(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0004746
(43) 공개일자 2023년01월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 9/08* (2006.01) *A61K 38/20* (2006.01)
*A61K 47/12* (2006.01) *A61K 47/26* (2017.01)
*A61K 9/00* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
*C07K 14/54* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 9/08* (2013.01)
*A61K 38/208* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7040750
(22) 출원일자(국제) 2021년04월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/028701
(87) 국제공개번호 WO 2021/216916
국제공개일자 2021년10월28일
(30) 우선권주장
63/013,834 2020년04월22일 미국(US)
63/033,161 2020년06월01일 미국(US)

(71) 출원인
**드래곤플라이 쎄라퓨틱스, 인크.**
미국 매사추세츠주 02451 월섬 게이트하우스 드라이브 35
(72) 발명자
**빅엘로우, 미첼**
미국 02138 메사추세츠 캠브릿지 에몬스 플레이스 6
**브라운, 알렉산드라**
미국 02138 메사추세츠 캠브릿지 포셋 스트리트 80 #256
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준, 이상남**

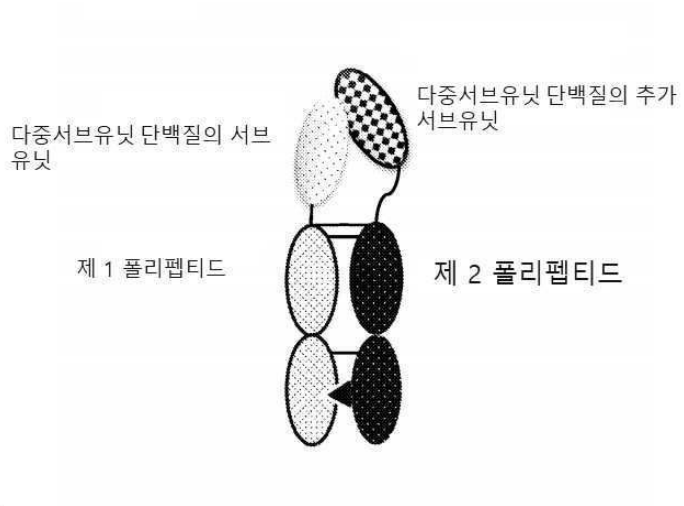
전체 청구항 수 : 총 303 항

(54) 발명의 명칭 **이종이량체 FC-융합 단백질에 대한 제형, 투여 요법 및 제조 방법**

## (57) 요 약

본 발명은 생산 동안 단백질의 더 높은 역가, 저장 동안 더 높은 안정성 및 치료제로 사용될 때 개선된 효능을 달성하는 데 유리한 이종이량체 Fc-융합 단백질을 위한 약제학적 제형에 관한 것이다. 또한, 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양과 같은 암 치료에 사용하기 위한 이러한 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적 제형에 대한 투여 요법이 제공된다.

*대 표 도* - 도1a



(52) CPC특허분류
***A61K 47/12*** (2013.01)
***A61K 47/26*** (2013.01)
***A61K 9/0019*** (2013.01)
***A61P 35/00*** (2018.01)
***C07K 14/5434*** (2013.01)
*C07K 2317/72* (2013.01)
*C07K 2319/30* (2013.01)
(72) 발명자
**청, 앤 에프.**
미국 01773 메사추세츠 링컨 모닝사이드 래인 25
**꾸이르로트, 장-마리**
미국 02143 메사추세츠 서머빌 타워 코트 5 아파트먼트 #4
**디로즈, 마크**
미국 01887 메사추세츠 윌밍턴 캐서린 애비뉴 9
**그린버그, 에이시야**
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 폴렌 로드 37
**구티에레즈, 에바**
미국 02451 메사추세츠 월섬 힐크레스트 스트리트 67
**커비, 패트릭**
미국 01719 메사추세츠 박스버러 리드 팜 로드 360
**모건, 크리스토퍼 라이언**
미국 01772 메사추세츠 사우스버러 말보로 로드 25
**네일, 마이클 씨.**
미국 01775 메사추세츠 스토우 애플 블러섬 웨이 57
**오닐, 스티븐**
미국 01778 메사추세츠 웨일랜드 페잔트 런 7
**시프린, 마이클**
미국 02155 메사추세츠 메드포드 앤드류스 스트리트 98
**와그트만, 니콜라이**
미국 01742 메사추세츠 콘코드 모뉴먼트 스트리트 1776

