65 70 75 80

Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro
85 90 95

Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
100 105 110

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
115 120 125

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
130 135 140

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
145 150 155 160

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
165 170 175

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
180 185 190

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
195 200 205

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
210 215 220

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

225 230 235 240
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 245 250 255
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 260 265 270
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 275 280 285
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 290 295 300
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 325 330 335
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 340 345 350
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val
 355 360 365
 Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala
 370 375 380
 Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala
 385 390 395 400
 Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn
 405 410 415
 Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly
 420 425 430
 Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly
 435 440 445
 Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
 450 455 460
 Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys
 465 470 475 480
 Pro Asp Ser Asp

<210> 61

<211> 651

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 61

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His
 465 470 475 480
 Leu Gly Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser

[illegible]

<210> 62

$\langle 211 \rangle$ 667

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 62

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

Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys
20 25 30

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr
35 40 45

Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu
50 55 60

Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser
 65 70 75 80

Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys
 85 90 95

Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys
 100 105 110

Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala
 115 120 125

Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
 130 135 140

Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
 145 150 155 160

Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
 165 170 175

Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
 180 185 190

His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr
 195 200 205

Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly
 210 215 220

Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270

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

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Gly Ser Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His
 485 490 495
 Leu Gly Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser
 500 505 510
 Lys Cys Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp
 515 520 525
 Glu Tyr Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys
 530 535 540
 Val Cys Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser
 545 550 555 560
 Thr Thr Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln
 565 570 575
 Asp Cys Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly

580	585	590
Ala Gln His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys		
595	600	605
Leu Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg		
610	615	620
Pro Trp Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly		
625	630	635
Thr Glu Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys		
	645	650
		655
Pro Pro Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly		
660	665	

<210> 63

<211> 675

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 63

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

Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu
 145 150 155 160
 Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
 165 170 175
 Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 180 185 190
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 195 200 205
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 210 215 220
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 225 230 235 240
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 245 250 255
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 260 265 270
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 275 280 285
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 290 295 300
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 305 310 315 320
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 325 330 335
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 340 345 350
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 355 360 365
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 370 375 380
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 385 390 395 400

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 405 410 415
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr
 435 440 445
 Pro Tyr Ala Pro Glu Pro Gly Ser Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr
 450 455 460
 Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His
 465 470 475 480
 Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys
 485 490 495
 Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu
 500 505 510
 Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys
 515 520 525
 Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys
 530 535 540
 Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys
 545 550 555 560
 Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp
 565 570 575
 Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser
 580 585 590
 Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile
 595 600 605
 Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr
 610 615 620
 Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr
 625 630 635 640
 Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser
 645 650 655
 Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser
 660 665 670
 Thr Gly Asp
 675

<210> 64

<211> 583

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 64

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

Leu	Leu	Phe	Pro	Ser	Met	Ala	Ser	Met	Ala	Met	His	Val	Ala	Gln	Pro
			20					25					30		

Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile	Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu
		35					40					45			

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

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

Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser
				85					90					95	

Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp
			100					105						110	

Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr
		115					120						125		

Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu
	130					135					140				

Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
145					150					155					160

Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
				165					170					175	

Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
			180					185					190		

Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
		195					200					205			

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 210 215 220
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 225 230 235 240
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 245 250 255
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 260 265 270
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 275 280 285
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 290 295 300
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 305 310 315 320
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 325 330 335
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 340 345 350
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 355 360 365
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile
 385 390 395 400
 Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly Arg Cys
 405 410 415
 Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys Thr Thr
 420 425 430
 Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr Leu Asp
 435 440 445
 Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys Asp Thr
 450 455 460

Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr Pro Arg
 465 470 475 480

Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys Glu Cys
 485 490 495

Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln His Pro
 500 505 510

Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala Gly Tyr
 515 520 525

Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp Thr Asn
 530 535 540

Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu Lys Ser
 545 550 555 560

Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro Asn Glu
 565 570 575

Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
 580

<210> 65

<211> 557

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 65

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

His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala
 115 120 125

Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp
 130 135 140

Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu
 145 150 155 160

Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
 165 170 175

Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 180 185 190

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 195 200 205

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 210 215 220

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 225 230 235 240

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 245 250 255

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 260 265 270

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 275 280 285

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 290 295 300

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

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 325 330 335

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 340 345 350

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 370 375 380

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 385 390 395 400

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 405 410 415

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 420 425 430

Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly
 435 440 445

Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu
 450 455 460

Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val
 465 470 475 480

Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
 485 490 495

Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile
 500 505 510

Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu
 515 520 525

Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln
 530 535 540

Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
 545 550 555

<210> 66

<211> 552

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 66

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys
 1 5 10 15

Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp
 20 25 30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys

35					40					45					
Pro	Tyr	Ile	Trp	Ser	Leu	Asp	Thr	Gln	Tyr	Ser	Lys	Val	Leu	Ala	Leu
50						55					60				
Tyr	Asn	Gln	His	Asn	Pro	Gly	Ala	Ser	Ala	Ala	Pro	Cys	Cys	Val	Pro
65					70					75					80
Gln	Ala	Leu	Glu	Pro	Leu	Pro	Ile	Val	Tyr	Tyr	Val	Gly	Arg	Lys	Pro
				85					90					95	
Lys	Val	Glu	Gln	Leu	Ser	Asn	Met	Ile	Val	Arg	Ser	Cys	Lys	Cys	Ser
			100					105					110		
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr
		115					120					125			
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
	130					135					140				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
145					150					155					160
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
				165					170					175	
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
			180					185					190		
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
		195					200						205		
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
	210					215					220				
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
225					230					235					240
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
				245					250					255	
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
			260					265					270		
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
		275					280					285			
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
	290					295					300				

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 305 310 315 320
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 325 330 335
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345 350
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 355 360 365
 Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly Arg
 370 375 380
 Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys Thr
 385 390 395 400
 Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr Leu
 405 410 415
 Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys Asp
 420 425 430
 Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr Pro
 435 440 445
 Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys Glu
 450 455 460
 Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln His
 465 470 475 480
 Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala Gly
 485 490 495
 Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp Thr
 500 505 510
 Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu Lys
 515 520 525
 Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro Asn
 530 535 540
 Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
 545 550

<210> 67

<211> 552

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 67

Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly
1 5 10 15

Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys
20 25 30

Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr
35 40 45

Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys
50 55 60

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

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

Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln
100 105 110

His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala
115 120 125

Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp
130 135 140

Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu
145 150 155 160

Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
165 170 175

Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
195 200 205

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
210 215 220

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

225		230		235		240
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		245		250		255
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		260		265		270
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		275		280		285
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		290		295		300
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		305		310		315
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		325		330		335
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		340		345		350
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		355		360		365
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		370		375		380
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		385		390		395
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		405		410		415
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		420		425		430
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe		435		440		445
Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe		450		455		460
Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His		465		470		475
Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr		485		490		495

Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala
 500 505 510

Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile
 515 520 525

Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met
 530 535 540

Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
 545 550

<210> 68

<211> 729

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 68

Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu Asn
 1 5 10 15

Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly
 20 25 30

Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp
 35 40 45

Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile
 50 55 60

Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr
 65 70 75 80

Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala
 85 90 95

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

Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys
 115 120 125

Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp
 130 135 140

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
 145 150 155 160

Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly
 165 170 175
 Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
 180 185 190
 Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
 195 200 205
 Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val
 210 215 220
 Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu
 225 230 235 240
 Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe
 245 250 255
 Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly
 260 265 270
 Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu
 275 280 285
 Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 290 295 300
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 305 310 315 320
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 325 330 335
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 340 345 350
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 355 360 365
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 370 375 380
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 385 390 395 400
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 405 410 415
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

420	425	430
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
435	440	445
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
450	455	460
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
465	470	475
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
485	490	495
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
500	505	510
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
515	520	525
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
530	535	540
Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly		
545	550	555
Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys		
565	570	575
Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr		
580	585	590
Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys		
595	600	605
Asp Thr Gly Lys Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr		
610	615	620
Pro Arg Arg Cys Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys		
625	630	635
Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln		
645	650	655
His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala		
660	665	670
Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp		
675	680	685

Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu
690 695 700

Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
705 710 715 720

Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
725

<210> 69

<211> 729

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 69

Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly
1 5 10 15

Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys
20 25 30

Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr
35 40 45

Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys
50 55 60

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

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

Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln
100 105 110

His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala
115 120 125

Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp
130 135 140

Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu
145 150 155 160

Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
165 170 175

Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 195 200 205

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 210 215 220

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 225 230 235 240

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 245 250 255

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 260 265 270

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 275 280 285

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 290 295 300

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 305 310 315 320

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 325 330 335

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 340 345 350

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 355 360 365

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 370 375 380

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 385 390 395 400

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 405 410 415

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe

435					440					445					
Met	Thr	Tyr	Trp	His	Leu	Leu	Asn	Ala	Phe	Thr	Val	Thr	Val	Pro	Lys
450					455					460					
Asp	Leu	Tyr	Val	Val	Glu	Tyr	Gly	Ser	Asn	Met	Thr	Ile	Glu	Cys	Lys
465					470					475					480
Phe	Pro	Val	Glu	Lys	Gln	Leu	Asp	Leu	Ala	Ala	Leu	Ile	Val	Tyr	Trp
				485					490					495	
Glu	Met	Glu	Asp	Lys	Asn	Ile	Ile	Gln	Phe	Val	His	Gly	Glu	Glu	Asp
			500					505					510		
Leu	Lys	Val	Gln	His	Ser	Ser	Tyr	Arg	Gln	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Lys
		515					520					525			
Asp	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Asn	Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Thr	Asp	Val	Lys
	530					535					540				
Leu	Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Tyr	Arg	Cys	Met	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Ala
545					550					555					560
Asp	Tyr	Lys	Arg	Ile	Thr	Val	Lys	Val	Asn	Ala	Pro	Tyr	Asn	Lys	Ile
				565					570					575	
Asn	Gln	Arg	Ile	Leu	Val	Val	Asp	Pro	Val	Thr	Ser	Glu	His	Glu	Leu
			580				585						590		
Thr	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr	Pro	Lys	Ala	Glu	Val	Ile	Trp	Thr	Ser
		595					600					605			
Ser	Asp	His	Gln	Val	Leu	Ser	Gly	Lys	Thr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ser	Lys
	610					615					620				
Arg	Glu	Glu	Lys	Leu	Phe	Asn	Val	Thr	Ser	Thr	Leu	Arg	Ile	Asn	Thr
625					630					635					640
Thr	Thr	Asn	Glu	Ile	Phe	Tyr	Cys	Thr	Phe	Arg	Arg	Leu	Asp	Pro	Glu
			645						650					655	
Glu	Asn	His	Thr	Ala	Glu	Leu	Val	Ile	Pro	Glu	Leu	Pro	Leu	Ala	His
			660					665					670		
Pro	Pro	Asn	Glu	Arg	Thr	His	Leu	Val	Ile	Leu	Gly	Ala	Ile	Leu	Leu
		675				680						685			
Cys	Leu	Gly	Val	Ala	Leu	Thr	Phe	Ile	Phe	Arg	Leu	Arg	Lys	Gly	Arg
	690					695					700				
Met	Met	Asp	Val	Lys	Lys	Cys	Gly	Ile	Gln	Asp	Thr	Asn	Ser	Lys	Lys
705					710					715					720
Gln	Ser	Asp	Thr	His	Leu	Glu	Glu	Thr							
					725										

<210> 70

<211> 214

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 70

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
	210				

<210> 71

<211> 214

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 71

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

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

Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Thr	Asn	Gly	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			

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

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

Glu	Asp	Ile	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn	Asn	Trp	Pro	Thr
				85					90					95	

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

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

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

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

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

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

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

Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
					210

<210> 72

<211> 213

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 72

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

Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile
			20					25					30		

His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			

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

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

Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Thr	Ser	Asn	Pro	Pro	Thr
				85					90					95	

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

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

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

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

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

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

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

Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
210				

<210> 73

<211> 214

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 73

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

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

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

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

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

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Thr	Val	Pro	Trp
				85					90					95	

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

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

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

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

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

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

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

Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
210					

<210> 74

<211> 215

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 74

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

Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Ser
			20					25					30		

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

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

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

Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro
				85					90					95	

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

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

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

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

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

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

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

Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
	210					215

<210> 75

<211> 213

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 75

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
	210			

<210> 76

<211> 210

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 76

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

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

Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			

Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				

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

Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Thr	Phe	Gly
				85					90					95	

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

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

Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln
	130					135					140				

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

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

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

Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg
		195					200					205			

Gly	Glu
	210

<210> 77

<211> 216

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 77

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

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

Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Pro	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
		35					40					45			

Ala	Asp	Ser	Glu	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				

Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Val	Glu	Ala	Gly
65					70					75					80

Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Thr	Ala	Asp	His
				85					90					95	

Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Arg	Thr	Val
			100					105					110		

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

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

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

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

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

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

Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
210						215	

<210> 78

<211> 214

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 78

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
	210				

<210> 79

<211> 567

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 79

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu

1	5	10	15
Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val	20	25	30
Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro	35	40	45
Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln	50	55	60
Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro	65	70	75
Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr	85	90	95
Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile	100	105	110
Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys	115	120	125
Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn	130	135	140
Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu	145	150	155
Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu	165	170	175
Gly Val Ala Ile Ser Val Ile Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn	180	185	190
Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys	195	200	205
Leu Met Glu Phe Ser Glu His Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg	210	215	220
Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu	225	230	235
Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala	245	250	255
Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu	260	265	270

Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
 275 280 285
 Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
 290 295 300
 Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
 305 310 315 320
 Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
 325 330 335
 Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
 340 345 350
 Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
 355 360 365
 Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
 370 375 380
 Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
 385 390 395 400
 Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
 405 410 415
 Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
 420 425 430
 Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
 435 440 445
 Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
 450 455 460
 Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
 465 470 475 480
 His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly
 485 490 495
 Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met
 500 505 510
 Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg
 515 520 525

Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu
 530 535 540

Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp
 545 550 555 560

Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
 565

<210> 80

<211> 592

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 80

Met	Gly	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Gly	Leu	Trp	Pro	Leu	His	Ile	Val	Leu	1	5	10	15
Trp	Thr	Arg	Ile	Ala	Ser	Thr	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Lys	Ser	Asp	20	25	30	
Val	Glu	Met	Glu	Ala	Gln	Lys	Asp	Glu	Ile	Ile	Cys	Pro	Ser	Cys	Asn	35	40	45	
Arg	Thr	Ala	His	Pro	Leu	Arg	His	Ile	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	50	55	60	
Asp	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	65	70	75	80
Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	85	90	95	
Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	100	105	110	
Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	115	120	125	
Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	130	135	140	
Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	145	150	155	160
Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	165	170	175	
Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp	Leu	Leu	Leu	Val	Ile	Phe	Gln	Val				

180					185					190					
Thr	Gly	Ile	Ser	Leu	Leu	Pro	Pro	Leu	Gly	Val	Ala	Ile	Ser	Val	Ile
		195					200					205			
Ile	Ile	Phe	Tyr	Cys	Tyr	Arg	Val	Asn	Arg	Gln	Gln	Lys	Leu	Ser	Ser
	210					215					220				
Thr	Trp	Glu	Thr	Gly	Lys	Thr	Arg	Lys	Leu	Met	Glu	Phe	Ser	Glu	His
	225					230					235				240
Cys	Ala	Ile	Ile	Leu	Glu	Asp	Asp	Arg	Ser	Asp	Ile	Ser	Ser	Thr	Cys
				245					250					255	
Ala	Asn	Asn	Ile	Asn	His	Asn	Thr	Glu	Leu	Leu	Pro	Ile	Glu	Leu	Asp
			260					265					270		
Thr	Leu	Val	Gly	Lys	Gly	Arg	Phe	Ala	Glu	Val	Tyr	Lys	Ala	Lys	Leu
		275					280					285			
Lys	Gln	Asn	Thr	Ser	Glu	Gln	Phe	Glu	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Ile	Phe
	290					295					300				
Pro	Tyr	Glu	Glu	Tyr	Ala	Ser	Trp	Lys	Thr	Glu	Lys	Asp	Ile	Phe	Ser
	305					310					315				320
Asp	Ile	Asn	Leu	Lys	His	Glu	Asn	Ile	Leu	Gln	Phe	Leu	Thr	Ala	Glu
			325						330					335	
Glu	Arg	Lys	Thr	Glu	Leu	Gly	Lys	Gln	Tyr	Trp	Leu	Ile	Thr	Ala	Phe
			340					345					350		
His	Ala	Lys	Gly	Asn	Leu	Gln	Glu	Tyr	Leu	Thr	Arg	His	Val	Ile	Ser
		355					360					365			
Trp	Glu	Asp	Leu	Arg	Lys	Leu	Gly	Ser	Ser	Leu	Ala	Arg	Gly	Ile	Ala
	370					375					380				
His	Leu	His	Ser	Asp	His	Thr	Pro	Cys	Gly	Arg	Pro	Lys	Met	Pro	Ile
	385					390					395				400
Val	His	Arg	Asp	Leu	Lys	Ser	Ser	Asn	Ile	Leu	Val	Lys	Asn	Asp	Leu
				405					410					415	
Thr	Cys	Cys	Leu	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Arg	Leu	Asp	Pro	Thr
			420					425					430		
Leu	Ser	Val	Asp	Asp	Leu	Ala	Asn	Ser	Gly	Gln	Val	Gly	Thr	Ala	Arg
		435					440					445			

Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser Arg Met Asn Leu Glu Asn Val
 450 455 460

Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr Ser Met Ala Leu Val Leu Trp
 465 470 475 480

Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu
 485 490 495

Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu His Pro Cys Val Glu Ser Met
 500 505 510

Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe
 515 520 525

Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu
 530 535 540

Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala
 545 550 555 560

Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser
 565 570 575

Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
 580 585 590

<210> 81

<211> 529

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 81

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
 1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
 20 25 30

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
 35 40 45

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
 50 55 60

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
 65 70 75 80

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
 85 90 95

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

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
 115 120 125

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
 130 135 140

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu
 145 150 155 160

Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu
 165 170 175

Gly Val Ala Ile Ser Val Ile Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn
 180 185 190

Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys
 195 200 205

Leu Met Glu Phe Ser Glu His Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg
 210 215 220

Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu
 225 230 235 240

Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala
 245 250 255

Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu
 260 265 270

Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
 275 280 285

Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
 290 295 300

Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
 305 310 315 320

Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
 325 330 335

Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser

340					345					350					
Ser	Leu	Ala	Arg	Gly	Ile	Ala	His	Leu	His	Ser	Asp	His	Thr	Pro	Cys
		355					360					365			
Gly	Arg	Pro	Lys	Met	Pro	Ile	Val	His	Arg	Asp	Leu	Lys	Ser	Ser	Asn
	370					375					380				
Ile	Leu	Val	Lys	Asn	Asp	Leu	Thr	Cys	Cys	Leu	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu
385					390					395					400
Ser	Leu	Arg	Leu	Asp	Pro	Thr	Leu	Ser	Val	Asp	Asp	Leu	Ala	Asn	Ser
				405					410					415	
Gly	Gln	Val	Gly	Thr	Ala	Arg	Tyr	Met	Ala	Pro	Glu	Val	Leu	Glu	Ser
			420					425					430		
Arg	Met	Asn	Leu	Glu	Asn	Val	Glu	Ser	Phe	Lys	Gln	Thr	Asp	Val	Tyr
		435					440					445			
Ser	Met	Ala	Leu	Val	Leu	Trp	Glu	Met	Thr	Ser	Arg	Cys	Asn	Ala	Val
	450					455					460				
Gly	Glu	Val	Lys	Asp	Tyr	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Ser	Lys	Val	Arg	Glu
465					470					475					480
His	Pro	Cys	Val	Glu	Ser	Met	Lys	Asp	Asn	Val	Leu	Arg	Asp	Arg	Gly
				485					490					495	
Arg	Pro	Glu	Ile	Pro	Ser	Phe	Trp	Leu	Asn	His	Gln	Gly	Ile	Gln	Met
			500					505					510		
Val	Cys	Glu	Thr	Leu	Thr	Glu	Cys	Trp	Asp	His	Asp	Pro	Glu	Ala	Arg
		515					520					525			
Leu															

<210> 82

<211> 554

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 82

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp
20 25 30

Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn
 35 40 45
 Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
 50 55 60
 Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
 65 70 75 80
 Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
 85 90 95
 Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
 100 105 110
 Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
 115 120 125
 Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
 130 135 140
 Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
 145 150 155 160
 Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
 165 170 175
 Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln Val
 180 185 190
 Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu Gly Val Ala Ile Ser Val Ile
 195 200 205
 Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys Leu Met Glu Phe Ser Glu His
 225 230 235 240
 Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys
 245 250 255
 Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp
 260 265 270
 Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu
 275 280 285

Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu Thr Val Ala Val Lys Ile Phe
 290 295 300
 Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser
 305 310 315 320
 Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu
 325 330 335
 Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe
 340 345 350
 His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr Leu Thr Arg His Val Ile Ser
 355 360 365
 Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala
 370 375 380
 His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile
 385 390 395 400
 Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu
 405 410 415
 Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr
 420 425 430
 Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg
 435 440 445
 Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser Arg Met Asn Leu Glu Asn Val
 450 455 460
 Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr Ser Met Ala Leu Val Leu Trp
 465 470 475 480
 Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu
 485 490 495
 Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu His Pro Cys Val Glu Ser Met
 500 505 510
 Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe
 515 520 525
 Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu
 530 535 540
 Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu

545

550

<210> 83

<211> 199

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 83

Met	Gly	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Gly	Leu	Trp	Pro	Leu	His	Ile	Val	Leu
1				5				10						15	

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
20 25 30

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
35 40 45

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
50 55 60

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
65 70 75 80

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
85 90 95

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

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
130 135 140

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu
145 150 155 160

Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu
165 170 175

Gly Val Ala Ile Ser Val Ile Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn
180 185 190

Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser
195

<210> 84

 $\langle 211 \rangle$ 224

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 84

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

<210> 85

<211> 166

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 85

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
 1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
 20 25 30

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
 35 40 45

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
 50 55 60

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
 65 70 75 80

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
 85 90 95

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

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
 115 120 125

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
 130 135 140

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu
 145 150 155 160

Leu Leu Val Ile Phe Gln
 165

<210> 86

<211> 191

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 86

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

<210> 87

<211> 137

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 87

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
 1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
 20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
 35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
 50 55 60

Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His
 65 70 75 80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
 85 90 95

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
 100 105 110

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
 115 120 125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 130 135

<210> 88

<211> 162

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 88

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln
 1 5 10 15

Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu
 20 25 30

Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val
 35 40 45

Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
 50 55 60

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
 65 70 75 80

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu
 85 90 95

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
 100 105 110

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
 115 120 125

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
 130 135 140

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
 145 150 155 160

Pro Asp

<210> 89

<211> 112

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 89

Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn
1 5 10 15

Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys
20 25 30

Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile
35 40 45

Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe
50 55 60

Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys
85 90 95

Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
100 105 110

<210> 90

<211> 507

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 90

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
20 25 30

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
35 40 45

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
50 55 60

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
65 70 75 80

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
85 90 95

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

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
 115 120 125

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
 130 135 140

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu
 145 150 155 160

Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu
 165 170 175

Gly Val Ala Ile Ser Val Ile Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn
 180 185 190

Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys
 195 200 205

Leu Met Glu Phe Ser Glu His Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg
 210 215 220

Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu
 225 230 235 240

Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala
 245 250 255

Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu
 260 265 270

Thr Val Ala Val Arg Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
 275 280 285

Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
 290 295 300

Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
 305 310 315 320

Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
 325 330 335

Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
 340 345 350

Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
 355 360 365

Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
 370 375 380

Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
 385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
 405 410 415

Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
 420 425 430

Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
 435 440 445

Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
 450 455 460

Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
 465 470 475 480

Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys
 485 490 495

Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
 500 505

<210> 91

<211> 550

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 91

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
 1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
 20 25 30

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
 35 40 45

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
 50 55 60

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
 65 70 75 80

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

Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
 340 345 350

Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
 355 360 365

Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
 370 375 380

Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
 385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
 405 410 415

Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
 420 425 430

Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
 435 440 445

Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
 450 455 460

Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
 465 470 475 480

His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Ala Ser Gly Ile Gln Met Val
 485 490 495

Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu
 500 505 510

Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu Asp
 515 520 525

Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp Gly
 530 535 540

Ser Leu Asn Thr Thr Lys
 545 550

<210> 92

<211> 288

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 92

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1	5	10	15
Leu Gly Trp Arg	Pro Gly Trp Phe	Leu Asp Ser Pro	Asp Arg Pro Trp
	20	25	30
Asn Pro Pro Thr	Phe Ser Pro Ala	Leu Leu Val Val	Thr Glu Gly Asp
	35	40	45
Asn Ala Thr Phe	Thr Cys Ser Phe	Ser Asn Thr Ser	Glu Ser Phe Val
	50	55	60
Leu Asn Trp Tyr	Arg Met Ser Pro	Ser Asn Gln Thr	Asp Lys Leu Ala
65	70	75	80
Ala Phe Pro Glu	Asp Arg Ser Gln	Pro Gly Gln Asp	Cys Arg Phe Arg
	85	90	95
Val Thr Gln Leu	Pro Asn Gly Arg	Asp Phe His Met	Ser Val Val Arg
	100	105	110
Ala Arg Arg Asn	Asp Ser Gly Thr	Tyr Leu Cys Gly	Ala Ile Ser Leu
	115	120	125
Ala Pro Lys Ala	Gln Ile Lys Glu	Ser Leu Arg Ala	Glu Leu Arg Val
	130	135	140
Thr Glu Arg Arg	Ala Glu Val Pro	Thr Ala His Pro	Ser Pro Ser Pro
145	150	155	160
Arg Pro Ala Gly	Gln Phe Gln Thr	Leu Val Val Gly	Val Val Gly Gly
	165	170	175
Leu Leu Gly Ser	Leu Val Leu Leu	Val Trp Val Leu	Ala Val Ile Cys
	180	185	190
Ser Arg Ala Ala	Arg Gly Thr Ile	Gly Ala Arg Arg	Thr Gly Gln Pro
	195	200	205
Leu Lys Glu Asp	Pro Ser Ala Val	Pro Val Phe Ser	Val Asp Tyr Gly
	210	215	220
Glu Leu Asp Phe	Gln Trp Arg Glu	Lys Thr Pro Glu	Pro Pro Val Pro
225	230	235	240
Cys Val Pro Glu	Gln Thr Glu Tyr	Ala Thr Ile Val	Phe Pro Ser Gly
	245	250	255
Met Gly Thr Ser	Ser Pro Ala Arg	Arg Gly Ser Ala	Asp Gly Pro Arg
	260	265	270
Ser Ala Gln Pro	Leu Arg Pro Glu	Asp Gly His Cys	Ser Trp Pro Leu
	275	280	285

<210> 93

<211> 150

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 93

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
 1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
 20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
 65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val
 145 150

<210> 94

<211> 142

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 94

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
 1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
 20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
 35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
 50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
 65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
 85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
 100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
 115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln
 130 135 140

<210> 95

<211> 616

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 95

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

Ala	Cys	Thr	Ala	Gly	Tyr	His	Trp	Ser	Gln	Asp	Cys	Glu	Cys	Cys	Arg	115	120	125
Arg	Asn	Thr	Glu	Cys	Ala	Pro	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	His	Pro	Leu	Gln	130	135	140
Leu	Asn	Lys	Asp	Thr	Val	Cys	Lys	Pro	Cys	Leu	Ala	Gly	Tyr	Phe	Ser	145	150	155
Asp	Ala	Phe	Ser	Ser	Thr	Asp	Lys	Cys	Arg	Pro	Trp	Thr	Asn	Cys	Thr	165	170	175
Phe	Leu	Gly	Lys	Arg	Val	Glu	His	His	Gly	Thr	Glu	Lys	Ser	Asp	Ala	180	185	190
Val	Cys	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Arg	Lys	Pro	Pro	Asn	Glu	Pro	His	195	200	205
Val	Tyr	Leu	Pro	Gly	Leu	Ile	Ile	Leu	Leu	Leu	Phe	Ala	Ser	Val	Ala	210	215	220
Leu	Val	Ala	Ala	Ile	Ile	Phe	Gly	Val	Cys	Tyr	Arg	Lys	Lys	Gly	Lys	225	230	235
Ala	Leu	Thr	Ala	Asn	Leu	Trp	His	Trp	Ile	Asn	Glu	Ala	Cys	Gly	Arg	245	250	255
Leu	Ser	Gly	Asp	Lys	Glu	Ser	Ser	Gly	Asp	Ser	Cys	Val	Ser	Thr	His	260	265	270
Thr	Ala	Asn	Phe	Gly	Gln	Gln	Gly	Ala	Cys	Glu	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	275	280	285
Thr	Leu	Glu	Glu	Lys	Thr	Phe	Pro	Glu	Asp	Met	Cys	Tyr	Pro	Asp	Gln	290	295	300
Gly	Gly	Val	Cys	Gln	Gly	Thr	Cys	Val	Gly	Gly	Gly	Pro	Tyr	Ala	Gln	305	310	315
Gly	Glu	Asp	Ala	Arg	Met	Leu	Ser	Leu	Val	Ser	Lys	Thr	Glu	Ile	Glu	325	330	335
Glu	Asp	Ser	Phe	Arg	Gln	Met	Pro	Thr	Glu	Asp	Glu	Tyr	Met	Asp	Arg	340	345	350
Pro	Ser	Gln	Pro	Thr	Asp	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Thr	Glu	Pro	Gly	Ser	355	360	365

Lys Ser Thr Pro Pro Phe Ser Glu Pro Leu Glu Val Gly Glu Asn Asp
 370 375 380
 Ser Leu Ser Gln Cys Phe Thr Gly Thr Gln Ser Thr Val Gly Ser Glu
 385 390 395 400
 Ser Cys Asn Cys Thr Glu Pro Leu Cys Arg Thr Asp Trp Thr Pro Met
 405 410 415
 Ser Ser Glu Asn Tyr Leu Gln Lys Glu Val Asp Ser Gly His Cys Pro
 420 425 430
 His Trp Ala Ala Ser Pro Ser Pro Asn Trp Ala Asp Val Cys Thr Gly
 435 440 445
 Cys Arg Asn Pro Pro Gly Glu Asp Cys Glu Pro Leu Val Gly Ser Pro
 450 455 460
 Lys Arg Gly Pro Leu Pro Gln Cys Ala Tyr Gly Met Gly Leu Pro Pro
 465 470 475 480
 Glu Glu Glu Ala Ser Arg Thr Glu Ala Arg Asp Gln Pro Glu Asp Gly
 485 490 495
 Ala Asp Gly Arg Leu Pro Ser Ser Ala Arg Ala Gly Ala Gly Ser Gly
 500 505 510
 Ser Ser Pro Gly Gly Gln Ser Pro Ala Ser Gly Asn Val Thr Gly Asn
 515 520 525
 Ser Asn Ser Thr Phe Ile Ser Ser Gly Gln Val Met Asn Phe Lys Gly
 530 535 540
 Asp Ile Ile Val Val Tyr Val Ser Gln Thr Ser Gln Glu Gly Ala Ala
 545 550 555 560
 Ala Ala Ala Glu Pro Met Gly Arg Pro Val Gln Glu Glu Thr Leu Ala
 565 570 575
 Arg Arg Asp Ser Phe Ala Gly Asn Gly Pro Arg Phe Pro Asp Pro Cys
 580 585 590
 Gly Gly Pro Glu Gly Leu Arg Glu Pro Glu Lys Ala Ser Arg Pro Val
 595 600 605
 Gln Glu Gln Gly Gly Ala Lys Ala
 610 615

<210> 96

<211> 185

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 96

Gln Ile Ala Pro Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly
1 5 10 15

Arg Cys Cys Asn Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys
20 25 30

Thr Thr Thr Ser Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr
35 40 45

Leu Asp Ser Trp Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys
50 55 60

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

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

Glu Cys Cys Arg Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln
100 105 110

His Pro Leu Gln Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala
115 120 125

Gly Tyr Phe Ser Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp
130 135 140

Thr Asn Cys Thr Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu
145 150 155 160

Lys Ser Asp Ala Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro
165 170 175

Asn Glu Pro His Val Tyr Leu Pro Gly
180 185

<210> 97

<211> 213

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 97

Met Ala Pro Arg Ala Arg Arg Arg Arg Pro Leu Phe Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Cys Ala Leu Leu Ala Arg Leu Gln Val Ala Leu Gln Ile Ala Pro
 20 25 30

Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly Arg Cys Cys Asn
 35 40 45

Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys Thr Thr Thr Ser
 50 55 60

Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr Leu Asp Ser Trp
 65 70 75 80

Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys Asp Thr Gly Lys
 85 90 95

Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr Pro Arg Arg Cys
 100 105 110

Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys Glu Cys Cys Arg
 115 120 125

Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln His Pro Leu Gln
 130 135 140

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

Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Thr
 165 170 175

Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu Lys Ser Asp Ala
 180 185 190

Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro Asn Glu Pro His
 195 200 205

Val Tyr Leu Pro Gly
 210

<210> 98

<211> 401

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 98

Met Asn Lys Leu Leu Cys Cys Ala Leu Val Phe Leu Asp Ile Ser Ile
 1 5 10 15
 Lys Trp Thr Thr Gln Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp
 20 25 30
 Glu Glu Thr Ser His Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr
 35 40 45
 Tyr Leu Lys Gln His Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro
 50 55 60
 Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys
 65 70 75 80
 Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu
 85 90 95
 Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys Glu Cys Lys Glu Gly Arg Tyr
 100 105 110
 Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe
 115 120 125
 Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg
 130 135 140
 Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys
 145 150 155 160
 Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys
 165 170 175
 Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr
 180 185 190
 Gln Lys Cys Gly Ile Asp Val Thr Leu Cys Glu Glu Ala Phe Phe Arg
 195 200 205
 Phe Ala Val Pro Thr Lys Phe Thr Pro Asn Trp Leu Ser Val Leu Val
 210 215 220
 Asp Asn Leu Pro Gly Thr Lys Val Asn Ala Glu Ser Val Glu Arg Ile
 225 230 235 240
 Lys Arg Gln His Ser Ser Gln Glu Gln Thr Phe Gln Leu Leu Lys Leu
 245 250 255
 Trp Lys His Gln Asn Lys Ala Gln Asp Ile Val Lys Lys Ile Ile Gln
 260 265 270
 Asp Ile Asp Leu Cys Glu Asn Ser Val Gln Arg His Ile Gly His Ala
 275 280 285

Asn Leu Thr Phe Glu Gln Leu Arg Ser Leu Met Glu Ser Leu Pro Gly
 290 295 300

Lys Lys Val Gly Ala Glu Asp Ile Glu Lys Thr Ile Lys Ala Cys Lys
 305 310 315 320

Pro Ser Asp Gln Ile Leu Lys Leu Leu Ser Leu Trp Arg Ile Lys Asn
 325 330 335

Gly Asp Gln Asp Thr Leu Lys Gly Leu Met His Ala Leu Lys His Ser
 340 345 350

Lys Thr Tyr His Phe Pro Lys Thr Val Thr Gln Ser Leu Lys Lys Thr
 355 360 365

Ile Arg Phe Leu His Ser Phe Thr Met Tyr Lys Leu Tyr Gln Lys Leu
 370 375 380

Phe Leu Glu Met Ile Gly Asn Gln Val Gln Ser Val Lys Ile Ser Cys
 385 390 395 400

Leu

<210> 99

<211> 290

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 99

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

<211> 209

<213> *Homo sapiens*

 $\langle 400 \rangle$ 100

Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp
20 25 30

Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile
35 40 45

Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr
50 55 60

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

Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg
85 90 95

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

Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp
115 120 125

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
130 135 140

Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly
145 150 155 160

Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
165 170 175

Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
180 185 190

Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val
195 200 205

Ile

<210> 101

<211> 289

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 101

Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu Asn
1 5 10 15

Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly
 20 25 30

Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp

35	40	45
Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile 50 55 60		
Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr 65 70 75 80		
Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala 85 90 95		
Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg 100 105 110		
Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys 115 120 125		
Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp 130 135 140		
Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro 145 150 155 160		
Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly 165 170 175		
Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val 180 185 190		
Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys 195 200 205		
Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val 210 215 220		
Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu 225 230 235 240		
Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe 245 250 255		
Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly 260 265 270		
Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu 275 280 285		

Thr

<210> 102

<211> 390

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 102

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

Cys Asp Ser Lys Asp Asn Thr Leu Gln Val Asp Ile Asn Gly Phe Ser
 225 230 235 240

Ser Ser Arg Arg Gly Asp Leu Ala Thr Ile His Gly Met Asn Arg Pro
 245 250 255

Phe Leu Leu Leu Met Ala Thr Pro Leu Glu Arg Ala Gln His Leu His
 260 265 270

Ser Ser Arg Gln Arg Arg Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser
 275 280 285

Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys
 290 295 300

Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn
 305 310 315 320

Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr
 325 330 335

Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala
 340 345 350

Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr
 355 360 365

Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val
 370 375 380

Arg Ser Cys Lys Cys Ser
 385 390

<210> 103

<211> 112

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 103

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys
 1 5 10 15

Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp
 20 25 30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys
 35 40 45

Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu
 50 55 60

Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro
 65 70 75 80

Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro
 85 90 95

Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
 100 105 110

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Construção sintética

<400> 104

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

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Construção sintética

<400> 105

Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	
1				5			

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Construção sintética

<400> 106

Ile	Glu	Gly	Arg	Asp	Met	Asp	
1				5			

<210> 107

<211> 4

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Construção sintética

<400> 107

Lys	Lys	Ala	Glu
1			

<210> 108

<211> 4

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Construção sintética

<400> 108

Lys Arg Val Glu

1

<210> 109

<211> 4

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Construção sintética

<400> 109

Lys Lys Val Glu

1

<210> 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Construção sintética

<400> 110

Gln Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

1

5

<210> 111

<211> 21

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Iniciador

<400> 111

ctagtgccac ctgggaattc a

21

<210> 112

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Iniciador

<400> 112

catcattagc tgatctccag ctca

24

<210> 113

<211> 38

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Construção sintética

<400> 113

catcagtgac agttacttct tcaccttcta cacagaga

38

<210> 114

<211> 1821

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 114

gagctcgagg tgcagctggt ggaatccggc ggaggactgg tgcagcctgg cggatccctg	60
agactgtctt gcgcgcctc cggttcaac atcaaggaca cctacatcca ctgggtgcga	120
caggccccctg gcaagggact ggaatgggtg gcccgatct accccaacaa cggctacacc	180
agatacgccg actccgtgaa gggccggttc accatctccg ccgacacctc caagaacacc	240
gcctacctgc agatgaactc cctgcgggccc gaggacaccg ccgtgtacta ctgctccaga	300
tggggaggcg acggcttcta cgccatggac tactggggcc agggcacccct ggtgacagtg	360
tcctctgcct ccaccaaggg cccctctgtg ttccctctgg ccccttccag caagtccaca	420
tctggcgcca ccgcgcctct gggtgcctg gtgaaagact acttccccga gcccgtagcc	480
gtgtcctgga actctgggc cctgacctc gggtgcaca ctttccagc cgtgctgcag	540
tcctccggcc tgtactccct gtccctcgtg gtgacctgc cctccagctc tctgggcacc	600
cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cctccaaca ccaagggtga caagaaggtg	660
gaacccaagt cctgcgacaa gaccacacc tgtccccctt gccctgctcc tgaactgctg	720
ggcggaccct ccgtgttctt gttccccca aagcccaag acacctgat gatctcccg	780
acccccgaag tgacctgctt ggtggtggac gtgtccacg aggacctga agtgaagttc	840
aattggtatg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggaacag	900
tacaactcca cctaccgggt ggtgtctgtg ctgacctgc tgcaccagga ctggtgaac	960
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgaaaagacc	1020
atctccaagg ccaagggcca gcctcgcgag cctcaggtgt acacactgcc ccctagccgg	1080
gaagagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaaaggctt ctaccctcc	1140
gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccc	1200
cctgtgctgg actccgacgg ctcatcttc ctgtactcca agctgacctt ggacaagtcc	1260
cggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac	1320
tacaccagga agtccctgtc cctgagccct ggaaagggcg gaggcggctc tgggtggtga	1380
ggctctggag gcggaggctc taccatccct ccacacgtgc agaaatccgt gaacaacgac	1440
atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg aagttcccc agctgtgcaa gttctgcgac	1500
gtgcggttct ctacctgca caaccagaaa tcctgcatgt ccaactgctc catcacctcc	1560
atctgcgaga agccccagga agtgtgcgtg gccgtgtggc ggaagaacga cgagaacatc	1620
accctggaaa ccgtgtgcca cgacccaag ctgccctacc acgacttcat cctggaagat	1680
gcgcctccc ccaagtgcac catgaaggaa aagaagaagc ccggcgagac attcttcatg	1740
tgcagctgct cctccgacga gtgcaacgac aacatcatct tctccgaaga gtacaacacc	1800
tccaaccccg actgaggtac c	1821

<210> 115

<211> 657

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 115

gagctcgaca tccagatgac ccagtcctcc tccagcctgt ccgcctctgt gggcgacaga	60
gtgaccatca cctgtcgggc ctctcaggac gtgaacaccg ccgtggcctg gtatcagcag	120
aagcctggca agggccccc aa gctgctgac tactccgcct ccttcctgta ctccggggtg	180
ccatcccgtg tctccggctc tagatccggc accgacttca ccctgacct ctccagcctg	240
cagcccaggg acttcgccac ctactactgc cagcagcact acaccacccc ccctaccttc	300
ggccagggca ccaagggtga aatcaagcgg accgtggcgg ctccctccgt gttcatcttc	360
ccaccctccg acgagcagct gaagtctggc accgcctccg tcgtgtgcct gctgaacaac	420
ttctaccccc gcgaggccaa ggtgcagtgg aagggtggaca acgccctgca gtccggcaac	480
tcccaggaat ccgtgaccga gcaggactcc aaggacagca cctactccct gtcctccacc	540
ctgaccctgt ccaaggccga ctacgagaag cacaagggtg acgcctgcga agtgaccac	600
cagggcctgt ccagcccctg gaccaagtcc ttcaaccggg gcgagtgcct aggtacc	657

<210> 116

<211> 1818

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 116

gagctccagg tgcagctgaa gcagtcgggc ccaggactgg tgcagccttc ccagtcctg	60
tccatcacct gtaccgtgtc cggcttctcc ctgaccaact acggcgtgca ctgggtccga	120
cagtcctcag gcaagggcct ggaatggctg ggagtgattt ggagcggcgg caacaccgac	180
tacaacaccc ccttcacctc cgggctgtcc atcaacaagg acaactccaa gtcccagggtg	240

ttctttcaaga tgaactccct gcagtcacaac gacaccgcca tctactactg cgccagagcc	300
ctgacctact atgactacga gttcgccctac tggggacagg gcaccctggt caccgtgtct	360
gcccgcctcta ccaaggggccc ctccgtgttt cccctggccc cctccagcaa gtccacatct	420
ggcggcaccg ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg	480
tcttggaact ctggcgccct gacctcggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtc	540
tccggcctgt actccctgtc ctccgtogtg accgtgccct ccagctctct gggcaccag	600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa	660
cccaagtcct gcgacaagac ccacacctgt cccccctgcc ctgcccctga actgctggga	720
ggcccttccg tgttccgtgt cccccaaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccgacc	780
cccgaagtga cctgcgtggg ggtggacgtg tcccacgagg accctgaagt gaagttcaat	840
tggtacgtgg acggcgtgga agtgacaaac gccaaagacca agcccagaga ggaacagtac	900
aactccacct accgggtggg gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc	960
aaagagtaca agtgcaaggc ctccaacaag gccctgcctg ccccatcga aaagaccatc	1020
tccaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caggtgtaca ctctgcctcc cagccgggac	1080
gagctgacca agaaccaggc gtccctgacc tgtctggcca agggcttcta cccctccgat	1140
atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag ccgagaaca actacaagac cccccccct	1200
gtgctggact ccgacggctc attcttcctg tactccaagc tgaccgtgga caagtcctgg	1260
tggcagcagg gcaacgtgtt ctccgtctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac	1320
accagaagt cctgtctctc gagccccggc aaggggcggg gcggatctgg tgggtggtggc	1380
tctggtggcg gaggtcttac catccctcca cactgtcaga aatccgtgaa caacgacatg	1440
atcgtgaccg acaacaacgg cgccgtgaag ttccccagc tgtgcaagtt ctgcgacgtg	1500
cggttctcta cctgcgacaa ccagaaatcc tgcattgtca actgctccat cacctccatc	1560
tgcgagaagc ccaggaagt gtgcgtcgcc gtctggcgga agaacgacga gaacatcacc	1620
ctggaaaccg tgtgccacga cccaagctg cctaccacg acttcatcct ggaagatgcc	1680
gcctccccc aagtcatcat gaaggaaaag aagaagcccg gcgagacttt cttcatgtgc	1740
agctgctcct ccgacgagtg caacgacaac atcatcttct ccgaagagta caacacctcc	1800
aaccccgact gaggtacc	1818

<210> 117

<211> 657

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 117

gagctcgata tectgctgac ccagtcctcc gtgatectgt ccgtgtctcc tggcgagcgg	60
gtgtccttct cctgccgggc ctcccagtc atcggcacca acatccactg gtatcagcag	120
cggaaccaacg gctccctcgc gctgctgatt aagtaagcct ccgagtctat ctccggcatc	180
ccctcccggg tctccggctc tggctccggc accgacttca ccctgtccat caactccgtg	240
gaatccgagg atatcgccga ctactactgc cagcagaaca acaactggcc caccaccttc	300
ggcgtcggca ccaagctgga actgaagcgg accgtggccg ctccctccgt gttcatcttc	360
ccaccctccg acgagcagct gaagtccggc accgcctccg tcgtgtgcct gctgaacaac	420
ttctaccccc gcgaggccaa ggtgcagtgg aaggtggaca acgcctgca gtccggcaac	480
tcccaggaat ccgtcaccga gcaggactcc aaggacagca cctactccct gtccctccacc	540
ctgaccctgt ccaaggccga ctacgagaag cacaagggtg acgcctgca agtgaccac	600
cagggcctgt ccagccccgt gaccaagtcc ttcaaccggg gcgagtgcgt aggtacc	657

<210> 118

<211> 1824

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 118

gagctccagg tgcagctgca gcagcctggc gccgagctgg tcaagcctgg cgcttccgtg	60
aagatgtcct gcaaggcctc cggctacacc ttcaccagct acaacatgca ctgggtcaag	120
cagacccccg gcagaggcct ggaatggatc ggcgccatct accccggcaa cggcgacacc	180
tcctacaacc agaagttcaa gggaaaggcc accctgaccg ccgacaagtc ctctccacc	240
gcctacatgc agctgtctc cctgacctc gaggaactcc cgtgtacta ctgcgccgg	300
tccacctact acggcggcga ctgggtactc aacgtgtggg gcgctggcac caccgtgacc	360
gtgtctgcg cctctaccaa gggccccctc gtgtttcccc tggccccctc cagcaagtc	420
acatctggcg gcaccgccgc tctgggtgc ctggtcaagg actacttccc cgagcccggtg	480
acagtgtcct ggaactctg cgcctgacc agcggcgtgc acaccttcc agcgtgctg	540
cagtctctg gcctgtactc cctgtccagc gtctgtaccg tgccctccag ctctctgggc	600
accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag	660
gccgagccca agtcctgcga caagaccac acctgtcccc cctgccctgc ccctgaactg	720
ctgggaggcc cttctgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacacct gatgatctcc	780
cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc acgaggacc tgaagtgaag	840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa	900
cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtctgtaccg tgctgcacca ggactggctg	960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgctgcccc catcgaaaag	1020
accatctcca agggcaaggg ccagccccgc gagcctcagg tgtacactct gcctcccagc	1080
cgggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tgggtcaaggg cttctacccc	1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggcagcccg agaacaacta caagaccacc	1200
ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttctgtact ccaagctgac cgtggacaag	1260
tcccggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac	1320
cactacaccc agaagtcct gtccctgagc cccggaaagg gcggaggcgg atctggtggt	1380
ggaggatcag gcggcggagg ctctaccatc cccccacacg tgcagaaatc cgtgaacaac	1440
gacatgatcg tgaccgacaa caacggcgcc gtgaagtcc ccagctgtg caagttctgc	1500
gacgtgcggt tctctacctg cgacaaccag aaatcctgca tgtccaactg ctccatcacc	1560
tccatctgcg agaagcccca ggaagtgtgc gtcgccgtct ggcggaagaa cgacgagaac	1620
atcaccttg aaaccgtgtg ccacgacccc aagctgccct accacgactt catcctggaa	1680
gatgccgcct cccccaagtg catcatgaag gaaaagaaga agcccggcga gactttcttc	1740
atgtgctctt gctcctccga cgagtgaac gacaacatca tcttctccga agagtacaac	1800
acctccaacc ccgactgagg tacc	1824