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

(a) (i) 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 다중서브유닛 사이토카인의 제1 서브유닛을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및

(ii) 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 다중서브유닛 사이토카인의 상이한 제2 서브유닛을 포함하는 제2 폴리펩티드

를 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질;

(b) 시트레이트;

(c) 당;

(d) 당 알코올; 및

(e) 비-이온성 계면활성제

를 pH 6.0 내지 7.0에서 포함하는 약제학적 제형으로서,

여기서 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 각각 이종이량체화를 촉진하는 상이한 돌연변이를 포함하고,

여기서 다중서브유닛 사이토카인의 제1 서브유닛 및 상이한 제2 서브유닛은 서로 결합되어 있는, 약제학적 제형.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 및/또는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드가 Fc의 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하는, 약제학적 제형.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 시트레이트의 농도가 약 10 mM 내지 약 30 mM인, 약제학적 제형.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 시트레이트의 농도가 약 20 mM인, 약제학적 제형.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 당의 농도가 약 3% 내지 약 12%(w/v)인, 약제학적 제형.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 당의 농도가 약 6%(w/v)인, 약제학적 제형.

### 청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 당이 이당류인, 약제학적 제형.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 이당류가 수크로스인, 약제학적 제형.

### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 당 알코올의 농도가 약 0.5% 내지 약 6%(w/v)인, 약제학적 제형.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 당 알코올의 농도가 약 1%(w/v)인, 약제학적 제형.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 당 알코올이 단당류로부터 유래된, 약제학적 제형.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 당 알코올이 만니톨인, 약제학적 제형.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 비-이온성 계면활성제의 농도가 약 0.005% 내지 약 0.02%(w/v)인, 약제학적 제형.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 폴리소르베이트 80의 농도가 약 0.01%(w/v)인, 약제학적 제형.

**청구항 15**

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 비-이온성 계면활성제가 폴리소르베이트인, 약제학적 제형.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 폴리소르베이트가 폴리소르베이트 80인, 약제학적 제형.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 pH가 약 6.1 내지 약 6.9인, 약제학적 제형.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 pH가 약 6.2 내지 약 6.8인, 약제학적 제형.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 pH가 약 6.3 내지 약 6.7인, 약제학적 제형.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 pH가 약 6.4 내지 약 6.6인, 약제학적 제형.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 pH가 약 6.5인, 약제학적 제형.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 물을 추가로 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 상기 물이 주사용수(USP)인, 약제학적 제형.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 1 g/L 내지 약 10 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 2 g/L 내지 약 8 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 4 g/L 내지 약 6 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 5 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 0.5 g/L 내지 약 1.5 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 0.75 g/L 내지 약 1.25 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 1 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 약 2℃ 내지 약 8℃의 온도에서 저장되도록 설계된, 약제학적 제형.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 투명한 무색 용액이고 가시적인 미립자가 없는, 약제학적 제형.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 시차 주사 형광 측정법으로 측정시:

(a) 약 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃ 초과, 약 65℃ 초과, 또는 약 66℃ 초과의 $T_{m1}$; 및/또는

(b) 약 70℃ 초과, 약 71℃ 초과, 약 72℃ 초과, 약 73℃ 초과, 약 74℃ 초과, 약 75℃ 초과, 약 76℃ 초과, 또는 약 77℃ 초과의 $T_{m2}$

로 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 제형이 약 67.0℃의 $T_{m1}$ 및 약 77.3℃의 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 35**

제34항에 있어서, $T_{m1}$ 및/또는 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 상기 약제학적 제형의 열 안정성 프로파일은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시, 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 상기 약제학적 제형을 5℃에서 1주 동안 인큐베

이션된 동일한 약제학적 제형과 비교할 때 약 2℃ 미만 또는 약 1℃ 미만으로 변화되는, 약제학적 제형.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 약 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃ 초과, 약 65℃ 초과, 약 66℃ 초과, 또는 약 67℃ 초과의 $T_{agg}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 37**

제36항에 있어서, $T_{agg}$에 의해 정의된 바와 같은 약제학적 제형의 열 안정성 프로파일은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시, 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 상기 약제학적 제형을 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 동일한 약제학적 제형과 비교할 때 약 2℃ 미만 또는 약 1℃ 미만으로 변화되는, 약제학적 제형.

**청구항 38**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형의 pH가 약제학적 제형이 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는, 약제학적 제형.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형의 pH가 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는, 약제학적 제형.

**청구항 40**

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 15 nm 미만, 약 14 nm 미만, 약 13 nm 미만, 또는 약 12 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약 11.6 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 42**

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 약 16 nm 미만, 또는 약 15 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약 14.4 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 44**

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 또는 약 16 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약 15.3 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 약제학적 제형.

**청구항 46**

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 또는 약 0.27 미만인, 약제학적 제형.

**청구항 47**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약 0.26인, 약제학적 제형.

**청구항 48**

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 약 0.27 미만, 또는 약 0.26 미만인, 약제학적 제형.

**청구항 49**

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약 0.25인, 약제학적 제형.

**청구항 50**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.40 미만, 약 0.35 미만, 또는 약 0.34 미만인, 약제학적 제형.

**청구항 51**

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약 0.33인, 약제학적 제형.

**청구항 52**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과인, 약제학적 제형.

**청구항 53**

제52항에 있어서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 99.0%인, 약제학적 제형.

**청구항 54**

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 81% 초과, 약 82% 초과, 약 83% 초과, 약 84% 초과, 또는 약 85% 초과인, 약제학적 제형.

**청구항 55**

제54항에 있어서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 85.2%인, 약제학적 제형.

**청구항 56**

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과,

또는 약 98% 초과인, 약제학적 제형.

**청구항 57**

제56항에 있어서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 98.9%인, 약제학적 제형.

**청구항 58**

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 약제학적 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 단일-용량 요법으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 59**

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 약제학적 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여 사이에 적어도 3주 또는 투여 사이에 적어도 4주의 간격을 둔 다중-용량 요법으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 3주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 61**

제59항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 4주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 62**

제59항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 6주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 63**

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 진행성 질병, 허용할 수 없는 독성을 발병하거나 철회의 기준을 충족하는 경우 다중-용량 요법을 중단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 64**

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 다중-용량 요법 동안 완전 반응(CR)을 경험하는 경우, 완전 반응의 확인 후 적어도 12개월 동안 다중-용량 요법이 추가로 투여되는, 방법.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 다중-용량 요법의 총 기간이 24개월 이하인, 방법.

**청구항 66**

제64항에 있어서, 총 치료 기간이 24개월 초과인, 방법.

**청구항 67**

제58항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 피하 주사에 의해 투여되는, 방법.

**청구항 68**

제58항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 대상체의 체중을 기준으로 약 0.05 μg/kg 내지 약 1.75 μg/kg의 투여량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 69**

제58항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 대상체의 체중을 기준으로 약 0.05 μg/kg, 약 0.10 μg/kg, 약 0.20 μg/kg, 약 0.40 μg/kg, 약 0.60 μg/kg, 약 0.80 μg/kg, 약 1.00 μg/kg, 약 1.20 μg/kg, 약 1.40 μg/kg, 또는 약 1.75 μg/kg의 투여량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하기에 충분한

양으로 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 70**

제58항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 대상체의 체중을 기준으로 0.00 μg/kg 초과 및 약 0.05 μg 미만의 투여량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 71**

제58항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 대상체의 체중을 기준으로 약 1.75 μg/kg 초과의 투여량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 72**

제58항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 암을 갖는, 방법.

**청구항 73**

제72항에 있어서, 상기 대상체가 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는, 방법.

**청구항 74**

제72항 또는 제73항에 있어서, 상기 대상체에서 암의 존재가 고형 종양에 대한 반응 평가 기준(RECIST), 버전 1.1을 사용하여 확인되는, 방법.

**청구항 75**

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 방광암, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 결장직장암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종(RCC), 자궁내막 암종, 피부 T 세포 림프종, 및 삼중 음성 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 76**

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 항-PD-1 불응성인, 방법.

**청구항 77**

제75항에 있어서, 상기 대상체가 흑색종을 갖는, 방법.