<210> 119

<211> 654

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 119

gagctccaga tcgtgctgtc ccagtcctcc gccatcctgt ctgctagccc tggcgagaaa	60
gtgacaatga cctgcggggc ctctctctcc gtgtctctaca tccactgggt ccagcagaag	120
cccggctcca gcccgaagcc ctggatctac gccacctcca acctggctc cggcgtgcca	180
gtgcggttct ctggctccgg ctccggcacc tcctactccc tgaccatctc ccgggtggaa	240
gccgaggacg ccgccacctc ctactgccag cagtggacct ccaaccccc cacccttggc	300
ggaggcacca agctggaaat caagcggacc gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca	360
ccctccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcctccgtcg tgtgcctgct gaacaacttc	420
tacccccgcg aggccaaagg gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc	480
caggaatccg tcaccgagca ggactccaag gacagcacct acagcctgtc ctccaccctg	540
accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aagggtgtacg cctgcgaagt gaccaccag	600
ggcctgtcca gccccgtgac caagtccttc aaccggggcg agtgctgagg tacc	654

<210> 120

<211> 1830

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 120

gagctcgagg tgcagctggg ggaatccggc ggaggcctgg tccagcctgg cggatccctg	60
agactgtcct gtgccgcctc cggctacacc ttcaccaact acggcatgaa ctgggtccga	120
cagggccctg gcaagggcct ggaatgggtc ggatggatca acacctacac cggcgagccc	180
acctacgccg ccgacttcaa gggcggttc accttctccc tggacacctc caagtcacc	240

gcctacctgc agatgaactc cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaaag	300
tacccccact actacggctc ctcccactgg tactteggacg tgtggggcca gggcacctcg	360
gtcacccgtgt cctccgcctc taccaagggc ccctccgtgt tccctctggc cccctccagc	420
aagtccacat ctggcggcac cgcgcctctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgag	480
cccgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgcc ctgacctccg gcgtgcacac ctttccagcc	540
gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg tcctccgtcg tgacctgcc ctccagctct	600
ctggggaccc agacctacat ctgcaacgtg aaccacaagc cctccaacac caaggtggac	660
aagaaggtgg aacccaagtc ctgcgacaag acccacacct gtccccctcg ccctgcccct	720
gaactgctgg gaggcctag cgtgttcctg tccccccaa agcccaagga caccctgatg	780
atctcccga ccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccacga ggacctgaa	840
gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga	900
gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgacctgct gcaccaggac	960
tggctgaacg gcaaagagta caagtgcag gtgtccaaca aggccctgcc tgcccccatc	1020
gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc ctccaggtgta cactctgccc	1080
cctagccggg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc	1140
tacccctccg atatcgccgt ggaatggag tccaacggcc agcccgagaa caactacaag	1200
accaccccc ctgtgctgga ctccgacggc tcattcttcc tgtactcaa gctgacctg	1260
gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg ttctctctgt ccgtgatgca cgaggccctg	1320
cacaaccact acaccagaa gtccctgtcc ctgagccag gcaaggcgcg aggcggatct	1380
ggtggtggag gatcaggcgg cggaggctct accatcccc cacacgtgca gaaatccgtg	1440
aacaacgaca tgatcgtgac cgacaacaac ggcgcctga agttccccca gctgtgcaag	1500
ttctgcgacg tgcggttctc tacctgcgac aaccagaaat cctgcatgtc caactgtcc	1560
atcacctcca tctgcgagaa gcccagga gtgtgcgtcg ccgtctggcg gaagaacgac	1620
gagaacatca ccctggaaac cgtgtgccac gacccaagc tgccctacca cgacttcac	1680
ctggaagatg ccgcctcccc caagtgcac atgaaggaaa agaagaagcc cggcgagact	1740
ttcttcatgt gcagctgtc ctccgacgag tgcaacgaca acatcatctt ctccgaagag	1800
tacaacacct ccaacccga ctgaggtacc	1830

<210> 121

<211> 657

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 121

gagctcgata	tccagatgac	ccagtcccc	tccagcctgt	ccgcctctgt	gggcgacaga	60
gtgaccatca	cctgttccgc	cagccaggac	atctccaact	acctgaactg	gtatcagcag	120
aagcccgga	aggccctaa	ggtgctgac	tacttcacct	cctccctgca	ctccggcgtg	180
ccctccagat	tctccggctc	tggtccggc	accgaactta	ccctgacct	ctccagcctg	240
cagcccgagg	acttcgccac	ctactactgc	cagcagtact	ccaccgtgcc	ctggaccttc	300
ggccagggca	ccaaggtgga	aatcaagcgg	accgtggccg	ctccctccgt	gttcactctc	360
ccaccctccg	acgagcagct	gaagtccggc	accgcctccg	tcgtgtgcct	gctgaacaac	420
ttctaccccc	gcgaggccaa	ggtgcagtgg	aaggtggaca	acgcctgca	gtccggcaac	480
tcccaggaat	ccgtcaccga	gcaggactcc	aaggacagca	cctactccct	gtcctccacc	540
ctgaccctgt	ccaaggccga	ctacgagaag	cacaaggtgt	acgcctgcga	agtgaccac	600
cagggcctgt	ccagccccgt	gaccaagtcc	ttcaaccggg	gcgagtgctg	aggtacc	657

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo uma molécula de fusão bifuncional direcionada, em que a referida molécula compreende uma porção direcionadora e uma porção imunomoduladora, em que:

(a) a porção direcionadora liga-se especificamente a um componente de uma célula tumoral, microambiente tumoral, fator de crescimento ou recetor associado a tumor, citocina ou recetor associado a tumor, linfócito T associado a tumor, ou molécula co-estimuladora ou inibidora de células T; e

(b) a porção imunomoduladora compreende uma sequência do domínio extracelular de ligação ao ligando de um recetor que se liga especificamente a um ligando que promove o desenvolvimento ou a função de células T reguladoras ou medeia a tolerância imunitária induzida por tumor, e o referido recetor é selecionado a partir do grupo que consiste em:

Recetor do fator de crescimento transformante-beta T β RI, T β RII, T β RIIb, T β RIII; Morte programada-1 (PD-1); Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK); e Recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2).

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a porção direcionadora compreende um domínio de ligação ao antigénio de uma imunoglobulina, um anticorpo, um anticorpo biespecífico ou multiespecífico, um fragmento de anticorpo, um fragmento de cadeia simples variável (scFv), um scFv bivalente ou multivalente, ou uma proteína de fusão.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a referida porção imunomoduladora é fundida com a cadeia pesada ou cadeia leve da referida porção direcionadora compreendendo um anticorpo ou uma proteína de fusão de anticorpo ou com o terminal-C ou terminal-N da referida porção direcionadora.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a referida porção direcionadora e o referido domínio extracelular de ligação ao ligando de um recetor são fundidos um com o outro através de um ligador.
5. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a porção direcionadora se liga especificamente a uma ou mais moléculas selecionadas a partir do grupo consistindo em:
 - i) Recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), HER3, Recetor de interleucina-6 (IL-6R), Recetor do fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1R), Recetor do ligando indutor de apoptose relacionado com o fator de necrose tumoral (TRAIL-R1, TRAIL-R2); Molécula de adesão de células epiteliais (EpCAM), Antigénio carcinoembrionário (CEA), Antigénio membranas específico da próstata (PSMA), Mucina 1, CS1, CD19, CD20, CD22, CD30, CD52, CD38, CD138; Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), Fator de crescimento transformante- β (TGF β), Ligando do recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANKL), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10), Interleucina-17 (IL-17), Interleucina-23 (IL-23), Fator de necrose tumoral- α (TNF- α); e

(ii) Antígeno associado a linfócitos T citotóxicos-4 (CTLA-4, CD152), 4-1BB (CD137), OX40 (CD134), CD27, CD40, GITR, Recetor de interleucina-12 (IL-12R), recetor semelhante a Toll (TLR1-10), Gene de ativação de linfócitos-3 (LAG-3), Morte Programada-1 (PD-1; CD279), ligando 1 de PD-1 (PD-L1; B7-H1), ligando 2 de PD-1 (PD-L2; B7-DC), B7-H3, B7-H4, atenuador de linfócitos B e T (BTLA; CD272), HVEM; CD4, CD25, CD3.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que a porção direcionadora é uma imunoglobulina IgG de subclasse IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4.
7. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que a porção direcionadora é um anticorpo biespecífico ou scFv que se liga a CD3.
8. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a porção imunomoduladora compreende uma ou mais sequências do domínio extracelular de T β R1I, T β R1Ib, T β R1Ic, PD-1, RANK, VEGFR1, ou VEGFR2.
9. Molécula de acordo com a reivindicação 1, em que a porção imunomoduladora compreende uma ou mais de SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 93 ou SEQ ID NO: 96.
10. Composição de acordo com a reivindicação 8, em que a porção direcionadora compreende um ou mais de:
 - (i) um anticorpo que se liga a EGFR, HER2, CTLA-4, IL-6R ou 4-1BB; ou
 - (ii) Cetuximab, Panitumumab, Necitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Trastuzumab, Pertuzumab,

Tocilizumab, Sarilumab/REGN88, BMS-663513, Ipilimumab ou Tremilimumab.

11. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a molécula compreende uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, ou SEQ ID NO: 31.
12. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a molécula compreende um anticorpo compreendendo
 - (i) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 2 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 71;
 - (ii) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 1 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 70;
 - (iii) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 5 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 74;
 - (iv) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 16 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 71;
 - (v) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 15 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 70;

(vi) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 19, e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 74;

(vii) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 28 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 71;

(viii) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 27 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 70; ou

(ix) uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada correspondendo a SEQ ID NO: 31 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve correspondendo a SEQ ID. NO: 74.

13. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a molécula compreende uma sequência de aminoácidos correspondendo a qualquer uma de SEQ ID NOS: 1-36, e 61-69.
14. Método de produção da composição de acordo com a reivindicação 1-12 através de técnicas de ADN recombinante compreendendo otimização de códons de sequências de aminoácidos das referidas moléculas, síntese e clonagem de ADNc em plasmídeos, e expressão de moléculas através de transfeção de células hospedeiras.
15. Ácido nucleico que codifica para a molécula compreendida na composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12.

16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12 para utilização em medicina para prevenir ou tratar um distúrbio neoplásico ou cancro.
17. Composição para utilização de acordo com a reivindicação 16, compreendendo ainda uma terapia anticancro.
18. Composição para utilização de acordo com a reivindicação 17, em que a terapia anticancro compreende uma molécula quimioterapêutica ou imunoterapêutica, um anticorpo, um inibidor de cinase de molécula pequena, um agente hormonal, uma vacina, radiação ionizante, radiação ultravioleta, crioablação, ablação térmica, ou ablação por radiofrequência.

1. Sequências de aminoácidos do recetor do fator de crescimento transformante beta tipo II (TGF- β -RII) ou TGF- β -RIIB ou um fragmento deste:

(i) Recetor do fator de crescimento transformante beta tipo II (TGF- β -RII) (SEQ ID NO: 79):

MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKFCDVRFST
 CONQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVVRK NDNITLLETV CHDPKLPYHD FILEDAASF
 CIMKEKKKPG ETEFMCSSES DECDNIIFS EYNTSNPDL LLVIFQVTGI SLLPPLGVAI
 SVIIIFYCYR VNRQOKLSST WETGKTRKLM EFSEHCATIL EDDRSDISST CANNINHNT
 LLPIELDTLV GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVKIFP YEEYASWKE KDIFSDINLK
 HENILQFLTA EERKTELKQ YWLITAFHAK GNMQEYLTRH VISWEDLRKL GSSLARGIAH
 LNSDHTPCGR PKMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCLCDPGL SLRLDPTLSV DDLANSQGVG
 TARYMAPEVL ESRMNLNVE SFKQTDVYSM ALVLWMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE
 HPCVESMKDN VLRDRGRPEI PSFWLNHQGI QMVCETLTC WDHPPEARLT AQCVARFSE
 LEHLDRLSGR SCSEKIPED GSLNTTK

[Itálico - Domínio extracelular do Recetor do fator de crescimento transformante beta II TGF β RII]

[Sublinhado = Região do Domínio Extracelular (ECD) de TGF β RII que se liga a TGF- β]

(ii) Recetor do fator de crescimento transformante beta tipo IIB (TGF- β -RIIB) (SEQ ID NO: 80):

MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT AHPLRHINND
 MIVTDNNGAV KFPQLCKPCD VRFSTCDNQE SCMSNCSITS ICEKPQEVY AVWKNNDENI
TLRTVCHDPK LPYHDFILED AASPKCIMKE KKEPGETFFM CSCSSDECDN NIIFSESYNT
SNPDELLLVIF QVTGISLLPP LGVAISVIII FYCYRVNRQQ KLSSTWETGK TRKLMFSEH
 CATILEDDRS DISSTCANNI NHNTPELLIE LDTLVGKGRF ARVYAKLKQ NTSEQPETVA VKI FP
 YEEYASWKE KDIFSDINLK HENILQFLTA EERKTELKQ YWLITAFHAK GNMQEYLTRH
 VISWEDLRKL GSSLARGIAH LNSDHTPCGR PKMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCLCDPGL
 SLRLDPTLSV DDLANSQGVG TARYMAPEVL ESRMNLNVE SFKQTDVYSM ALVLWMTSR
 CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE HPCVESMKDN VLRDRGRPEI PSFWLNHQGI QMVCETLTC
 WDHPPEARLT AQCVARFSE LEHLDRLSGR SCSEKIPED GSLNTTK

[Itálico - Domínio extracelular do Recetor do fator de crescimento transformante beta IIB (TGF β RIIB)]

[Sublinhado = Região do Domínio Extracelular (ECD) de TGF β RIIB que se liga a TGF- β]

2. Mutantes truncados do Recetor do Factor de crescimento Transformante beta II (TGF- β -RII) ou TGF- β -RIIB compreendendo a região do Domínio extracelular (ECD) que se liga a TGF- β

(i) TGF- β R-II (terminal AC): TGF β RII sem os últimos 38 aminoácidos do terminal C (SEQ ID NO: 81):

MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKFCDVRFST
 CONQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVVRK NDNITLLETV CHDPKLPYHD FILEDAASF
 CIMKEKKKPG ETEFMCSSES DECDNIIFS EYNTSNPDL LLVIFQVTGI SLLPPLGVAI
 SVIIIFYCYR VNRQOKLSST WETGKTRKLM EFSEHCATIL EDDRSDISST CANNINHNT
 LLPIELDTLV GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVKIFP YEEYASWKE KDIFSDINLK
 HENILQFLTA EERKTELGEQ YWLITAFHAK GNMQEYLTRH VISWEDLRKL GSSLARGIAH
 LNSDHTPCGR PKMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCLCDPGL SLRLDPTLSV DDLANSQGVG
 TARYMAPEVL ESRMNLNVE SFKQTDVYSM ALVLWMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE
 HPCVESMKDN VLRDRGRPEI PSFWLNHQGI QMVCETLTC WDHPPEARLT

Fig. 1A

TGF- β R-IIb (terminal Δ C): TGF β RIIB sem os últimos 38 aa do terminal C (SEQ ID NO: 82):

MGRGLRLGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT AHPLRHINND
 MIVTDNNGAV KFPQLCKPCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS ICEKPEQVVCV AVWRKNDENI
 TLETVCHDPK LPYHDFILED AASEKCMKE KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEYNT
 SNPDLLLVIQ QVTGISLLPP LGVAISVIII FYCYRVNRQQ KLSSTWETGK TRKLMFSEH
 CAIILEDERS DISSTCANNT NHNTLLPIS LDTLVGKGRF ABVYKAKLRQ NTSEQFETVA VKI FP
 YEEVASWETE KDIFSDINLK HENILQFLTA BERKTELGRQ YWLITAFHAK GNLQEYLTRH
 VISWEDLRKL GSSLARGIAH LMSDHTPCGR PKMPIVHREL KSSNILVKND LTCCLCDFGL
 SLRLDPTLSV DDLANGGQVG TARYMAPEVL ESEMNLNVE SPKQTDVYSM ALVLWEMTSE
 CNAVGEVRDY EPPFGSKVRE HPCVESMKDN VLRDRGRPET PSFWLNHQGI QMVCETLTEC
 WDHDPEARL

(ii) TGF- β R-II (Δ cit): TGF β RII sem o domínio cinase nem a região justamembranar (SEQ ID NO: 83):

MGRGLRLGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRFS
 CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASPK
 CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EYNTSNPD LLVIFQVTGI SLPLPLGVAI
 SVIIIFCYR VNRQKLSS

TGF- β R-IIb (Δ cit): TGF β RIIB sem o domínio cinase nem a região justamembranar (SEQ ID NO: 84):

MGRGLRLGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT AHPLRHINND
 MIVTDNNGAV KFPQLCKPCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS ICEKPEQVVCV AVWRKNDENI
 TLETVCHDPK LPYHDFILED AASEKCMKE KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEYNT
 SNPDLLLVIQ QVTGISLLPP LGVAISVIII FYCYRVNRQQ KLSS

(iii) TGF- β R-II contendo a região do terminal N incluindo o domínio extracelular (SEQ ID NO: 85):

MGRGLRLGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRFS
 CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASPK
 CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EYNTSNPD LLVIFQ

TGF- β R-IIb contendo a região do terminal N incluindo o domínio extracelular (SEQ ID NO: 86):

MGRGLRLGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT AHPLRHINND
 MIVTDNNGAV KFPQLCKPCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS ICEKPEQVVCV AVWRKNDENI
 TLETVCHDPK LPYHDFILED AASEKCMKE KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEYNT
 SNPDLLLVIQ Q

(iv) TGF- β R-II contendo o domínio extracelular que se liga a TGF- β (SEQ ID NO: 87):

TIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRFS CDNQKSCMSN CSITSICEKP
 QEVCAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS
 DECNDNIIFS EYNTSNPD

TGF- β R-IIb contendo o domínio extracelular que se liga a TGF- β (SEQ ID NO: 88):

TIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT AHPLRHINND MIVTDNNGAV KFPQLCKPCD
 VRFSTCDNQK SCMSNCSITS ICEKPEQVVCV AVWRKNDENI TLETVCHDPK LPYHDFILED
 AASEKCMKE KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEYNT SNPD

(v) TGF- β R-II contendo a região do domínio extracelular que se liga a TGF- β (SEQ ID NO: 89):

FQL CKPCDVRFS CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD
 FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EYNTSNPD

Fig. 1B

3. Mutantes deficientes em cinase, mutantes de deleção ou mutantes pontuais do Recetor do Fator de crescimento transformante beta II (TGF- β -RII) ou TGF- β -RIIB ou um fragmento deste que se liga a TGF- β

(i) Recetor do Fator de crescimento transformante beta II contendo mutações pontuais:

A sequência de aminoácidos de TGF- β R-II (K277R) contém uma mutação pontual no seu local de ligação ao ATP e é inativo como cinase (SEQ ID NO: 90):

```

MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRPST
CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWVK NDNITLSTV CHDPKLPYHD FILEDAASEK
CIMKEKRPQ ETFFMCSCSS DECNDNIIFS ESYNTSNPCL LLVIFQVTGI SLPPFLGVAI
SVIIFCYCYR VNRQQLSST WETGKTRLM EPSHCAILL EDDRSDISST CANNINHNTS
LLPIELDTLV GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVRIFF YEEYASWKE KDIFSDINLK
HENILQFLTA EERKTELGRQ YNLITAFHAK GNLQEYLTRH VISWEDLKKL GSSLARGIAH
LHSDHTPCGR FRMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCCLDFGL SLRLDPTLSV DDLANSQGVG
TARYMAPEVL ESRMNLNVE SFKQTDVYSM ALVLWEMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE
LEHLDRLSGR SCSEKIPED GSLNTTK

```

(ii) Recetor do Fator de crescimento transformante beta II contendo deleções na sequência de aminoácidos (mutantes de deleção): Recetor do Fator de crescimento transformante beta II (Δ 1)

TGF- β R-II (Δ 2) contém uma deleção do aminoácido 498 ao 508 e é inativo como cinase (SEQ ID NO: 91):

```

MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRPST
CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWVK NDNITLSTV CHDPKLPYHD FILEDAASEK
CIMKEKRPQ ETFFMCSCSS DECNDNIIFS ESYNTSNPCL LLVIFQVTGI SLPPFLGVAI
SVIIFCYCYR VNRQQLSST WETGKTRLM EPSHCAILL EDDRSDISST CANNINHNTS
LLPIELDTLV GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVKIFF YEEYASWKE KDIFSDINLK
HENILQFLTA EERKTELGRQ YNLITAFHAK GNLQEYLTRH VISWEDLKKL GSSLARGIAH
LHSDHTPCGR FRMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCCLDFGL SLRLDPTLSV DDLANSQGVG
TARYMAPEVL ESRMNLNVE SFKQTDVYSM ALVLWEMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE
HPCVSMKDA SGIQMVCETL TECWDNDPEA RLTAQCVAER FSELEHLDRL SGRSCSEKI
PEDGSLNTTK

```

4. Sequências de aminoácidos do recetor do fator de crescimento transformante beta tipo III (TGF- β -RIII) ou um fragmento deste
5. Proteínas híbridas ou de fusão contendo as sequências de aminoácidos do recetor do fator de crescimento transformante beta tipo II (TGF- β -RII) e TGF- β -RIII.
6. Proteínas híbridas ou de fusão contendo as sequências de aminoácidos do recetor do fator de crescimento transformante beta IIB (TGF- β -RIIB) e TGF- β -RIII.

Sequência ligadora utilizada em proteínas de fusão (SEQ ID NO: 104):

GGGGGGGGGGGGGGG

Fig. 1C

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-HER2/neu e Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante beta II (TGF β -RII).

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti-HER2/neu + TGF β -RII ECD (SEQ ID NO: 1):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHKVRQAPGEGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG
RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVPFLA
PSSKSTSGGTAALGCLYKDYFPEPVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
VVDVSHEDPEVKPNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCVSNKA
LPAPIEKTISKAGQPREPQYTLFPSREMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEMESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSELTVDKSRWQQNVPSCSVMHEALNHYTQKSLSLSPGK
GGGGSGGGGSGGGGS TIPPHVQK SVNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRFST
CDNQKSCMEN CSITSICEKP QEVCVAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASPK
CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EEYNTSNPD

Sequência de aminoácidos da Cadeia leve de Anti-HER2/neu (SEQ ID NO: 70):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVANYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSF
SGTDFLTISSLQPEDFATYYCQHYTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSEDSTYSLSSTLTLSKADYEKHEVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado : Região variável do anticorpo Anti-HER2

Simplex : Região constante do anticorpo Anti-HER2

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de TGF β RII

Fig. 2

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-EGFR1 e Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante beta II (TGFβ-RII).

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti-EGFR1 + TGFβ-RII ECD
(SEQ ID NO: 2):

QVQLKQSGPGLVQPESQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGRGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSR
LSINKDNSKSQVFFKMNLSQSDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAP
 SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQ
 TVICNVNHKPSNTKVDKEVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGSGGGSGGGSGGGG TIPPHVQR SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRFST
 CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWRK NDNITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASEK
 CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EBYNTSNPD

Sequência de aminoácidos da Cadeia leve de Anti-EGFR1 (SEQ ID NO: 71):

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSG
SGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNINWPTTFGAGTKLELKR
 TVAAPSVFIPPPSDEQLKSGTASV
 VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSPNRGEC

Sublinhado : Região variável do anticorpo Anti-EGFR

Simple : Região constante do anticorpo Anti-EGFR1

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de TGFβRII

Fig. 3

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti- CD20 e Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante beta II (TGFβ-RII).

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti- CD20 + TGFβ-RII ECD

(SEQ ID NO: 3):

QVQLQQPGAELVKPGASVRMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGREGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKG
KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTTVTVSAASTEKGPSVFPL
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG
 TQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 ALPAPIEKTLSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGGSGGGGSGGGGS TIPPHVQK SVMNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRPST
 CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASP
 CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EYNTSNPD

Sequência de aminoácidos da Cadeia leve de Anti- CD20 (SEQ ID NO: 72):

QIVLSQSPAILASAPGKEKVTMTCRASSSVSYIHWFCQKPGSSPKPWYATSNLASGVFVRFSGSGS
GTSYSLTISFEAEADAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPPSDEQLKSGTASVV
 CLLNFPYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADVEKHKVYACEVTHQ
 GLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado : Região variável do anticorpo Anti-CD20

Simple : Região constante do anticorpo Anti-CD20

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de TGFβRII

Fig. 4

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti- VEGF e Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante-beta II (TGFβ-RII).

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti- VEGF + TGFβ-RII ECD
(SEQ ID NO: 4):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVRQAPGKGLEWVQWINTYTGEEPTYAADFKR
RFTFSIDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGGSSHWYFDVWGQGTLLVTVSSASTKGPSVF
PLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEFVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
NKAALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
YKTTTPFVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
GGGGSGGGSGGGGS TIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKFCDVRFST
CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWRK NDNITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASP
CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EBYNTSNPD

Sequência da Cadeia leve de Anti-VEGF (SEQ ID NO: 73):

DIQMTQSPFSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado : Região variável do anticorpo Anti- VEGF

Simplex : Região constante do anticorpo Anti-VEGF

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de TGFβRII

Fig. 5

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-CTLA-4 humano e Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante beta II (TGFβ-RII).

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti-CTLA-4 + Domínio extracelular de TGFβ-RII

(SEQ ID NO: 5):

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASEFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVTF ISYDGNKRY
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAIYYCARTG WLGPFDYWGQ GTLIVTVSSAS
 TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT PPAVLQSSGL
 YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVPEKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS
 VFLEPPKPKD TIMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEXTISKA KQPREPQVY TLEPSRDELT
 KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMH EALNHHTQK SLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS **TIPPHVQK SVNNDMI**VTD
NNGAVKFPQL CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVVRK NDENTITLETV
 CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EBYNTSNPD

Cadeia leve de Anti-CTLA-4 (SEQ ID NO: 74):

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVG SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY GAFSRATGIP
DRPSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPFTFG QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP
 PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DETYSLSTL
 TLSKADYKHK KVVACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC

Sublinhado : Região variável da cadeia pesada do anticorpo Anti-CTLA-4

Simples : Região constante da cadeia pesada do anticorpo Anti-CTLA-4

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de TGFβRII

Fig. 6

Proteínas de fusão compreendendo IL-2, Fc e Domínio extracelular (ECD) do Recetor do Fator de crescimento transformante beta II (TGF β -RII) .

IL-2 + Fc + Domínio extracelular de TGF β -RII (SEQ ID NO: 6):

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPL
EEVLNLAQSKNPHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL
T GGGSGGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGSGGGGS TIPPHVQK SVNNDMIVTD
NNGAVKFPQL CKPCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCVAVWRK NDENITLETV
CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIPSEEYNTSNPD

Domínio extracelular de TGF β -RII + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 7):

TIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKPCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP
QEVCVAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS
DECNDNIIFS EYNTSNPD GGGSGGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGSGGGGS
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPL
EEVLNLAQSKNPHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL
T

Negrito: Ectodomínio de TGF β RII

Itálico: Ligador (Opcional, outras sequências ligadoras)

Simplex : Fc

Sublinhado: Fragmento de IL-2

(Nota: Pode substituir o ligador GGGSGGGSGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 com

EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir o aa sublinhado em Fc: E com D e M com L em Fc)

Fig. 7

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-CD25 e Domínio extracelular (ECD) do Recetor do Fator de crescimento transformante beta II (TGFβ-RII).

Cadeia pesada de Anti-CD25 (Dacizumab) e Domínio extracelular de TGFβ-RII
(SEQ ID NO: 8):

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT SYRMHWVRQA PGQGLEWIGY INPSTGYTEY
NQKFQDKATI TADESTNTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG GVFDYWGQGT LVTVSSASTK
GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS
LSSVVTVPSS SLGFTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF
LFPFKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN
QVSLTCLVKG FYPSDLAVEW ESNQGPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPCK GCGGSGGGGSGGGGS TIPPHVQK SVNNDMIVTD
NNGAVKFPQL CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVVRK NDNITLETV
CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EYNTISNPD

Cadeia leve de Anti-CD25 (Dacizumab) (SEQ ID NO: 75):

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCSASSSIS YMHWYQQKPG KAPKLLIYTT SNLASGVPAR
FSGSGSGTEF TLTISSLQPD DFATYYCHQR STYELTFGQG TKVEVKRTVA APSVFIFPPS
DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLT
SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSFVTKSFNR GEC

Simples: Anticorpo Anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de TGFβRII

Fig. 8A

Cadeia pesada de Anti-CD25 (Basiliximab) e Domínio extracelular de TGF β -RII

(SEQ ID NO: 9):

QLQQSGTVLA RFGASVKMSC KASGYSFTRY WMHWIKQRPG QGLEWIGAIY PGNSDTSYNQ
 KFEGKAKLTA VTSASTAYME LSSLTHEDSA VYYCSRDIYGY YFDFWQGGTT LTVSSASTKG
 PSVFPLAPSS KSTSGOTAAL GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTL PPSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPFVLDSDG SFFLYSKLT VDKSRWQQGNV
 FSCSVMEAL HNHYTQKSL LSPGK GGGGSGGGGSGGGGS TIPPHVQK SVNNDMIYTD
 NNGAVKFPQL CKPCDVRFS CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVWRK NDNITLET V
 CHDFKLPYHD FILEDAASEK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EEYNTSNFD

Cadeia leve de Anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76):

QIVSTQSPAI MSASPGEKVT MTCSASSSES YMQWYQQKPG TSPKRWIYDT SKLASGVPAR
 FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAATYYCHQR SSYTFGGGTK LEIKRTVAAP SVFIFPPSDE
 QLKSGTASVV CLLNMFYPRE AKVQWKVDNA LQSGNSQESV TEQDSKDSY SLSSTLTLSK
 ADYERKHKVYA CEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

Simple: Anticorpo Anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de TGF β RII

Fig. 8B

Proteínas de Fusão compreendendo anticorpo anti-CD4 e Domínio extracelular (ECD) do Recetor do fator de crescimento transformante beta II (TGFβ-RII)

Cadeia pesada de anti-CD4 e Domínio extracelular de TGFβ-RII (SEQ ID NO: 10):

Proteína de fusão da cadeia pesada:

QVQLQEAGPGLVQPSETLSLTCSVSGGSISGDYWFWIRQSPGKLEWIGYIYGSGGGTNYNFSLN
NRVSISIDTSKNLFSKLRSVTAADTAVYYCASNILKYLHWLLYWGQGVLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQFYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GGGGSGGGSGGGGS **TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRF**
STCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV**CVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA****SPKCIMK**
EKKKPGETTFMCSSDECNDNIIFSEYNTSNPD

Cadeia leve de anti-CD4 (SEQ ID NO: 77):

Cadeia leve:

SYELSQPRSVSVSPGQTAGFTCGGDNVGRKSVQWYQQKFPQAPVLVIYADSERPSGIPARFSGSNS
GNTATLTISGVEAGDEADYYCQVWDSTADHWVFGGGTRLTVLGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

Simple: Anticorpo Anti-CD4 (região variável - sublinhado)

Ítálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de TGFβRII

Fig. 9

Proteínas de fusão compreendendo Ectodomínio de PD-1, Fc, e Domínio extracelular (ectodomínio) do Recetor do Fator de crescimento transformante beta II (TGFβRII)

Ectodomínio de PD-1 + Fc + ectodomínio de TGFβRII (SEQ ID NO: 11):

PGWFLDSPDRFWNPPTFSPALLVYTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPPEDR
SQPGQDCRFRTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELEVTERRAEVP
TAHPSPSPRPAGQFQTLV *GGGSGGGSGGGSGGGS*
 THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK *GGGSGGGSGGGSGGGS*
 TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVW
 RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEYN
 TSNPD

Ectodomínio de TGFβRII + Fc + ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 12):

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVW
 RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEYN
 TSNPD *GGGSGGGSGGGSGGGS*
 THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK *GGGSGGGSGGGSGGGS*
PGWFLDSPDRFWNPPTFSPALLVYTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPPEDR
SQPGQDCRFRTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSTYLCGAISLAPKAQIKESLRASLRVTERRAEVP
TAHPSPSPRPAGQFQTLV

Sublinhado: Ectodomínio de PD-1

Itálico: Ligadores

Simple: Fc de IgG1

Negrito: Ectodomínio de TGFβRII

(Nota: A primeira sequência ligadora *GGGSGGGSGGGSGGGS* é opcional e pode ser substituída com *EPKSCDK* SEQ ID NO: 105 ou suprimida)

Fig. 10

Proteínas de fusão compreendendo ectodomínio do Recetor do fator de crescimento transformante beta II (TGFβ-RII), Fc e Ectodomínio do Recetor ativador do fator nuclear-κB (RANK)

Ectodomínio de TGFβRII – Fc - ectodomínio de RANK (SEQ. ID. NO: 13):

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPEVCVAVW
 RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYN
 TSNPDGGGGSGGGSGGGSGGGSTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRBEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGSGGG QI
 APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDSW NEEDKCLLHK
 VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCTAGSYHW SQDCBCCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV
 CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR FWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSELPA RKPPNEPHVY LPG

Ectodomínio de RANK – Fc - ectodomínio de TGFβRII (SEQ. ID. NO: 14):

QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDSW NEEDKCLLHK
 VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCTAGSYHW SQDCBCCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV
 CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR FWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSELPA RKPPNEPHVY LPG
 GGGSGGGSGGGSGGGSTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
 KQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
 LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSTIPPHVQKS
 VNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPEVCVAVWRKNDENITL
 ETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

Negrito: Ectodomínio de TGFβRII

Simplex: Fc de IgG1

Itálico: Ligador

Sublinhado: Ectodomínio de RANK

(o ligador opcional 1 pode ser suprimido ou substituído com outro ligador tal como

IEGRDMD (SEQ. ID. NO: 106) ou EPKSCDK (SEQ. ID. NO: 105))

Fig. 11

(i) PD-1 inteiro ou fragmento deste (SEQ ID NO: 92):

1 MQIFQAPWPFV VNAVLIQLSWR PGWFLDSPDR PWNPTTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS
 61 ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
 121 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTEPRAE VPTAHPSPPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS
 181 LVLVWVLAIV ICSRAARGTI GARETGQPLE EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REXTPEPPVP
 241 CVPEQTETAT IVFPFGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL

Itálico: Ectodomínio de PD-1

Sublinhado Itálico: domínio de ligação ao ligando

(ii) Domínio extracelular de PD-1 (ectodomínio) ou fragmento deste (SEQ ID NO: 93):

PGWFLDSPDR PWNPTTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA
 AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA
 ELRVTEPRAE VPTAHPSPPSP RPAGQFQTLV

(iii) Região de ligação ao ligando do Domínio extracelular de PD-1 (ectodomínio) ou fragmento deste

(SEQ ID NO: 94):

DSPDR PWNPTTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA
 AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA
 ELRVTEPRAE VPTAHPSPPSP RPAGQFQ

(iv). Mutante de PD-1 ou um fragmento deste que se liga ao ligando de Morte Programada-1 [PD-L1 (B7-H1) ou PD-L2 (B7-DC)]

Fig. 12

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-HER/neu e Ectodomínio de PD-1

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti-HER2/neu + Ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 15):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG
RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGPYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPFTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGT
QTYICNVMHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GGGGSGGGSGGGGS PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVTEGDNA TFTCSFSTNTS
ESFVLNWMYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFVETQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
YLCCGISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPACQFQTLV

Sequência de aminoácidos da Cadeia leve de Anti-HER2/neu (SEQ ID NO: 70):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFPFGSR
SGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTVYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável de Anti-HER2/neu

Simplex: Região constante de Anti-HER2/neu

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 13

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-EGFR1 e Ectodomínio de PD-1

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti-EGFR + Ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 16):

QVQLKQSGGGLVQPSQSLSTCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSR
LSINKDNSKSKQVFFKMNSLQSDNTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLLVTVSAASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
FPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK
GGGGSGGGGSGGGGS PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS
ESFVLNWMYR SPSNQTDKLA APPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV

Sequência de aminoácidos da Cadeia leve de Anti-EGFR (SEQ ID NO: 71):

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNCSPELLIKYASESISGIFSRFSGSG
SGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQMNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável de Anti-EGFR

Simple: Região constante de Anti-EGFR

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 14

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-CD20 e Ectodomínio de PD-1

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti-CD20 + Ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 17):

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGGRGLEWIGALYFGNGDTSYNQKFKG
KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYVGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPL
 APSEKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG
 TQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKETLMISRTPEVT
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGGSGGGGSGGGGS PGWFLDSEDR PWNPFTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS
 ESEFLNWMYR SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSFSP RPAGQFQTLV

Sequência de aminoácidos da Cadeia leve de Anti-CD20 (SEQ ID NO: 72):

QIVLSQSPAILLSAPGKVTMTCRASSSVSYIHWFOQKPGSSPKPWYATSNLASGVPRFSGSGS
GTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQTSTNPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
 CLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
 GLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável de Anti-CD20

Simple: Região constante de Anti-CD20

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 15

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-VEGF e Ectodomínio de PD-1

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti-VEGF + Ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 18):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKR
RFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVF
 PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
 LGTQTYYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGSGGGSGGGSG PGWFLDSPDR FWNPTTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS
 ESFVLNWMYR SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHFSPSP RPAGQFQTLV

Sequência da Cadeia leve de Anti-VEGF (SEQ ID NO: 73):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
 VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYERKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável de Anti-VEGF

Simple: Região constante de Anti-VEGF

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 16

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-CTLA-4 humano e Ectodomínio de PD-1

Proteína de fusão Anti-(CTLA-4 humano) (cadeia γ 1 humana)- Ectodomínio de PD-1, dissulfureto com cadeia κ humana, dímero

Sequência de aminoácidos da fusão Cadeia pesada de Anti-CTLA-4 + Ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 19):

QVQLVESGGG VVQPGKSLRL SCAASGFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVTF ISYDGNKKYY
 ADSVKGRFTI SRDNRKNTLY LQMNSLRAED TAIYYCARTG WLGPFDYWGQ GTLVTVSSAS
 TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL
 YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVKPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS
 VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH EDEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL
 KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS PGWFLDSPDR
 FWNPFITFSEA LLVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWMYR SPSNQTDKLA APFEDRSQPG
 QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE
 VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV

Cadeia leve de Anti-CTLA-4 (SEQ ID NO: 74):

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVG SSYLAWYQQK PGQAFRLLIY GAFSRATGIF
 DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGGSPWTFG QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP
 PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YFREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSTL
 TLSKADYERH KVVACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC

Sublinhado: Região variável de Anti-CTLA-4

Simple: Região constante de Anti-CTLA-4

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 17

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-CD25 e Ectodomínio de PD-1

Cadeia pesada de Anti-CD25 (Daclizumab) e Ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 20):

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTPT SYRMHWVRQA PGQGLEWIGY INPSTGYTEY
 NQKFKDKATI TADESTNTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG GVFDYWGQGT LVTVSSASTK
 GPSVFELAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS
 LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF
 LFPFKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
 VVSVLTIVLHQ DWLNGKEYKC KVSINKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN
 QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
 VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS
PGWFLDSPDRPWNPPPTFSPALLVTEGDNATFTCSFSNT
SESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQFGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRAR
RNDSGTYLCAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVFTAHPSPSPRPAGQFQTLV

Cadeia leve de Anti-CD25 (Daclizumab) (SEQ ID NO: 75):

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCSASSSIS YMHYQQKPG KAPKLLIYTT SNLASGVPAR
 FSGSGSGTEF TLTISSLQPD DFATYYCHQR STYPLTFGQG TKVEVKRTVA APSVFIFPPS
 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLT
 SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GRC

Simple: Anticorpo Anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 18A

Cadeia pesada de Anti-CD25 (Basiliximab) e ectodominio de PD-1 (SEQ ID NO: 21):

QLQQSGTVLA RPGASVKMSC KASGYSFTRY WMHWIKQRPG QGLEWIGAIY PGNSDTSYNQ
 KFEGKAKLTA VTSASTAYME LSSLTHEDSA VYYCSRDYGY YFDWGGQGT LTVSSASTKG
 PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHRKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL
 FEPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
 FSCSVMEAL HNHYTQKSLE LSPGK GGGGSGGGGSGGGGS
 PGWFLDSPDRFWNPPFTSPALLVVTEGDNATFTCSFSNT
 SESFVLNWRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRTQLPNGRDFHMSVVRAR
 RNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRARLRVTERRAEVPTAHPSFSPRPAGQFQTLV

Cadeia leve de Anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76):

QIVSTQSPAI MSASPGEKVT MTCSASSSRS YMQWYQQKPG TSPKRWIYDT SKLASGVPAR
 FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAATYYCHQR SSVTFGGGTK LEIKRTVAAP SVFIFFPSDE
 QLKSGTASVV CLLNMFYFRE AKVQWKVDNA LQSGNSQESV TEQDSKDSY SLSSSTLTLSK
 ADYEKHKVYA CEVTHQGLSS PVTKSPNREGC

Simple: Anticorpo Anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 18B

Proteínas de fusão compreendendo IL-2, Fc e ectodomínio de PD-1.

IL-2 + Fc + Ectodomínio de PD-1 (SEQ ID NO: 16):

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPL
EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL
T GGGGSGGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSEWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHTTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS
PGWFLDSPDRFWNPFTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSFSNQTDKLAAPPEDR
SQPGQDCRFRTVQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVP
TAHPSFSFRPAGQFQTLV

Ectodomínio de PD-1 + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 23):

PGWFLDSPDRFWNPFTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSFSNQTDKLAAPPEDR
SQPGQDCRFRTVQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVP
TAHPSFSFRPAGQFQTLV GGGGSGGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSEWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHTTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPL
EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL
T

Sublinhado: Fragmento de IL-2

Itálico: Ligador

Simple: Fc

Negrito: Ectodomínio de PD-1 humano

(Nota: Pode substituir o ligador opcional 1 GGGGSGGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 com
 EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir aa sublinhado em Fc: E com D e M com L)

Fig. 19

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-CD4 e Domínio extracelular de PD-1

Cadeia pesada de anti-CD4 e Domínio extracelular de PD-1 (SEQ ID NO: 24):

Proteína de fusão da cadeia pesada:

QVQLQEAGPGLVFPSETLSLTCSVSGGSISGDYWFWIRQSPGKGLEWIGYIYGSGGCTNYPSLN
NRVSISIDTSKNLFSSLKLRSVTAADTAVYYCASNILKYLHWLLYWGQGVLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEFVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TPPVLQSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GGGGSGGGSGGGG
PGWFLDSEDRPWNPPTFSPALLVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDR
SQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEV
TAHPSPSPRPAGQFQTLV

Cadeia leve de anti-CD4 (SEQ ID NO: 77):

Cadeia leve:

SYELSQPRSVSVSPGQTAGFTCGGDNVGRKSVQWYQQKPPQAPVLVIYADSERPSGIPARFSGSNS
GNTATLTISGVEAGDEADYYCQVWDSTADHWVFGGGTRLTVLGRTVAAPSVFIFPPPSDEQLKSGT
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

Simple: Anticorpo anti-CD4 (Região variável - sublinhado)

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 20

Proteínas de fusão compreendendo Ectodomínio de PD-1, Fc e Domínio extracelular (ectodomínio) do Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK):

Ectodomínio de RANK - Fc - ectodomínio de PD-1 (SEQ. ID. NO: 25):

QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDSW NEEDKCLLHK
VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCTACTAGYHW SQDCECCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV
CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG
GGGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGGS
 PGWFLDSPDRPWNPTTFSPALLVVTEDGNATFTCSFNTSESFVLNWRMSPSNQTDKLAAPPEDR
 SQPGQDCRFRTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSTYLCAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVP
 TAHPSPSPRPAGQFQTLV

Ectodomínio de PD-1 – Fc - ectodomínio de RANK (SEQ. ID. NO: 26):

PGWFLDSPDRPWNPTTFSPALLVVTEDGNATFTCSFNTSESFVLNWRMSPSNQTDKLAAPPEDR
 SQPGQDCRFRTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSTYLCAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVP
 TAHPSPSPRPAGQFQTLVGGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC
EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDSW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR
RCTACTAGYHW SQDCECCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR
PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Itálico: Ligador (opcional: pode suprimir ligador 1 ou substituir com IEGRDMD ou EPKSCDK)

Simple: Fc de IgG1

Sublinhado: Ectodomínio de RANK

Fig. 21

Porções que se ligam ao Ligando do Recetor ativador do fator nuclear- κ B (RANK)

(i) RANK inteiro (TNFRSF11A) ou fragmento deste (SEQ. ID. NO. 95):

```

1  MAPRRRRRRP LFALLLLCAL LARLQVALQI APPCTSERHY EHLGRCCNKC EPQKYMSSKC
61  TTTSDSVCLF CGPDEYLDSEW NEEDECLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTFR RCTACTAGYHW
121 SQDCECCERN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTPLGE
181 RVEHHGTEKS DAVCSSSLFA RKPENEPHYV LPGLIILLLF ASVALVAIT FGVCYRKEGK
241 ALTANLWHWI NEACGRLSGD KESSESQCVS THTANFGQCG ACESVLLLT LREKTFPDMC
301 YPDQGGVCGG TCVGGGPFYAQ GEDARMLSLV SETEIREDSF RQMFTEDEYM DRFSQPTDQL
361 LFLYEPGSKS TFFPSEPLEV GENDELSDCF TGTQSTVGSE SCNCTEFPCR TDWTPMSEEN
421 YLQKEVDSGH CENWAASPEP NWADVCTGCR NPPGEDCEPL VGSFPRGSLP QCAYOMGLPP
481 EERASRTSAR DQPEDGADGR LPSARAGAG SGSSPGGQSF ASGNVTGNEN STFISSQVM
541 NYKGDIIIVVY VSQTSQEGAA AAAPMGRFV QETLAREDS FAGNSFRFPD FCGQFDELRE
601 PEKASRPVQE QGGAKA

```

Negrito: Domínio extracelular de RANK (domínio de ligação ao ligando de RANK)

(ii) Domínio extracelular de RANK (ectodomínio) ou fragmento deste (SEQ. ID. NO. 96):

```

QT APPCTSERHY EHLGRCCNKC EPQKYMSSKC TTTSDSVCLF CGPDEYLDSEW NEEDECLLHK VCDTGKALVA
VVAGNSTTFR RCTACTAGYHW SQDCECCERN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR
PWTNCTPLGE RVEHHGTEKS DAVCSSSLFA RKPENEPHYV LPG

```

(iii) Sequências peptídicas em domínios de ligação a RANKL de RANK ou péptidos contendo resíduos de ligação a RANKL chave de RANK (SEQ. ID. NO. 97):

```

1  MAPRRRRRRP LFALLLLCAL LARLQVALQI APPCTSERHY EHLGRCCNKC EPQKYMSSKC
61  TTTSDSVCLF CGPDEYLDSEW NEEDECLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTFR RCTACTAGYHW
121 SQDCECCERN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTPLGE
181 RVEHHGTEKS DAVCSSSLFA RKPENEPHYV LPG

```

Negrito: Domínio extracelular de RANK (domínio de ligação ao ligando de RANK)

Sequências peptídicas de RANK (Sublinhado) e resíduos (Itálico) envolvidos na ligação a RANKL.

(iv) Mutante de RANK ou um fragmento deste que se liga ao Ligando (RANKL) do Recetor ativador do fator nuclear- κ B (RANK):

(v) Osteoprotegerina inteira (OPG, TNFRSF11B) ou fragmento desta (SEQ. ID. NO. 98):

```

1  MNKLLCCALV FLDISIKWT QETFFPKYLH YDEETSHQLL CDECFPGTYL KQCTAKNET
61  VCAPCPDHYY TDSWNTSDEC LYCSFVCKEL QYVQECNRT HNRVCECKEG RYLEIRYCLK
121 HRSCFPFGFY VQAGTFRNT VCKPCDGF SNETSSKAPC RKHTNCVPE LLLTQGNAT
181 HDNICSGNSE STQKGGIDVT LCREAFKFA VPTNPTFWL SVLVNLPQT KVNAKSVRI
241 KRONSSQEQT PQLLRINXHQ NKAQDIVKII IQDIDLCENS VQRNTOHANL TFSCLRSLME
301 SLPGKRVGAE DIEKTIRACK PSDQILKLLS LWRIKNGDQD TLKGLMHALK HSKTYHPFET
361 VTQSLRKTIK PLRSTMYRL YQELPLEMIG NGVQSVKISC L

```

Negrito: Domínio de ligação ao ligando de RANK

Fig. 22

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-HER2/neu e Domínio extracelular (ECD) do Recetor ativador do fator nuclear- κ B (RANK)

Sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de Anti-HER2/neu + RANK ECD (SEQ. ID. NO: 27)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAFGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISA
DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVTFPLAPSSKSTSGGTAA
 LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 KVEPKSCDKTHTCTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQFENNYKTTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCSVMH
 EALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC
 TTTSDSVCLP CGPDREYLDW NREDECLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCACTAGYHW
 SQDCECCERN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR FWINCTFLGE
 RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPENEPHVY LPG

Sequência de aminoácidos da cadeia leve de Anti-HER2/neu (SEQ. ID. NO: 70):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAVAWYQQKFGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDF
LTISSLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPSPDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
 KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo Anti-HER2

Simplex: Região constante do anticorpo Anti-HER2

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

Fig. 23

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-EGFR1 e Domínio extracelular (ECD) do Recetor ativador do fator nuclear κ B (RANK).

Sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de Anti-EGFR1 + RANK ECD (SEQ. ID. NO: 28)

QVQLKQSGPGLVQPSSQLSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKD
NSKSOVFFKMNLSQNDTAIYYCARALTYDYERAYWGQCTLVTVSAASTRGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAL
 GCLVKDYFPPSPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
 VEPKSCDKTHTCPPECFAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDEL
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVENESENGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK *GGGGGGGGGGGGGG* **QI** **APPCTSEKHY** **EHLGRCCNKC** **EPGKYMSSKC**
 TTTSDSVCLP CGPDEYLDW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTFR RCTACTAGYHW
 SQDCBCCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDECR PWTNCTFLGK
 RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Sequência de aminoácidos da cadeia leve de Anti-EGFR1 (SEQ. ID. NO: 71)

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFT
LSINSVESEDIADYYCCQMNWPTTFGAGTKLELKRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
 KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo Anti-EGFR

Simplex: Região constante do anticorpo Anti-EGFR

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

Fig. 24

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-CD20 e Domínio extracelular (ECD) de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK).

Sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de Anti-CD20 + RANK ECD (SEQ. ID. NO: 29):

QVQLQQPGAEIVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGEGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTA
DKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
 KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
 HNAKTKPRERQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYECKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCEVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK *CCCCSGGGSGGGGGS* **QI** APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EFGKYMSSKC
 TTTSDSVCLP CGPDEYLDGW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCACTAGYHW
 SQDCECCRRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK
 RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKEPNREPHVY LFG

Sequência de aminoácidos de cadeia leve de Anti-CD20 (SEQ. ID. NO: 72):

QIVLSQSPAILLSASPGKVTMTCRASSSVSYIHWPQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTSYSL
TISRVEAEDAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
 VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPFVKTSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo Anti-CD20

Simplex: Região constante do anticorpo Anti-CD20

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

Fig. 25

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-VEGF e Domínio extracelular (ECD) de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK).

Sequência de aminoácidos da fusão cadeia pesada de Anti-VEGF + RANK ECD (SEQ. ID. NO: 30):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVROAPGKGLEWVGWINTYTGEPTAADE
KRRFTESLDTSKSTAVLOMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWFYFDVWGQGLTVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
 SSSLTGTQYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDQVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGSGGGSGGGSGGGS **QI** APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP
 CGPDEYLDGW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RACTAGYHW SQDCECCRRN
 TECAPGLGAQ **HPLQLNKDTV** CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS
 DAVCSSSLPA RKFENEPHVY LPG

Sequência de cadeia leve de Anti-VEGF (SEQ. ID. NO: 73):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCASQDISNYLNWYQOKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSG
TDETLTISSLOPEDEATYYCOQYSTVPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
 NNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
 SSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo Anti-VEGF

Simple: Região constante do anticorpo Anti-VEGF

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

Fig. 26

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo Anti-CTLA-4 humano e Domínio extracelular (ECD) de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK).

Sequência da fusão cadeia pesada de Anti-CTLA-4 + RANK ECD (SEQ. ID. NO: 31):

QVQLVESGGG VVQFGRSLRL SCAASGFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVTF ISYDGNKYY
 ADSVKGRTII SRDNSKNTLY LQMSLRAED TAIYVCARTG WLGPFDYWGQ GTLVTVSSAS
 TKGPSVEPLA PSEKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL
 YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVPEKS CDKTHTCPPC PAPBLGSPS
 VFLPPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNART KPREEQYNST
 YRVVSVLTVL HQDNLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT
 KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTFPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGG QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC
 EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP OGPDEYLDW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTFR
 RCAC TAGYHW SQDCECCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR
 PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Cadeia leve de Anti-CTLA-4 (SEQ. ID. NO: 74):

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVG SSYLAWYQOK PGQAPRLLIY GAFSRATGIF
 DRFSQSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYQSSPWTFG QGTKEIKRT VAAPSVFIFP
 PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSCNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL
 TLKADYEEKH KVVACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo Anti-CTLA-4

Simplex: Região constante do anticorpo Anti-CTLA-4

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

Fig. 27

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-CD25 e Domínio extracelular (ECD) do Recetor ativador do fator nuclear- κ B (RANK).

Anti-CD25 e ectodomínio de RANK - Cadeia pesada (SEQ. ID. NO: 32):

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT SYRMHWVRQA PGQGLEWIGY INPSTGYTEY
 NQKFKDKATI TADESTNTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG GVFDYWCQGT LVTVSSASTK
 GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LQCLVKDYFP EFVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS
 LSSVVTVPSS SLGTQTYTQN VMHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHICPPCPA PELLGGPSVF
 LFPRKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN
 QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQQPENNY KTTFPVLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
 VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC
 EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDGW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR
 RCACTAGYHW SQDCECCRRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR
 PWTNCTPLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNRPVY LPG

Anti-CD25 - Cadeia leve (SEQ. ID. NO. 75):

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCSASSSIS YMHWYQKPG KAPKLLIYTT SNLASGVPAR
 FSGSGSGTEF TLTISLQPD DFATYYCHQR STYPLTFGQG TKVEVKRTVA APSVFIFPPS
 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLT
 SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSFVTKSFNR GEC

Simples: Anticorpo Anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

Fig. 28A

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-CD25 e Domínio extracelular (ECD) do Recetor ativador do fator nuclear- κ B (RANK).

Anti-CD25 e ectodomínio de RANK - Cadeia pesada (SEQ. ID. NO: 33):

QLQQSGTVLA RPGASVKMSC KASQYSFTRY NMHWIKQRPQ QGLEWIGAIY PGMSDTSYNQ
 KFEGKAKLTA VTSASTAYME LSSLTHEDSA VYYCSRDIYGY YDFWQOQTT LTVSSASTKG
 PSVFELAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL
 FPFKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALEAPI EKTISKARGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPFVLDSDG SFFLYSKITV DKSRWQQGNV
 FSCSVMEAL MNHYTQKSL SLP GK GGGGSGGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY EHLGROCNC
 EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLD SW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR
 RCTACTAGYHW SQDCECCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCK
 PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Anti-CD25 - Cadeia leve (SEQ. ID. NO: 76):

QIVSTQSPAI MSASPGEKVT MTCSASSSR S YMQWYQQKPG TSEKRWIYDT SKLASGVPAR
 FSGSGSGTSY SLTISSMEAR DAATYYCHQR SSYTFGGGTK LEIKRTVAAP SVFLFPPSDE
 QLKSGTASVV CLLNFPYPRE AKVQWKVDNA LQSGNSQESV TEQDSKDSTY SLSSITLTLSK
 ADYEEKHKVYA CEVTHQQLSS PVTKSPNRGEC

Simple: Anticorpo Anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

Fig. 28B

Proteínas de fusão compreendendo IL-2, Fc, e Domínio extracelular (ECD) de Recetor ativador de fator nuclear- κ B (RANK)

IL2 – Fc – RANK ECD (SEQ. ID. NO: 34):

AFTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNL
AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELEKSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSG
GGGSTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAETK
PRREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLSDDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGSGS QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC
TTTSDSVCLP CGPDEYLDW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCACTAGYHW
SQDCECCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDCKR PWTNCTFLGK
RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

RANK ECD – Fc – IL-2 (SEQ. ID. NO: 35):

QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDW NEEDKCLLHK
VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCACTAGYHW SQDCECCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV
CKPCLAGYFS DAFSSTDCKR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG
GGGGSGGGSGGGSGSTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAETKPRREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLSDDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGAFTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN
PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELEKSETTFMC
EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

Negrito: Ectodomínio de RANK

Itálico: Ligador (Opcional; qualquer sequência ligadora)

Simple: Fc

Sublinhado: Fragmento de IL2 que se liga a CD25 (IL-2R α)

(Pode substituir o ligador 1 com EPKSCDK ou IEGEDMD)

(Pode substituir aa sublinhado em Fc: E com D e M com L)

Fig. 29

Proteína de fusão compreendendo anticorpo anti-CD4 e Domínio extracelular (ECD) de Receptor ativador de fator nuclear- κ B (RANK)

Cadeia pesada de Anti-CD4 e Domínio extracelular de RANK (SEQ ID NO: 36):

Proteína de fusão da cadeia pesada:

QVQLQEAGPCLVKPSETLSLTCSVSGGSISGDYWFWRQSPGKGLEWIGYIYGSGGGTNYNPSLN
NRVSIISIDTSKNLFSILKLRSVTAADTAVYYCASNILKYLHWLLYWGQGVLTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVFVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TPPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNYHTQKSLSLSPGE
 GGGGSGGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLE
 CGPDEYLD SW NEEDKLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTTER RACTAGYHW SQDCECCRN
 TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSDCKR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS
 DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Cadeia leve de Anti-CD4 (SEQ ID NO: 77):

Cadeia leve:

SYELSQPRSVSVSPGQTAGFTCGGDNVGRKSVQWYQQKPPQAPVLVIYADSERPSGIFARFSGENS
GNTATLTISGVEAGDEADYYCQVWDSTADHWVFGGGTRLTVLGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSKADYERHKVYACEV
 THQGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo Anti-CD4

Simplex: Região constante do anticorpo Anti-CD4

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de PD-1

Fig. 30

- (i) Proteína do ligando 1 de PD-1 humano inteira (B7-H1; PDCD1L1; PDL1; CD274) ou um fragmento desta (SEQ ID NO: 99):

MRIFAVFIFM TYWHLLNAFT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME
 DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG
 ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT
 TTNSKREEKL FNVSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEIVIPSLP LAHPNERTH
 LVILGAILLC LGVALTFIFR LRRGRMMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET

- (ii) Domínio de ligação extracelular de PD-L1 (ectodomínio) ou fragmento deste (SEQ ID NO: 100):

AFT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG
 EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV
 NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL
 FNVSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEIVI

- (iii) Ligando 2 de PD-1 humano [PD-L2 (B7-DC)] ou um fragmento deste.

- (iv). Mutante de Ligando de Morte Programada-1 [PD-L1 (B7-H1) ou PD-L2 (B7-DC)] ou um fragmento deste que se liga a Morte Programada-1 (PD-1).

Sequência utilizada em proteínas de fusão (SEQ ID NO: 101):

RIFAVFIFM TYWHLLNAFT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME
 DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG
 ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT
 TTNSKREEKL FNVSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEIVIPSLP LAHPNERTH
 LVILGAILLC LGVALTFIFR LRRGRMMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET

Negrito: Domínio extracelular de PD-L1 (ectodomínio)

Sublinhado Negrito: Domínio de Ligação ao Ligando

Fig. 31

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-fator de necrose tumoral (TNF α) e ligando 1 de PD-1 ou ligando 2 de PD-1

Cadeia pesada de Anti-TNF α + PD-L1 (SEQ ID NO: 37):

EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEG
RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCALVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVD**KKAE**PKSCDKHTHTCPPECPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
GGCGSGGGSGGGGS
RIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNIIQF
VHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAP
YNKINQRIILVDPVTSEHELTCQAEQYKAEVIWTSDDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRI
NTTNEIFYCTFRRLDPENHTAELVPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGR
MMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET

Cadeia leve de Anti-TNF α (SEQ ID NO: 78):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIIRNYLAWYQQLPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSSGSG
SGTDFTLTITSSLPEDVATYYCQRYNRPYTFCQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo anti-TNF α

Simple: Região constante do anticorpo anti-TNF α

Itálico: Ligador

Negrito: Ligando 1 de PD-1 humano (PD-L1)

(Nota: A região Fc **KKAE** SEQ ID NO: 106 pode ser substituída com **KRVE**

SEQ ID NO: 107 ou **KKVE** SEQ ID NO: 108)

Fig. 32

Fig. 33

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-CD20 e Ligando 1 de PD-1 (PD-L1).

Sequência de Cadeia pesada de Anti-CD20 + PD-L1 (SEQ ID NO: 40):

QVQLQQPGAELVKPGASVIMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKG
KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTTVTVSAASTKGPSVFP
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGGSGGGGSGGGGS
 RIFAVFIFMTYWHLNNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNIIQF
 VHGEEDLKVQHSSYRQARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAF
 YNKINQRILVVDFTSEHELTCAEGYPKAEVIWTSDDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRI
 NTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIFELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGR
 MMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET

Sequência de Cadeia leve de Anti-CD20 (SEQ ID NO: 72):

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHNWPQQKPGSSPKPWIYATENLASGVFVRFSGSGS
GTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
 GLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável de anticorpo anti-CD20

Simples: Região constante de anticorpo anti-CD20

Itálico: Ligador

Negrito: Ligando 1 de PD-1 humano ou domínio de ligação extracelular de PD-L1

Fig. 34

Proteínas de fusão compreendendo anticorpo anti-CD25 e Ligando 1 de PD-1 (PD-L1).

Cadeia pesada de Anti-CD25 (Daclizumab) e PD-L1 (SEQ ID NO: 41):

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT SYRMHWVRQA PGQGLEWIGY INPSTGYTEY
 NQKPKDKATI TADESTNTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG GVFDYWGQGT LVTVSSASTK
 GPSVPPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWMSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS
 LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF
 LPFPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP RBEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNEALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN
 QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQOPENNY KTTFPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSEWQCGN
 VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK GGGGSGGGSGGGGS
RIFAVFIFMTYWHLNNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECK
FPVEKQLDLAALIVYWEDEKNIQFVHGEEDEKLVQHSSTYRQARLLKDLQSLGNA
ALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYKNINQRILVVDFVTSEHEL
TCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTINEIFYC
TFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGR
MMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET

Cadeia leve de Anti-CD25 (Daclizumab) (SEQ ID NO: 75):

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCSASSSIS YMHWYQQKPG KAPKLLIYTT SNLASGVPAR
 FSGSGSGTEF TLTISSLQPD DEATYYCHQR STYPLTFGQG TKVEVKRTVA APSVFIFPPS
 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLT
 SKADYEKKHV YACEVTEQGL SSPVTKSFNR GEC

Simple: anticorpo anti-CD25

Itálico: Ligador (opcional e pode ser substituído)

**Negrito: ligando 1 de PD-1 humano ou domínio de ligação extracelular de PD-L1
 (sublinhado)**

Fig. 35A

Cadeia pesada de Anti-CD25 (Basiliximab) e ectodominio de PD-1 (SEQ ID NO: 42)

QLQOSGTVLA RPGASVKMSC KASGYSFTRY WMHWIKQRPQ QGLEWIGAIY PGNEDTSYNQ
 KFEGKAKLTA VTSASTAYME LSSLTHEDSA VYYCSRDYGY YFDFWQQT LTVSSASTKG
 PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL
 ESVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPEVLDSDG SPFLYSLKTV DKSRWQQGNV
 FSCSVMEAL HNHYTQESLS LSPGK GGGGSGGGSGGGGS
RIFAVFIFMTYWHLNNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECK
FPVEKQLDLAALIVWEMEDKNITQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNA
ALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPTSEHEL
TCQAGYPKAQVIWTSDDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYC
TFRRLDPERNHTAELVPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGR
MMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET

Cadeia leve de Anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76):

QIVSTQSPAI MSASPGKVT MTCSASSRS YMQWYQQKPG TSPKRWIYDT SKLASGVPAR
 FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAATYYCHQR SSYTFGGGTK LEIKRTVAAP SVFIFPPSDE
 QLKSGTASVV CLLNFFPRE AKVQNKVDNA LQSGNSQESV TEQDSKDSY SLSSTLTLSK
 ADYEKHKVYA CEVTHQGLSS PVTKSFNRGE

Simplex: anticorpo anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: Ligando 1 de PD-1 humano ou domínio de ligação extracelular de PD-L1 (sublinhado)

Fig. 35B

Proteínas de fusão compreendendo IL-2, Fc e ligando 1 de PD-1 (PD-L1)

Proteína de fusão: ligando 1 de hPD-1 + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 43):

MRIFAVPIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNI IQFVHGEE
DLKVQHSSYRQRARLLKQQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKV
NAPYNKINQRILVVDVPTSEHSLTCAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTT
TNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFR
 LRKGRMDVKKCGIQDTNSKQSDTHLEET GGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREK
 QYNSTYRVVSVLTVQLQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR**EEM**TKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALNHYTQ
 KSLSLSPGK GGGSGGGSGGGGS
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPKLTM LTFKFPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVINL
AQSKNFHLRPDLISNINVI VLELKGSETFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

Proteína de fusão: IL-2 + Fc + ligando 1 de PD-1 (SEQ ID NO: 44):

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPKLTM LTFKFPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVINL
AQSKNFHLRPDLISNINVI VLELKGSETFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
 GGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREK
 QYNSTYRVVSVLTVQLQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR**EEM**TKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALNHYTQ
 KSLSLSPGK GGGSGGGSGGGGS
RIFAVPIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNI IQFVHGEE
LKVQHSSYRQRARLLKQQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVD
VPTSEHSLTCAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPE
ENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRLRKGRMDVKKCGIQDTNSKQSDTHLEET

T

Sublinhado: fragmento de IL-2

Itálico: Ligador (opcional)

Simples: Fc

Negrito: ligando 1 de PD-1 humano ou domínio de ligação extracelular de PD-L1 (sublinhado)

(Nota: Pode substituir o ligador 1 GGGSGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 com

EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir o aa sublinhado em Fc: **E** com D e **M** com L)

Fig. 36

Proteína de fusão compreendendo anticorpo anti-CD4 e ligando 1 de PD-1 (PD-L1)

Cadeia pesada de Anti-CD4 e ligando 1 de PD-1 (SEQ ID NO: 45)

Proteína de fusão da cadeia pesada:

QVQLQEAGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSISGDYWFWIRQSPGKGLEWIGYIYGSGGGTNYNESLN
NRVSISIDTSKNLPSLKLRSVTAADTAVYYCASNILKYLHWLLYWGGVLTVSSASTKGPSVFPPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDERVEPKSCDKTHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGGSGGGSGGGGS

RIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVERQLDLAALIVYWEMEDKNIIQF
VHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAF
YNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRI
NTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGR
MMDVKKCGIQDTNSKQSDTHLEET

Cadeia leve de Anti-CD4 (SEQ ID NO: 77)

Cadeia leve:

SYELSQPRSVSVSFGQTAGFTCGGDNVGRKSVQWYQQKFPQAEVLVIYADSERPSGIPARFSGSNS
GNTATLTISGVEAGDEADYYCQVWDSTADHWVFGGTRLTVLGRTVAAPSVFIPPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo Anti-CD4

Simples: Região constante do anticorpo Anti-CD4

Itálico: Ligador

Negrito: ligando 1 de PD-1 humano ou domínio de ligação extracelular
de PD-1L (sublinhado)

Fig. 37

Proteínas de fusão compreendendo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do ligando de PD-1 (PD-L1)

Péptido sinal M da Oncostatina + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + PD-L1 (SEQ ID NO: 46):

MGVLLTQRTLLSLVLALLFPMSAMAMHVAQPAVVLASSRGIASPVCEYASPGKATEVRVTVLRQA
DSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYTICKVELMYPPFYLLGI
GNQTQIYVIDPEPCPDSD QEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTEKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPFENNYETITFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GGGSGGGSGGGSGGGS
RIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQDLAALIVYWMEDENIIQF
VHGEEDLVQHSSYRQARLLKDQLSLGNAALQITDVELQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAP
YNKINQRIILVVDPTSEHSLTCAEGYPKAEVIWTSDDHQVLSGKTTTNSKREELFPNVTSTLR
NTTNEIFPYCTFRRLDPENHTAELVPELFLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFFRLREGH
MMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET

Proteínas de fusão compreendendo o domínio extracelular do ligando de PD-1 (PD-L1),
 Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do domínio extracelular de CTLA-4,

PD-L1 + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD (SEQ ID NO: 47):

MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQDLAALIVYWMEDENIIQF
FVHGEEDLVQHSSYRQARLLKDQLSLGNAALQITDVELQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAP
YNKINQRIILVVDPTSEHSLTCAEGYPKAEVIWTSDDHQVLSGKTTTNSKREELFPNVTSTLR
INTTNEIFPYCTFRRLDPENHTAELVPELFLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFFR
LKGRMMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET GGGSGGGSGGGSGGGS
QEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTEKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNQGQPFENNYETITFPVLDSDGSFFLYSKLTVD
ESRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGSGGGS
AMHVAQPAVVLASSRGIASPVCEYASPGKATEVRVTVLROADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSI
CTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYTICKVELMYPPFYLLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSD

Sublinhado Itálico: Péptido Sinal M de Oncostatina (-25 a -1)

Sublinhado: Domínio extracelular de CTLA-4 (1-125)

Simplex: Região constante da cadeia pesada de IgG1 humana (domínio IgG C γ 1 = H, CH2, CH3)

Itálico: Ligador (opcional)

Negrito: Ligado 1 de PD-1 humano (PD-1L) ou domínio de ligação extracelular de PD-1L (sublinhado)

(Nota: Conversão de C para S opcional na sequência de IgG (negrito sublinhado))

(Nota: O ligador **QEPKSCDK** SEQ ID NO: 110 pode ser substituído com **EPKSCDK** SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora)

Fig. 38

Proteínas de fusão compreendendo uma sequência de fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc de imunoglobulina (IgG C β 1), e uma sequência de ligando de PD-1 (PD-L1)

TGF β -1 + Fc + PD-L1 (SEQ ID NO: 48):

ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS GGGSGGGSGGGGS
THTCPFCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGGS
RIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNIIQF
VHGEEDLKVQHSSYRQARLLKDLQSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAF
YNKINQRIILVDPVTSEHSLTCAEGYPKAQEVITWSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLR
NTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGR
MMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET

Proteína de fusão compreendendo uma sequência de ligando de PD-1 (PD-L1),
Fc de imunoglobulina (IgG C β 1), e uma sequência de fator de crescimento
transformante- β (TGF- β)

PD-L1 + Fc + TGF β -1 (SEQ ID NO: 49):

MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNIIQ
FVHGEEDLKVQHSSYRQARLLKDLQSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNA
PYNKINQRIILVDPVTSEHSLTCAEGYPKAQEVITWSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLR
INTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGR
RMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET GGGSGGGSGGGGS
THTCPFCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGGS
ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Sublinhado: TGF β -1

Itálico: Ligador (opcional)

Simples: Fc

**Negrito: Ligando 1 de PD-1 humano ou domínio de ligação
extracelular de PD-1L (sublinhado)**

(Nota: Pode substituir o ligador GGGSGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 com
EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir o aa sublinhado em Fc: E com D e M com L)

Fig. 39

(i) Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β 1, TGF- β 2, ou TGF- β 3 ou um fragmento destes:

Sequência inteira de TGF- β 1 (SEQ ID NO: 102):

```

1  MEPSGLRLLP LLLPLRLLLV LTPGRFAAGL STCKTIDMRL VKRKRTEAIR GQILSKLRLS
51  SFPSQGEVPP VFLPEAVLAL YNSTRDRVAG ESAEPSEPEPE ADYYAKEVTR VLMVENTNRI
121 YEKVKKSPHS IYMLFNTSEL REAVPEPVLL SRALRLRLRL NLKASQHVLE YQKYSNDSWR
181 YLSNRLIAPS DTFEWSLFDV TGVVRQWLSH GGRVEGFRLS ANCSKDSKDN TLQVDINGPS
241 SSRSGELATI HGMNRFLLLL MATPLERAQH LHSSPQRRAL DTNYCFSSTE KNCCVRQLYI
301 DFRKDLGWKW IHEPKGYHAN FCLGPCPYIW SLDTQYSKVL ALYNQHNPQA SAAPCCVPQA
361 LEPLPIVYYV GRKPKVEQLS NMIVRSCKCS

```

Sublinhado: Sequência madura (ativa) de TGF- β 1 (Ala 279 – Ser 390; 112 aa).

(ii) Sequência madura (ativa) de TGF- β 1 (Ala 279 – Ser 390; 112 aa)
(SEQ ID NO: 103):

```

AL DTNYCFSSTE KNCCVRQLYI DFRKDLGWKW IHEPKGYHAN FCLGPCPYIW
SLDTQYSKVL ALYNQHNPQA SAAPCCVPQA LEPLPIVYYV GRKPKVEQLS NMIVRSCKCS

```

Fig. 40

Proteínas de fusão compreendendo um anticorpo que se liga a TNF- α , e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β).

Cadeia pesada de Anti-TNF α + TGF- β 1 (SEQ ID NO: 50):

EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEG
RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCALVSYLSTASSLDYWGQGTLLTVVSSASTKGPSVFPL
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
 TQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNCGQPENNYK
 TTFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

GGGGSGGGSGGGGS

ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
 QHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Cadeia leve de Anti-TNF α (SEQ ID NO: 77):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQLPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSQSG
SGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGCGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
 VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo anti-TNF α

Simple: Região constante do anticorpo anti-TNF α

Itálico: Ligador

Negrito: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

(Nota: KKAE SEQ ID NO: 107 pode ser substituída com KRVE SEQ ID NO 108)
 ou KKVE SEQ ID NO: 109)

Fig. 41

Proteínas de fusão compreendendo Domínio de ligação ao ligando extracelular de TNFR2, Fc, e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β)

TNFR2 ECD + IgG C γ 1 + TGF- β 1 (SEQ ID NO: 51):

LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWN
WVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGT
ETSDVVKPCAPGTFSENITSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPV
STRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGSPSPAEGSTGD *EPKSCDK*
 THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK *GGGGSGGGSGGGGS*
 ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
 QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Proteínas de fusão compreendendo uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc, e um Domínio de ligação ao ligando extracelular de TNFR2

TGF- β 1 + IgG C γ 1 + TNFR2 ECD (SEQ ID NO: 52):

ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
 QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS *GGGGSGGGSGGGGS*
 THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK *GGGGSGGGSGGGGS*
LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWN
WVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGT
ETSDVVKPCAPGTFSENITSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPV
STRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGSPSPAEGSTGD

Sublinhado: Domínio de ligação ao ligando de TNFR2

Simples: Região constante da cadeia pesada de IgG1 humana (domínio IgG C γ 1 = H, CH2, CH3)

Itálico: Ligador

Negrito: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

(Nota: Pode substituir o ligador 1 com *GGGGSGGGSGGGGS* SEQ ID NO: 104 ou

EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir o aa sublinhado em Fc: E com D e M com L)

Fig. 42

Proteínas de fusão compreendendo o anticorpo anti-CD20 e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β)

Cadeia pesada de Anti-CD20 + sequência madura de TGF β 1 (SEQ ID NO: 53):

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKG
KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPL
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
 TQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNQPENNYK
 TTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGGSGGGGSGGGGS
 ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
 QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Sequência da cadeia leve de Anti-CD20 (SEQ ID NO: 72):

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFOQKPGSSPKPWYATSNLASGVFVRFSGSGS
GTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQTISNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
 CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
 GLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo anti-CD20

Simple: Região constante do anticorpo anti-CD20

Itálico: Ligador

Negrito: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

Fig. 43

Proteínas de fusão compreendendo o anticorpo anti-CD25 e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β).

Cadeia pesada de Anti-CD25 (Daclizumab) e TGF- β 1 (SEQ ID NO: 54):

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCRASGYTFT SYRMHWVRQA PGQGLEWIGY INPSTGYTEY
 NQKFKDKATI TADESTNTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG GVFDYWCQGT LVTVSSASTK
 GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS
 LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF
 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN
 QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
 VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK *GGGGSGGGSGGGGS* **ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLY**
IDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP**GASAAPCCVPQALEPLP**
IVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Cadeia leve de Anti-CD25 (Daclizumab) (SEQ ID NO: 75):

DIQMTQSPST LSASVGDRVIT ITCSASSSIS YMHWYQQKPG KAPKLLIYTT SNLASGVPAR
 FSGSGSGTEF TLTISSLQPD DFATYYCHQR STYPLTFGQG TRVEVKRTVA APSVFIFPPS
 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTTL
 SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC

Simple: anticorpo anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

Fig. 44A

Cadeia pesada de Anti-CD25 (Basiliximab) e TGF- β 1 (SEQ ID NO: 55):

QLQQSGTVLA RPGASVKMSC KASGYSFTRY WMHWIKQRPQ QGLEWIGAIY PGNSDTSYNQ
 KPEGKAKLTA VTSASTAYME LSSLTHEDSA VYYCSRDYGY YPDEFWQGGTT LTVSSASTKG
 PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVGHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
 FSCVMHEAL HNHYTQKSL SLPQK GGGGSGGGGSGGGGS
ALDTNYCFSSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGKKWIHEPKGYHAN
FCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQ
LSNMIVRSCKCS

Cadeia leve de Anti-CD25 (Basiliximab) (SEQ ID NO: 76):

QIVSTQSPAI MSASPGEKVT MTCSASSRS YMQWYQKPG TSPKRWIYDT SKLASGVPAR
 FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAATYYCHQR SSYTFGGGTK LEIKRTVAAP SVFIFFPSDE
 QLKSGTASVV CLLNFFPRE AKVQWKVDNA LQSGNSQESV TEQDSKDYTY SLSSTLTLSK
 ADYEKHKVYA CEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

Simple: anticorpo anti-CD25

Itálico: Ligador

Negrito: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

Fig. 44B

Proteínas de fusão compreendendo IL-2, Fc, e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β).

TGF- β 1 + Fc + IL-2 (SEQ ID NO: 56):

ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
 QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS GGGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGGS
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L
E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F C Q S I I S T L
T

IL-2 + Fc + TGF- β 1 (SEQ ID NO: 57):

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L
E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F C Q S I I S T L
T GGGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGGS
 ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
 QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Sublinhado: fragmento de IL-2

Itálico: Ligador (opcional)

Simple: Fc

Negrito: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

(Nota: Pode substituir o ligador 1 GGGGSGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 com

EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir o aa sublinhado em Fc: E com D e M com L)

Fig. 45

Proteína de fusão compreendendo anticorpo anti-CD4 e uma sequência de fator de crescimento transformante- β (TGF- β).

Cadeia pesada Anti-CD4 e TGF- β 1 (SEQ ID NO: 58)

Proteína de fusão de cadeia pesada:

QVQLQEAGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSISGDYYWFWIRQSPGKGLEWIGYTYGSGGGTNYNPSLN
NRVSISIDTSKNLFSKLRSVTAADTAVYYCASNILKYLHWLLYWGQGVLTVSSASTKGPSVFPL
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG
 TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGGSGGGGSGGGGS
 ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCFYIWSLDTQYSKVLALYN
 QHNPGASAAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Cadeia leve de Anti-CD4 (SEQ ID NO: 77)

Cadeia leve:

SYELSQPRSVSVSPGQTAGFTCGGDNVGRKSVQWYQQKPPQAPVLVIYADSERPSGIPARFSGSNS
GNTATLTISGVEAGDEADYYCQVWDSTADHWVFGGTRLTVLGRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
 SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
 THQGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo Anti-CD4

Simple: Região constante do anticorpo Anti-CD4

Itálico: Ligador

Negrito: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

Fig. 46

Proteínas de fusão compreendendo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência de uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β)

Péptido sinal M da oncostatina + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + TGF- β 1 (SEQ ID NO: 59):

MGVLLTQRTLLSLVLALLFPSMASMAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQA
DSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPIYLGIG
GNGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GGGGSGGGSGGGGS
ALDTNYCFSSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCFYIWSLDTQYSKVLALYN
QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Proteínas de fusão compreendendo uma sequência de fator de crescimento transformante- β (TGF- β), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do domínio extracelular de CTLA-4

TGF- β 1 + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD (SEQ ID NO: 60):

ALDTNYCFSSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCFYIWSLDTQYSKVLALYN
QHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS EPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGGS
AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSI
CTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPIYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDS

Sublinhado Itálico: Péptido Sinal M da Oncostatina (-25 a -1)

Sublinhado: Domínio extracelular de CTLA-4 (1-125)

Simple: região constante da cadeia pesada de IgG1 humana (domínio IgG C γ 1 = H, CH2, CH3)

Itálico: Ligador (opcional)

Negrito: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

(Nota: Opcional conversão de C para S na sequência de IgG (negrito sublinhado))

(Nota: O ligador QEPKSCDK SEQ ID NO: 110 pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora)

Fig. 47

Proteínas de fusão compreendendo um anticorpo que se liga a TNF- α , e uma sequência de ligação a RANKL do recetor ativador do fator nuclear - κ B (RANK)

Cadeia pesada de Anti-TNF α + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 61):

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEG
RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCALVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG
 TQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
 GGGGSGGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP
 CGPDEYLD SW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RACTAGYHW SQDCECCRRN
 TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDCKR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS
 DAVCSSSLPA RKPFNEPHVY LPG

Cadeia leve de Anti-TNF α (SEQ ID NO: 78):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGIRNYLAWYQQLPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPSPDEQLKSGTASV
 VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

Sublinhado: Região variável do anticorpo anti-TNF α

Simplex: Região constante do anticorpo anti-TNF α

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

(Nota: KKAE SEQ ID NO: 107 pode ser substituído com KRVE SEQ ID NO: 108 ou KKVE SEQ ID NO: 109)

Fig. 48

Proteínas de fusão compreendendo Domínio de ligação ao ligando extracelular de TNFR2, Fc, e uma sequência de ligação a RANKL do recetor ativador do fator nuclear- κ B (RANK)

TNFR2 ECD + IgG C γ 1 + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 62):

LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWN
WVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGT
ETSDVVKPCAPGTFSTNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPV
STRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGFSPPAEGSTGD EPKSCDK
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNYHTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY
 EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLD SW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA
 VVAGNSTTPR RCTAGYHW SQDCECCRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS
 DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Proteínas de fusão compreendendo uma sequência de ligação a RANKL do recetor ativador do fator nuclear- κ B (RANK), Fc, e Domínio de ligação ao ligando extracelular de TNFR2:

Ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + TNFR2 ECD (SEQ ID NO: 63):

QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLD SW
 NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCTAGYHW SQDCECCRN TECAPGLGAQ
 HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA
 RKPPNEPHVY LPG
 GGGGSGGGGSGGGGS THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS
LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWN
WVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGT
ETSDVVKPCAPGTFSTNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPV
STRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGFSPPAEGSTGD

Sublinhado: Domínio de ligação ao ligando de TNFR2

Simple: Região constante da cadeia pesada de IgG1 humana (domínio IgG C γ 1 = H, CH2, CH3)

Itálico: Ligador

Negrito: Ectodomínio de RANK

(Nota: Pode substituir o ligador 1 com GGGGSGGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 ou

EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir o aa sublinhado em Fc: E com D e M com L)

Fig. 49

Proteínas de fusão compreendendo o domínio extracelular de CTLA-4, Fc de Imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência de ligação a RANKL do recetor ativador do fator nuclear-kB (RANK)

Péptido sinal M de Oncostatina + CTLA-4 ECD + IgG C γ 1 + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 64):

MGVLLTQRTLLSLVLALLFPSPMASMAMHVAQPAVVLASSRGIAFVCEYASPGKATEVRVTVLRQA
DSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI
GNGTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GGGSGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP
CGPDEYLDW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RACTAGYHW SQDCECCRN
TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS
DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Proteínas de fusão compreendendo uma sequência de ligação a RANKL do recetor ativador do fator nuclear-kB (RANK), Fc de imunoglobulina (IgG C γ 1), e uma sequência do domínio extracelular de CTLA-4

Ectodomínio de RANK + IgG C γ 1 + CTLA-4 ECD (SEQ ID NO: 65):

QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDW
NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RACTAGYHW SQDCECCRN TECAPGLGAQ
HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA
RKPPNEPHVY LPG EPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGGS
AMHVAQPAVVLASSRGIAFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSI
CTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSD

Sublinhado Itálico: Péptido Sinal M de Oncostatina (-25 to -1)

Sublinhado: Domínio extracelular de CTLA-4(1-125)

Simples: Região constante da cadeia pesada de IgG1 humana (domínio IgG C γ 1= H, CH2, CH3)

Itálico: Ligador (opcional)

Negrito: Ectodomínio de RANK

(Nota: Conversão de C para S opcional na sequência de IgG (negrito sublinhado))

(Nota: O ligador QEPKSCDK SEQ ID NO: 110 pode ser substituído com EPKSCDK SEQ ID NO: 105 ou outra sequência ligadora)

Fig. 50

Proteínas de fusão compreendendo uma sequência de ligação a RANKL do recetor ativador do factor nuclear- κ B (RANK), Fc, e uma sequência do fator de crescimento transformante- β (TGF- β).

TGF- β 1 + Fc + ectodominio de RANK (SEQ ID NO: 66):

ALDTNYCFSSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
QHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS GGGGSGGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY
 EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA
 VVAGNSTTPR RCACTAGYHW SQDCECCRRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS
 DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Ectodominio de RANK + Fc + TGF- β 1 (SEQ ID NO: 67):

QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTTSDSVCLP CGPDEYLDW
 NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCACTAGYHW SQDCECCRRN TECAPGLGAQ
 HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA
 RKPPNEPHVY LPG GGGGSGGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS
ALDTNYCFSSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN
QHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

Sublinhado: TGF- β 1 humano maduro (ativo)

Itálico: Ligador (opcional)

Simple: Fc

Negrito: Ectodominio de RANK

(Nota: Pode substituir o ligador 1 GGGGSGGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 com

EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir o aa em Fc: **E** com D e **M** com L)

Fig. 51

Proteínas de fusão compreendendo uma sequência de ligação a RANKL do recetor ativador do fator nuclear- κ B (RANK), Fc, e uma sequência do ligando 1 de PD-1

PD-1L1 + Fc + ectodomínio de RANK (SEQ ID NO: 68):

RIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEED
LKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVD
PVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPE
ENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEE
 T GGGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRHEMTKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGGS QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTSDSVCLP
 CGPDEYLDW NEEDKCLLHK VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCTAGYHW SQDCECCRRN
 TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS
 DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG

Ectodomínio de RANK + Fc + PD-1L1 (SEQ ID NO: 69):

QI APPCTSEKHY EHLGRCCNKC EPGKYMSSKC TTSDSVCLP CGPDEYLDW NEEDKCLLHK
VCDTGKALVA VVAGNSTTPR RCTAGYHW SQDCECCRRN TECAPGLGAQ HPLQLNKDTV
CKPCLAGYFS DAFSSTDKCR PWTNCTFLGK RVEHHGTEKS DAVCSSSLPA RKPPNEPHVY LPG
 GGGGSGGGSGGGGS
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRHEMTKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGGS
RIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEED
LKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVD
PVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPE
ENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEE
 T

Negrito: PD-1L1 (Pode usar-se domínio extracelular de PD-1L1 - sublinhado)

Itálico: Ligador (opcional)

Simple: Fc

Sublinhado: Ectodomínio de RANK

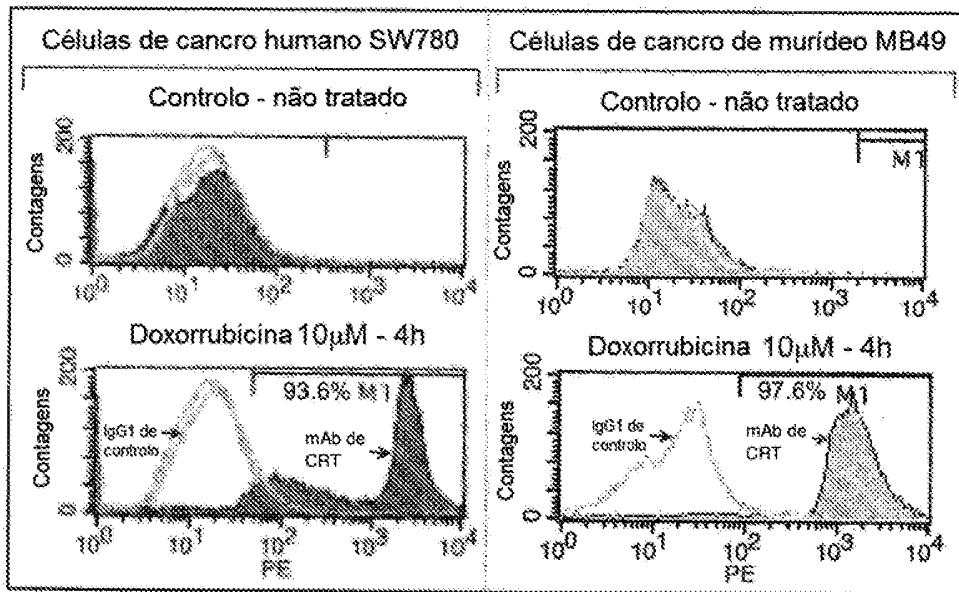
(Nota: Pode substituir o Ligador 1 GGGGSGGGSGGGGS SEQ ID NO: 104 com

EPKSCDK SEQ ID NO: 105)

(Nota: Pode substituir o aa sublinhado em Fc E com D e M com L)

Fig. 52

A



B

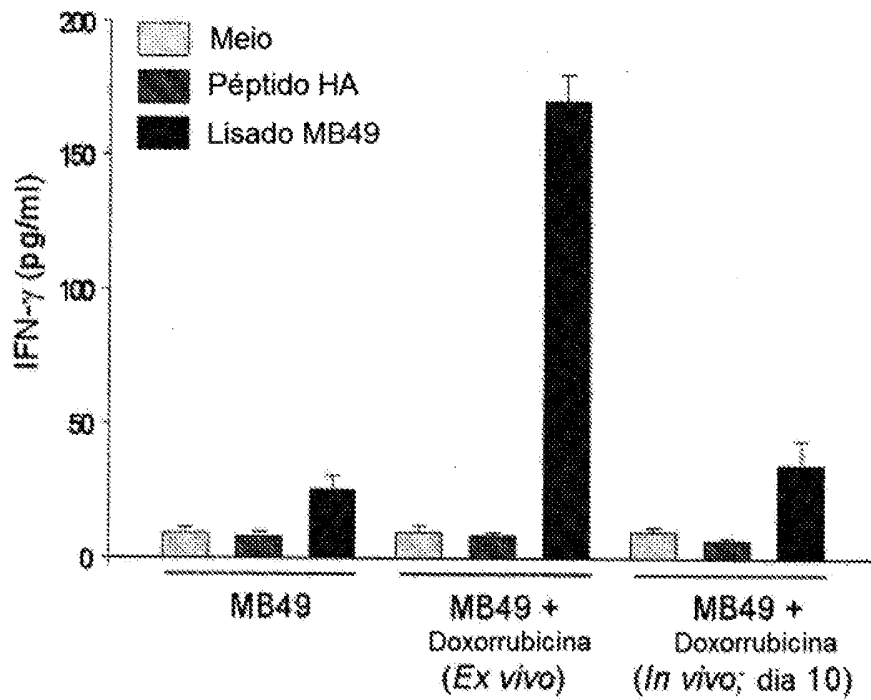


Fig. 53 A & B

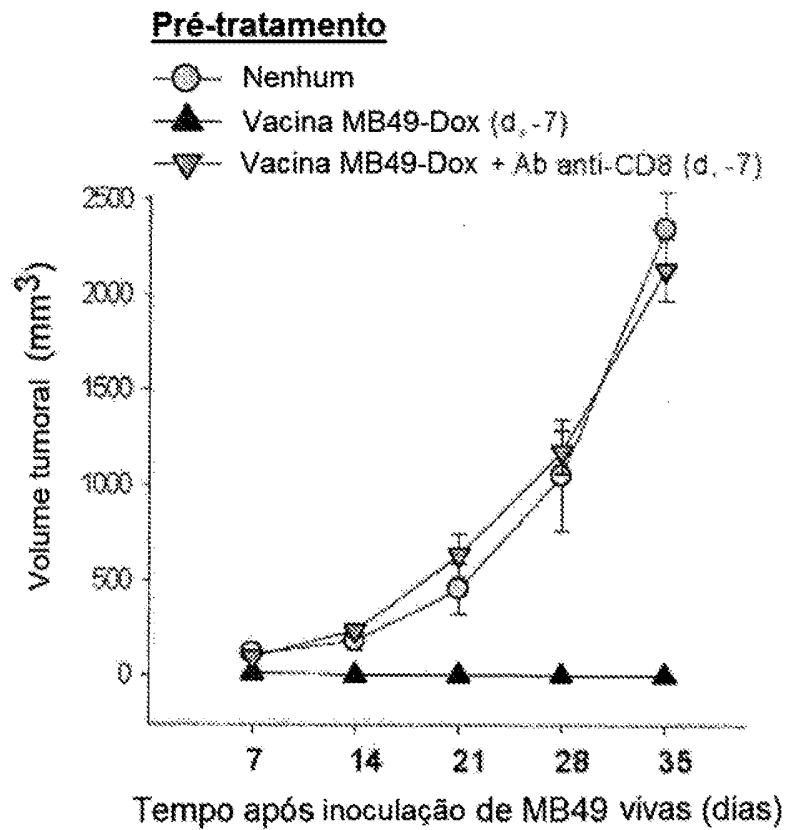
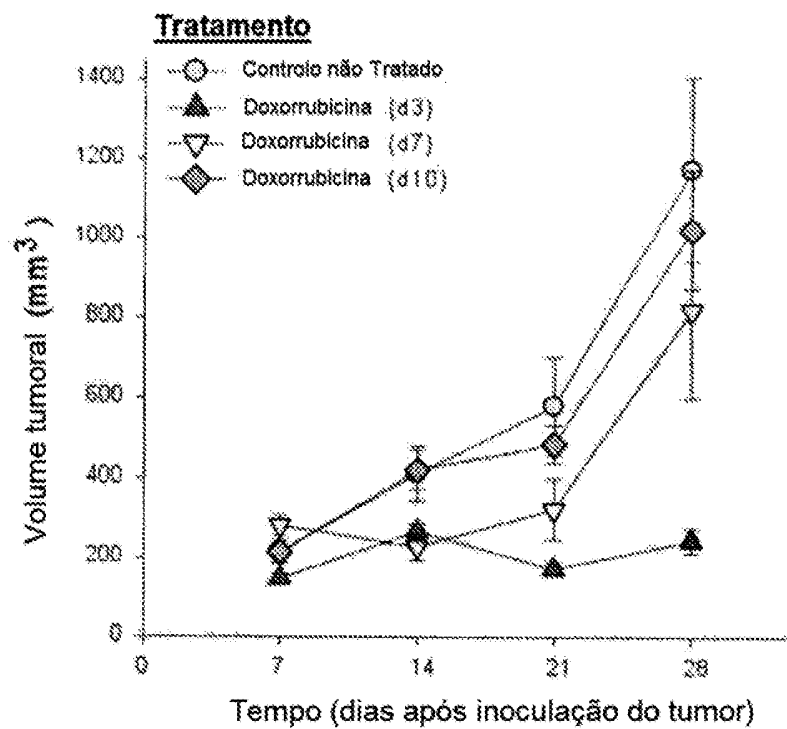
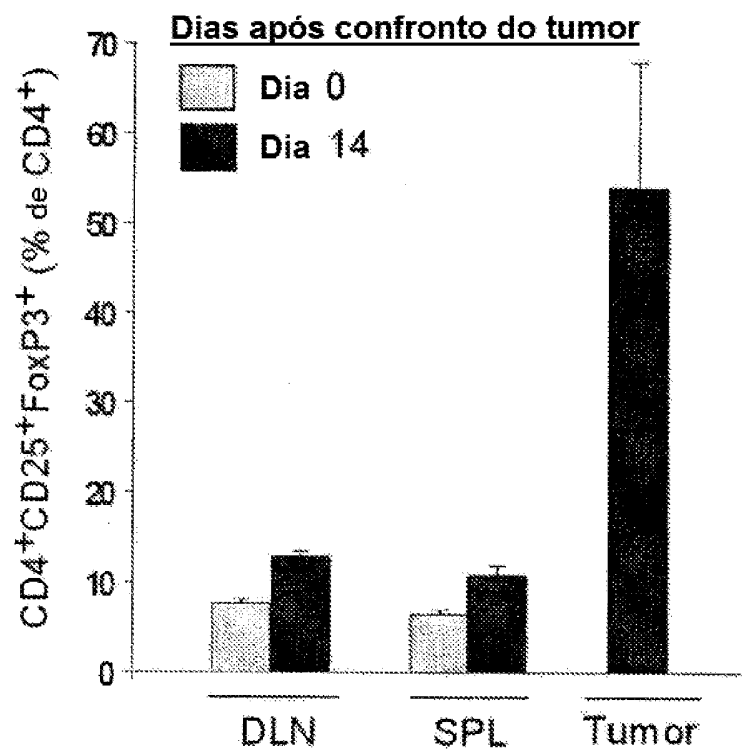
C**D**

Fig. 53 C & D

E



F

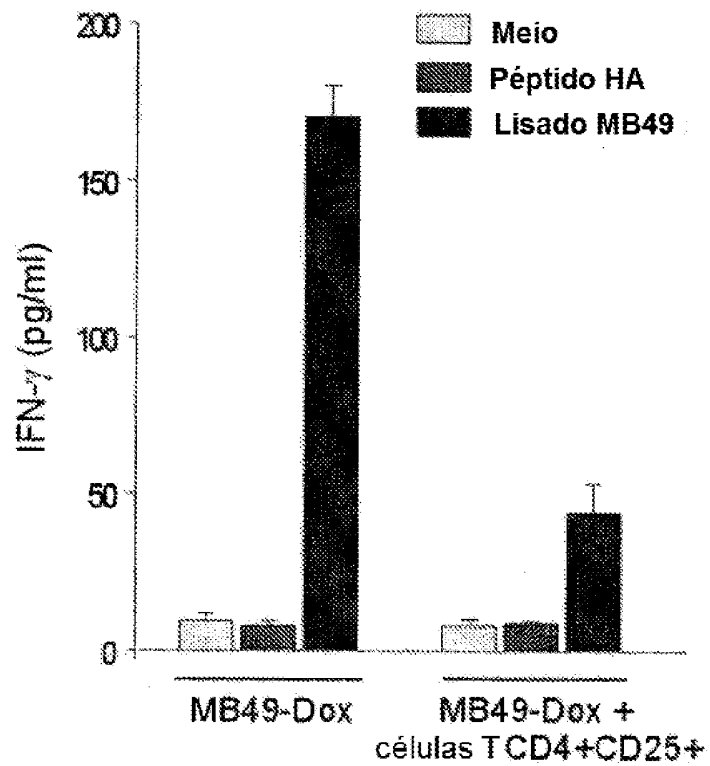


Fig. 53 E & F

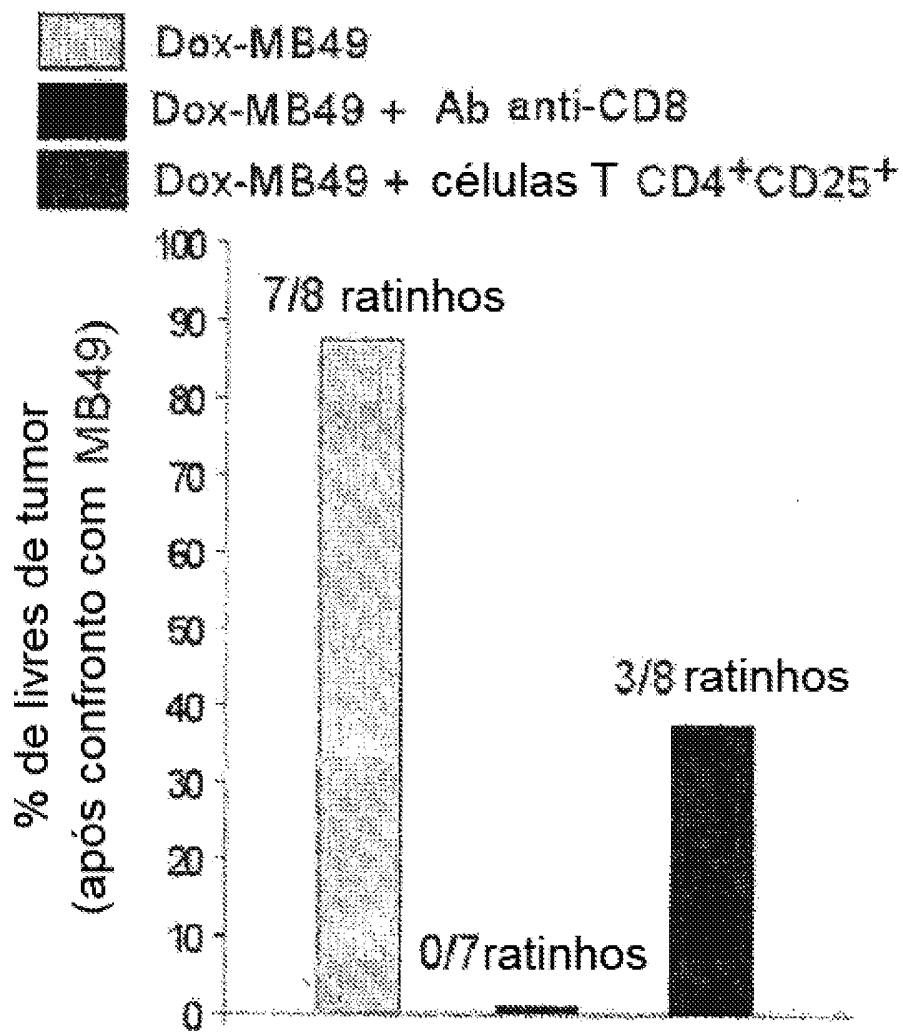


Fig. 53G

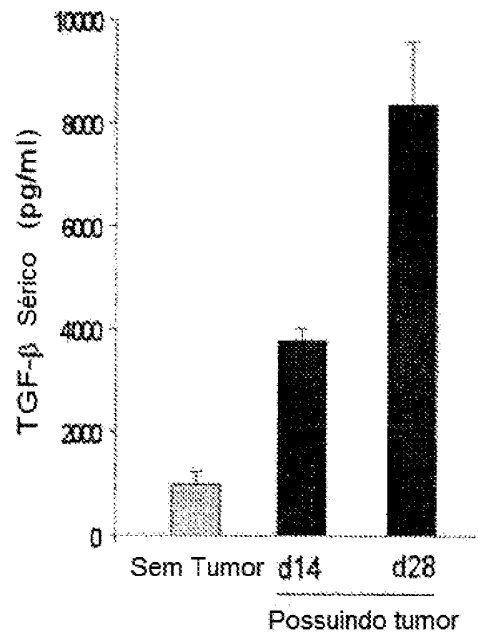
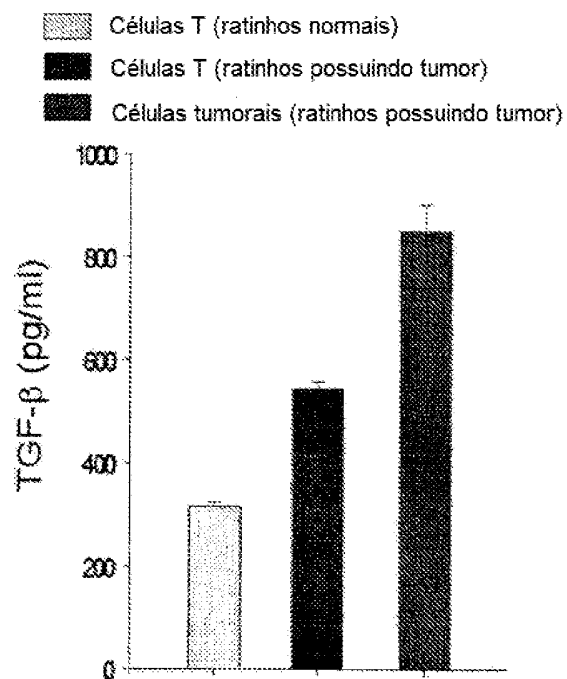
A**B**

Fig. 54 A & B

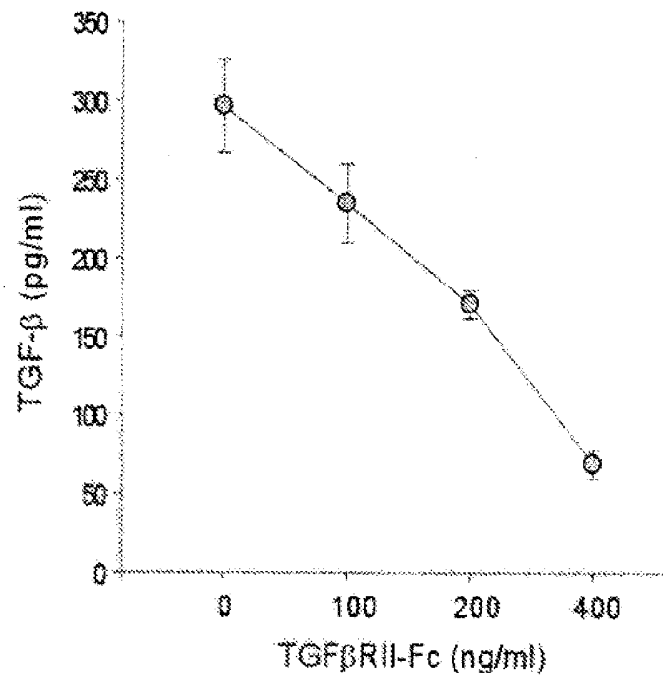
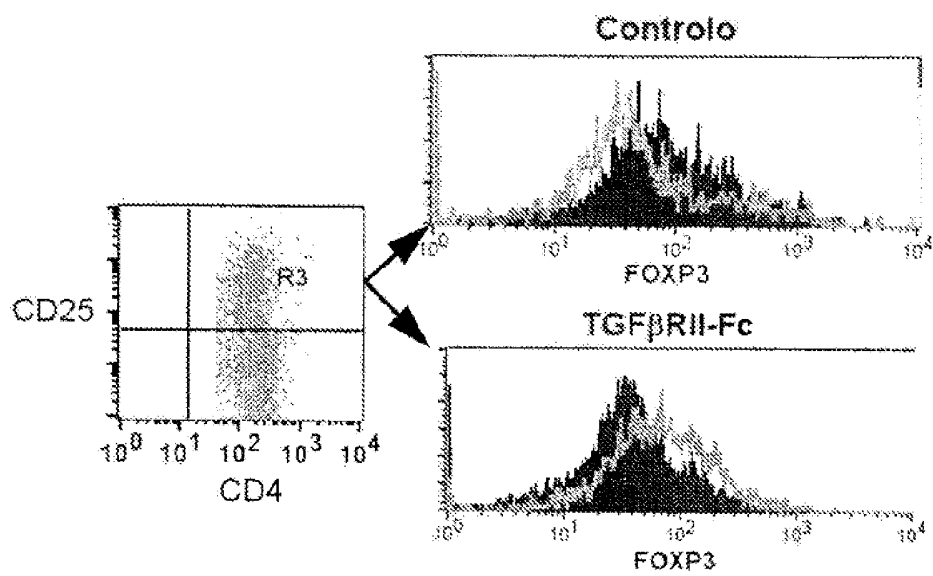
C**D**

Fig. 54 C & D

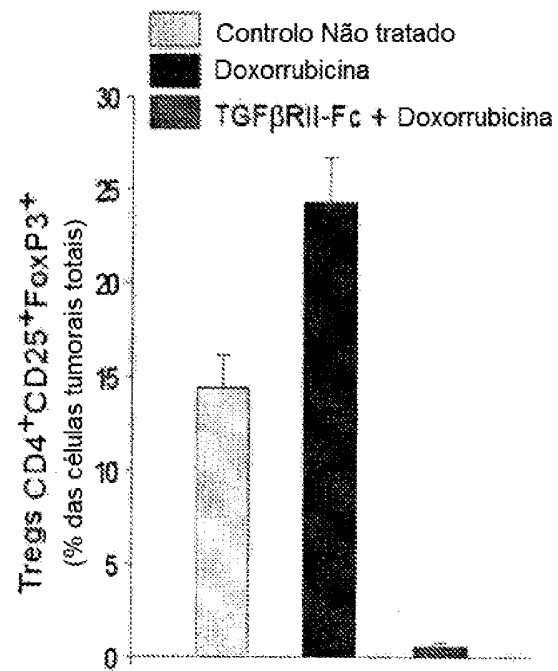
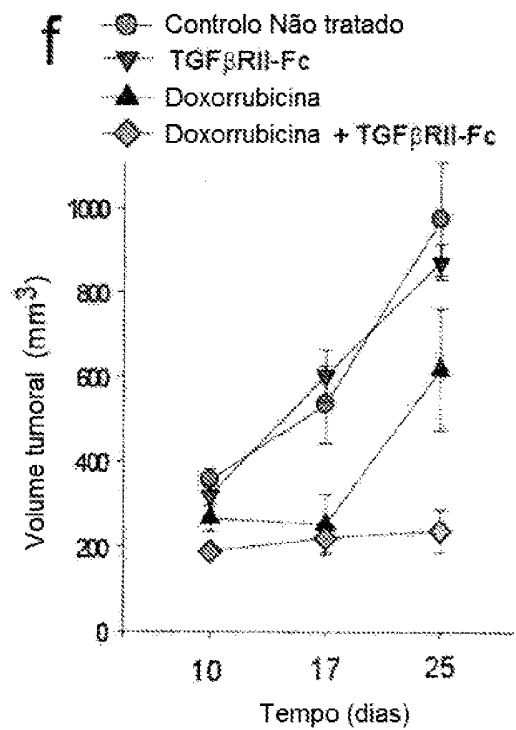
E**F**

Fig. 54 E & F

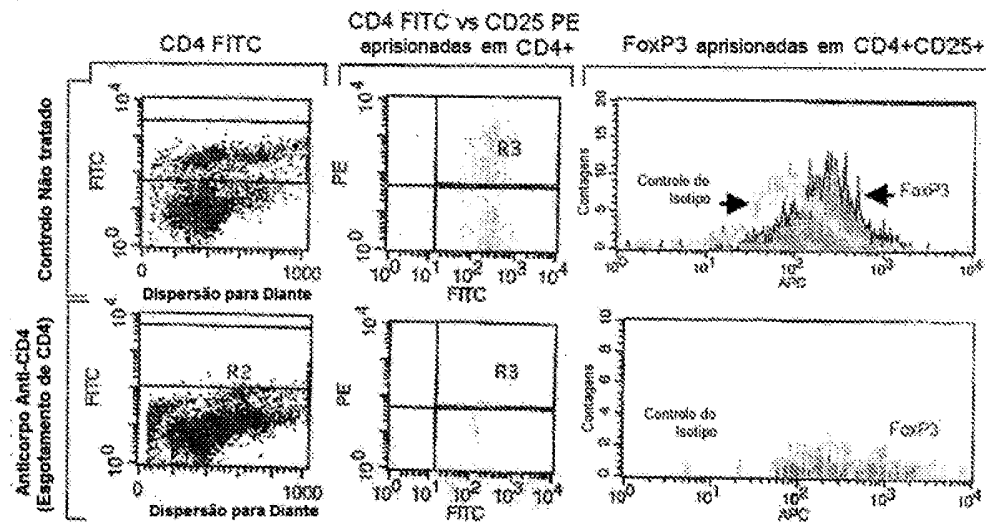
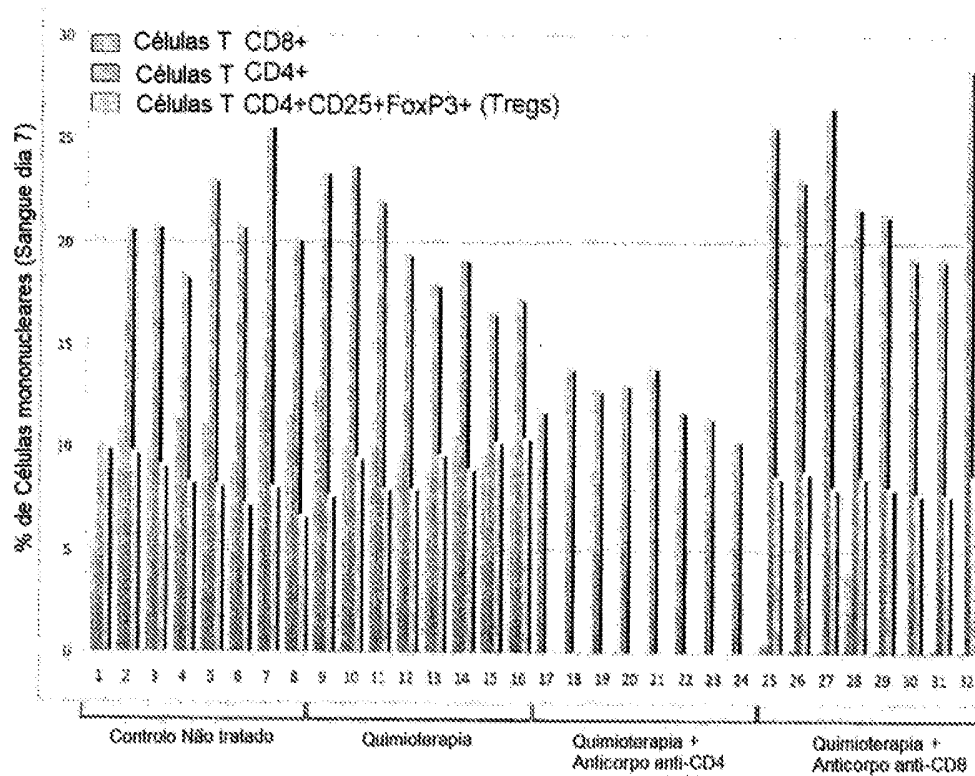
A**B**

Fig. 55 A & B

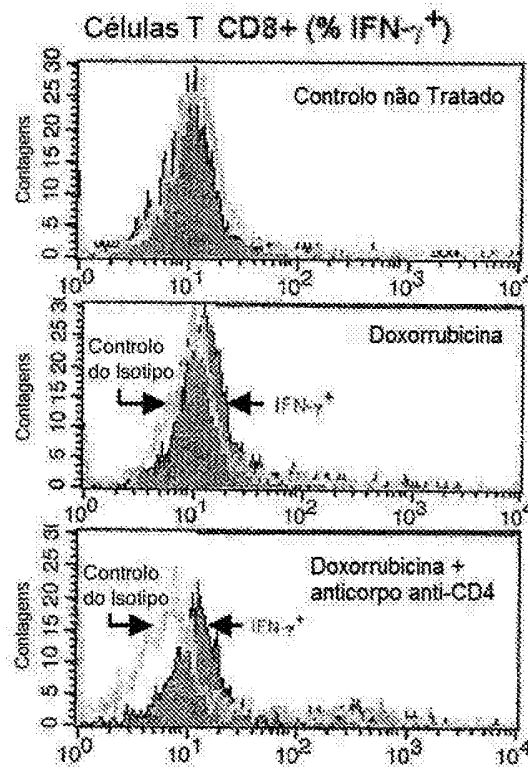
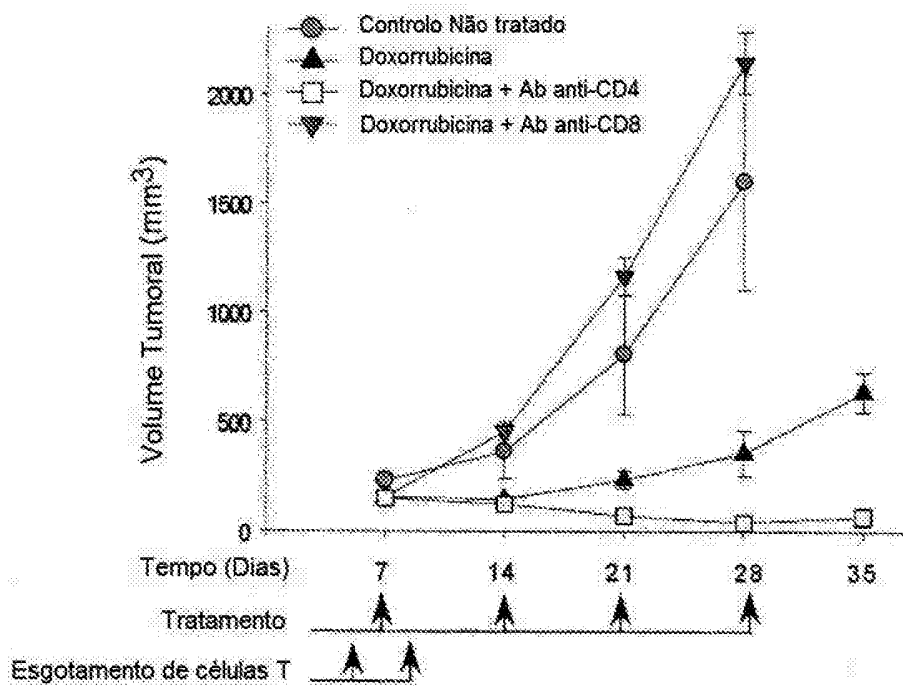
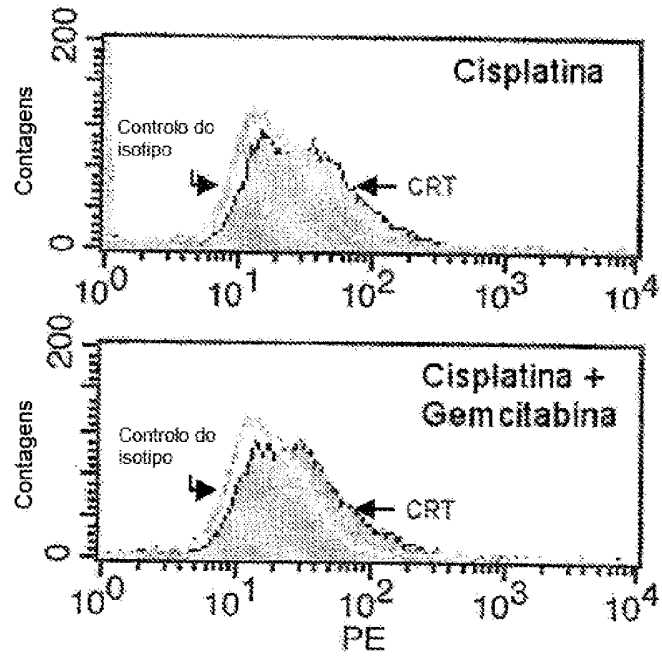
C**D**

Fig. 55 C & D

A



B

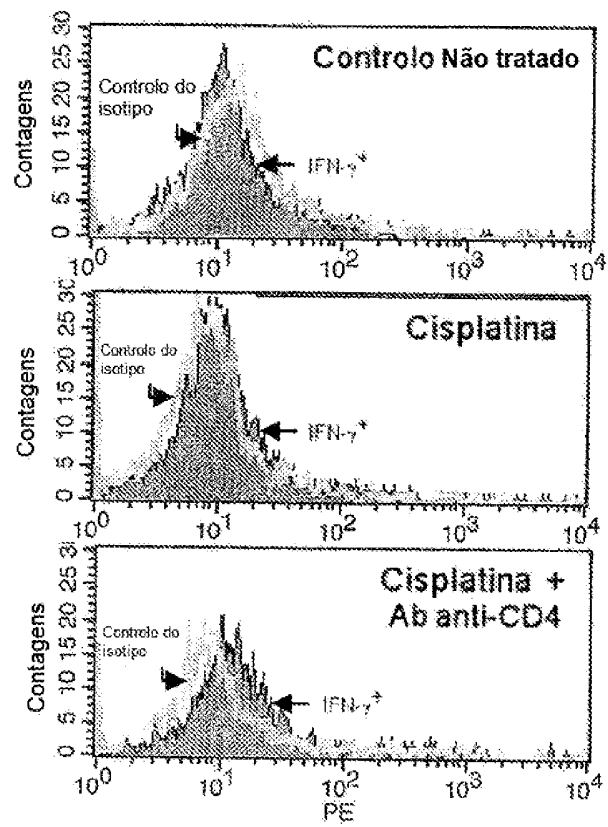
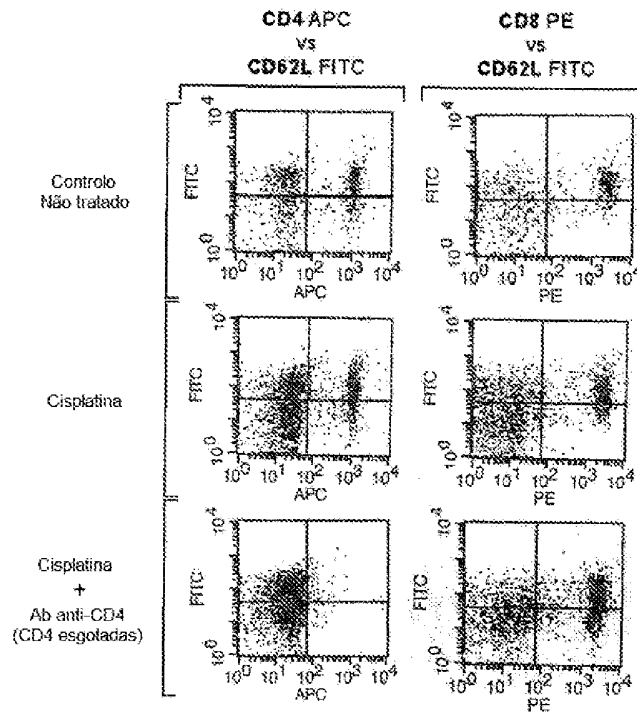


Fig. 56 A & B

C



D

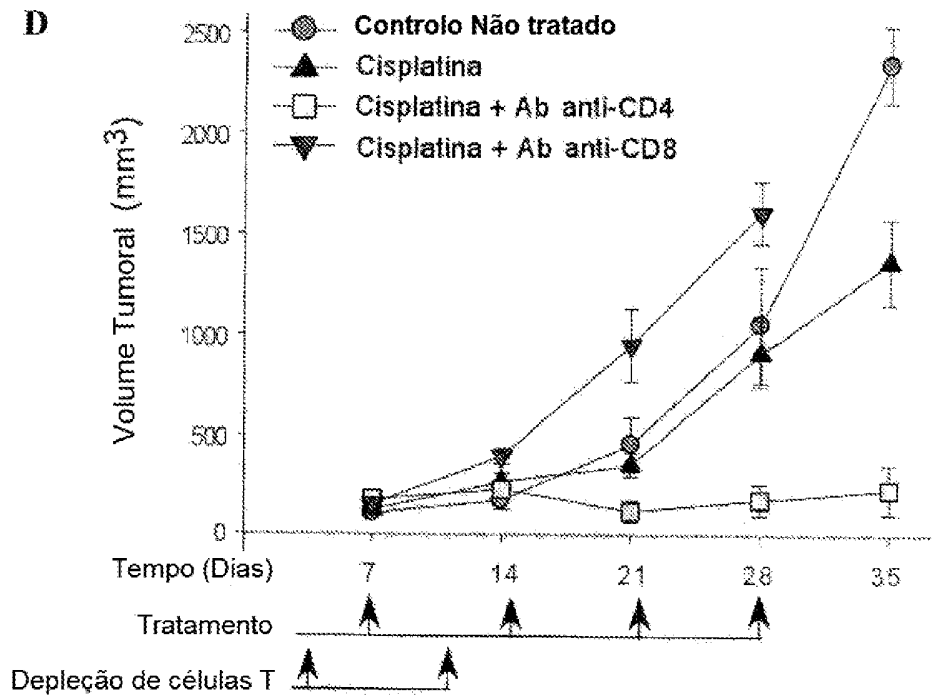


Fig. 56 C & D

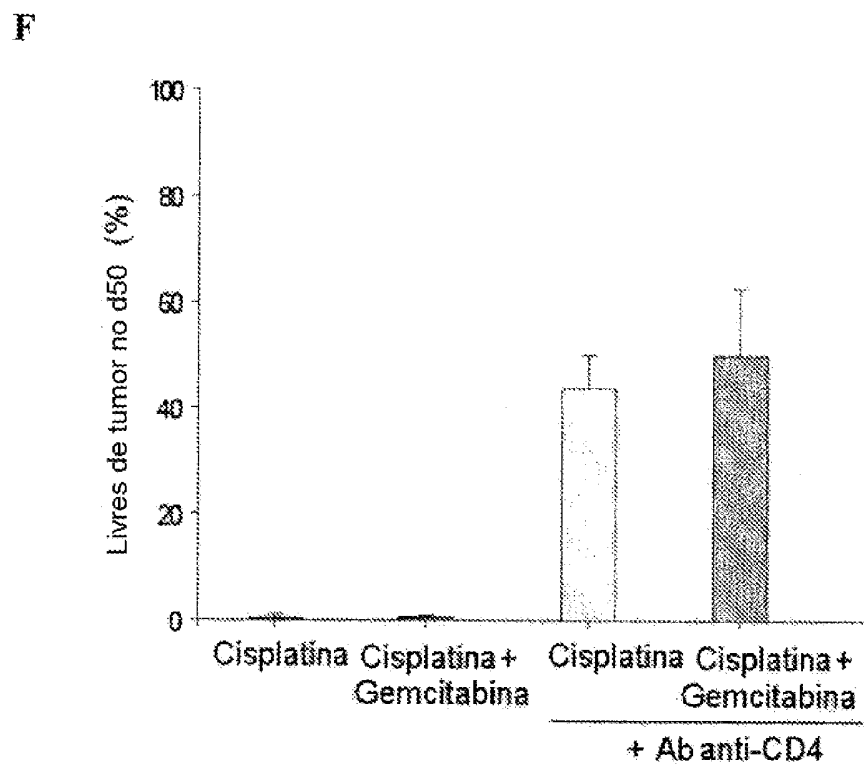
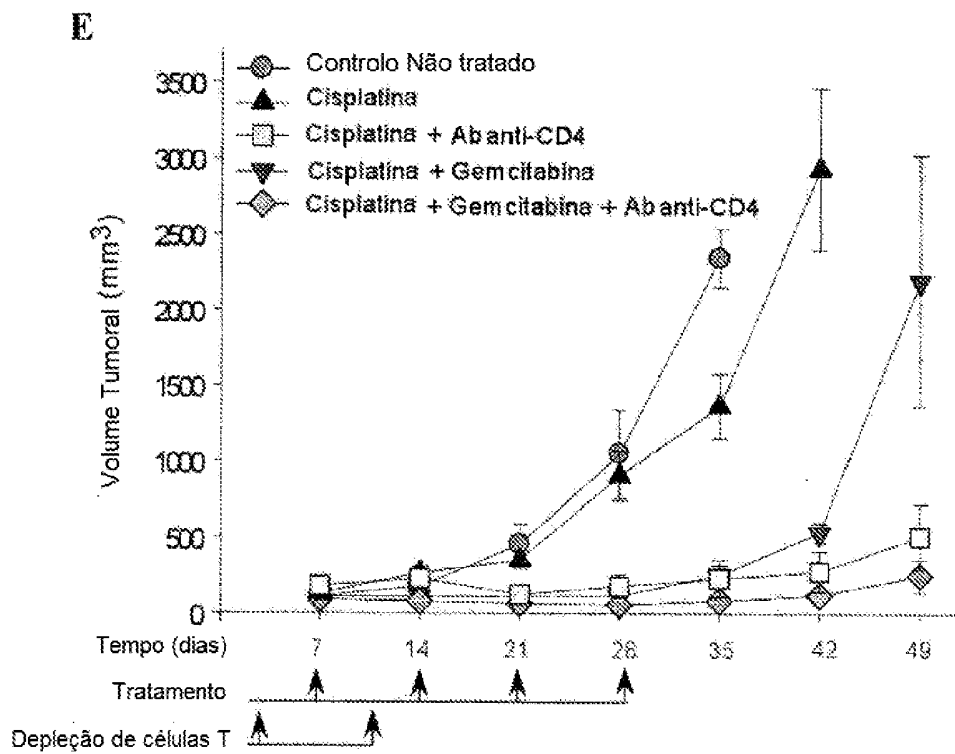


Fig. 56 E & F

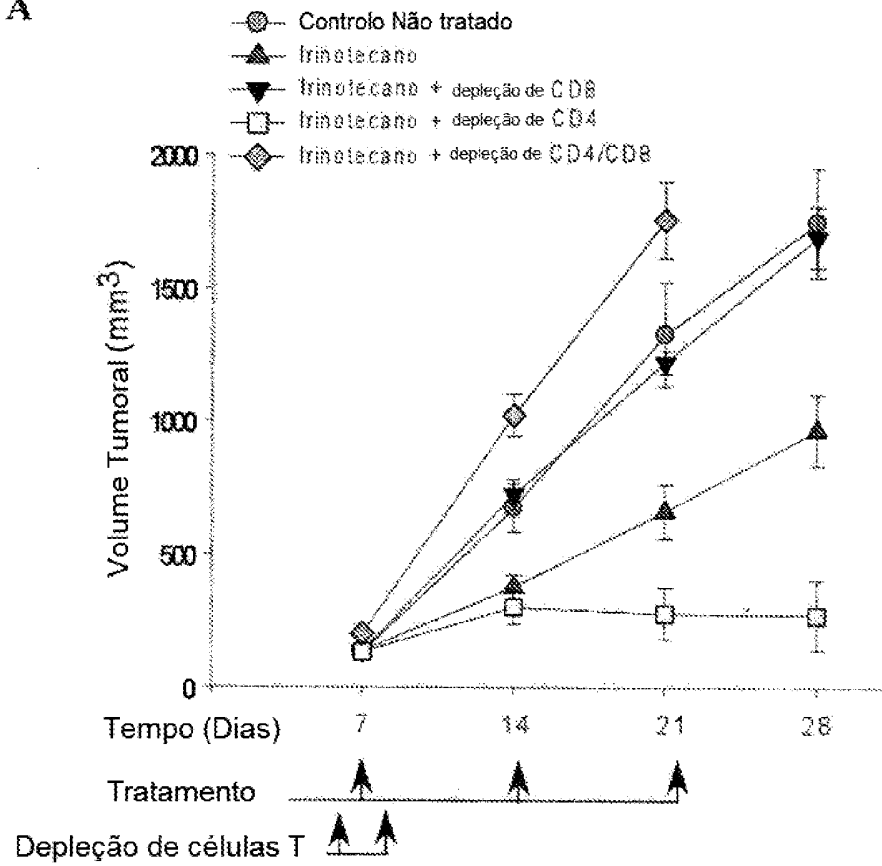
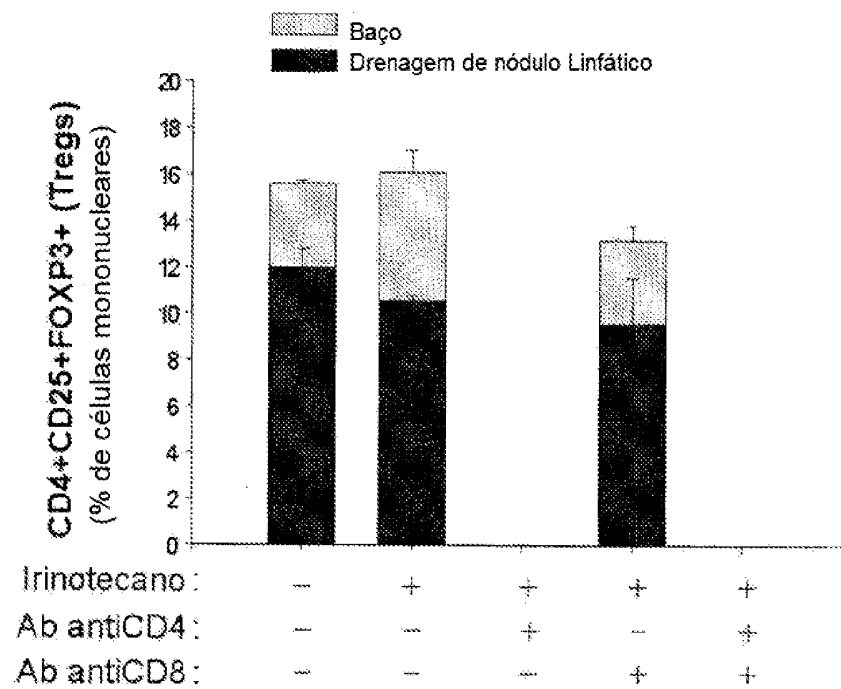
A**B**

Fig. 57 A & B

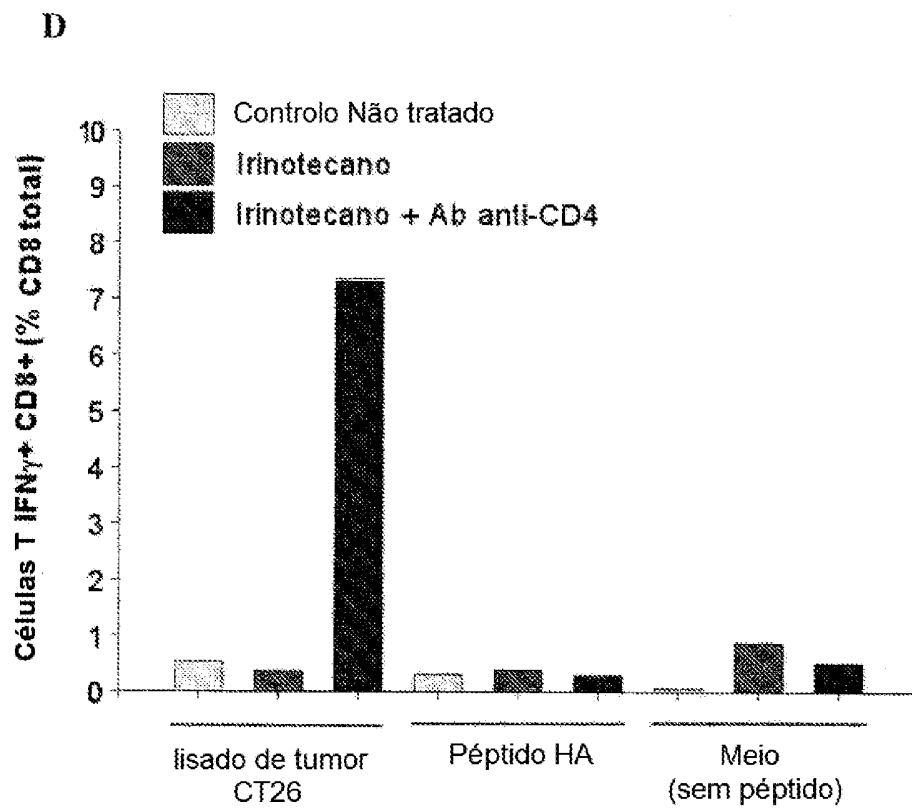
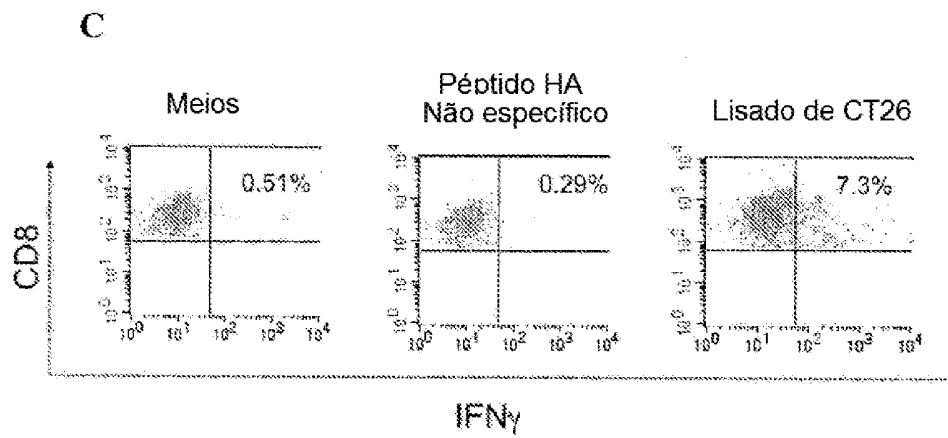


Fig. 57 C & D

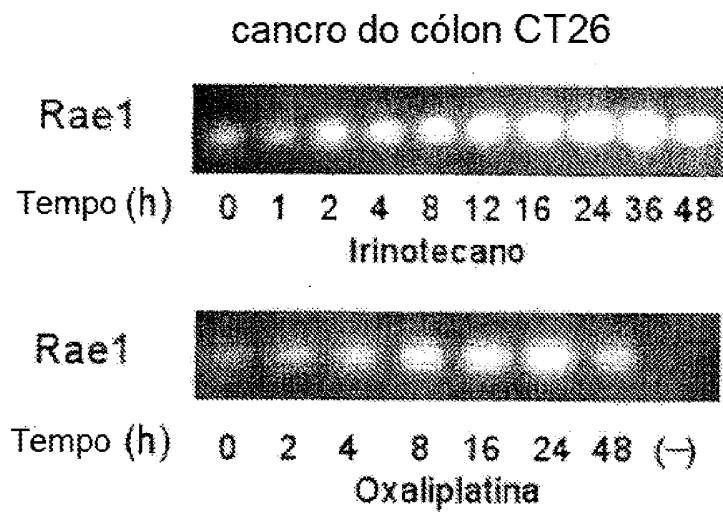
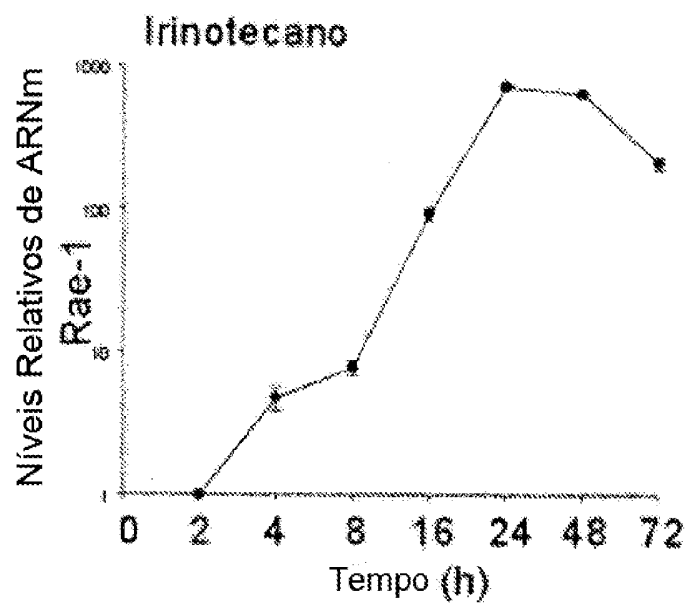
E**F**

Fig. 57 E & F

G

Expressão de MIC A/B em células HCT116

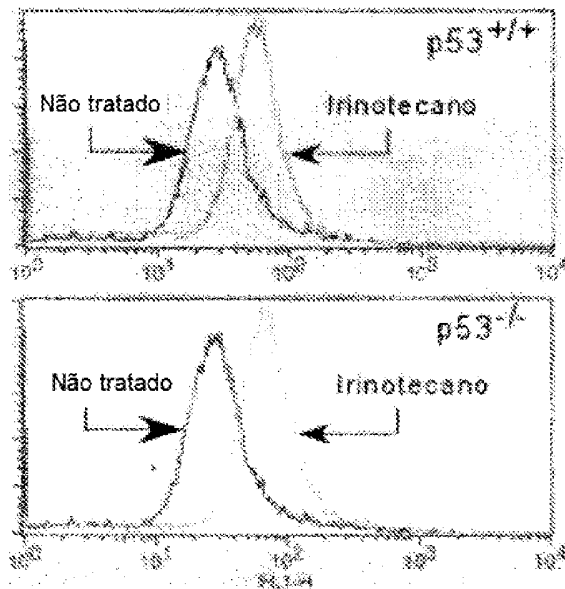
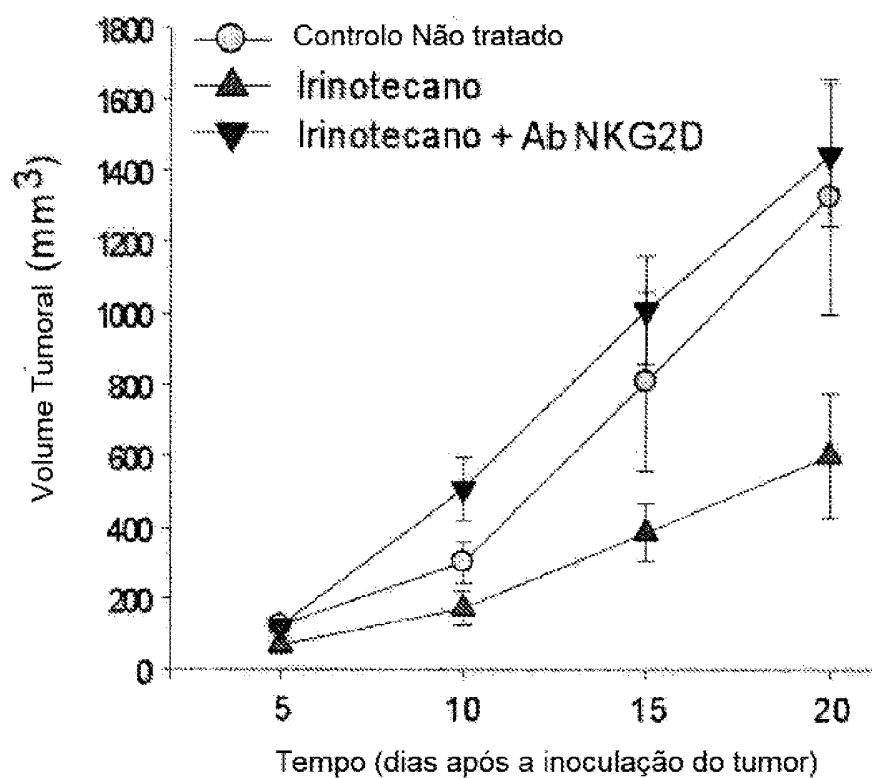
**H**

Fig. 57 G & H