**청구항 78**

제77항에 있어서, 상기 대상체가 항-PD-1 항체로 적어도 6주 동안 이전에 치료받은, 방법.

**청구항 79**

제78항에 있어서, 상기 대상체가 항-PD-1 항체를 투여받는 동안 질병 진행의 초기 진단 후 적어도 4주에 질병 진행이 확인된, 방법.

**청구항 80**

제79항에 있어서, 질병의 진행이 방사선학적 또는 임상적 관찰에 의해 확인되는, 방법.

**청구항 81**

제77항에 있어서, 상기 대상체가 BRAF 활성화 돌연변이를 포함하는 종양을 갖는 경우, 상기 대상체가 BRAF 억제제로 이전에 치료받은, 방법.

**청구항 82**

제75항에 있어서, 상기 대상체가 RCC를 갖는, 방법.

**청구항 83**

제82항에 있어서, 상기 RCC가 투명 세포 조직학을 갖는, 방법.

**청구항 84**

제82항에 있어서, 환자가 항-PD-1/PD-L1 항체 및/또는 항-혈관 내피 성장 인자 요법으로 이전에 치료받은, 방법.

**청구항 85**

제82항에 있어서, 상기 대상체가 3개 라인 이하의 요법을 이전에 받은, 방법.

**청구항 86**

제75항에 있어서, 상기 대상체가 요로상피 암종을 갖는, 방법.

**청구항 87**

제86항에 있어서, 상기 대상체가 요로상피의 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 암종을 갖는, 방법.

**청구항 88**

제86항에 있어서, 상기 대상체가 백금-함유 요법을 포함하는 단일 치료로 이전에 치료받았고, 백금-함유 요법의 마지막 투여 후 6개월 이내에 방사선학적 진행 재발을 나타내는, 방법.

**청구항 89**

제86항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 2개 라인 이하의 요법을 받은, 방법.

**청구항 90**

제86항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 단일요법으로서 또는 백금 기반 화학요법과 조합하여 관문 억제제(예를 들어, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체) 요법을 받지 않은, 방법.

**청구항 91**

제58항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 단일요법으로서 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 92**

제58항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 조합 요법으로서 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 93**

제92항에 있어서, 상기 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 94**

제93항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 펨브롤리주맙인, 방법.

**청구항 95**

제94항에 있어서, 펨브롤리주맙이 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 96**

제94항 또는 제95항에 있어서, 펨브롤리주맙이 200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 97**

제94항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 펨브롤리주맙의 투여가 상기 약제학적 제형의 각각의 투여에 선행하는, 방법.

**청구항 98**

제97항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 펨브롤리주맙의 투여 완료 후 1시간 이내에 투여되는, 방법.

**청구항 99**

제92항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙인, 방법.

**청구항 100**

제99항에 있어서, 니볼루맙이 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 101**

제99항 또는 제100항에 있어서, 니볼루맙이 480 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 102**

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 니볼루맙의 투여가 상기 약제학적 제형의 각각의 투여에 선행하는, 방법.

**청구항 103**

제102항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 니볼루맙의 투여 완료 후 1시간 이내에 투여되는, 방법.

**청구항 104**

제99항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 흑색종, NSCLC, SCLC, RCC, 고전적 호지킨 림프종, HNSCC, 요로상피 암종, 결장직장암, 간세포 암종, 방광암, 및 식도암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 105**

제104항에 있어서, 상기 암이 흑색종인, 방법.

**청구항 106**

제105항에 있어서, 상기 흑색종이 절제불가능한 것인, 방법.

**청구항 107**

제104항에 있어서, 상기 암이 결장직장암인, 방법.

**청구항 108**

제107항에 있어서, 상기 결장직장암이 미세부수체 불안정성이 높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍 전이(dMMR) 결장직장암인, 방법.

**청구항 109**

제92항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 암 세포를 용해하거나, 종양을 제거하거나, 종양의 부피를 줄이기 위해 외과적 개입을 수행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 110**

제109항에 있어서, 상기 외과적 개입이 냉동요법을 포함하는, 방법.

**청구항 111**

제109항에 있어서, 상기 외과적 개입이 온열요법을 포함하는, 방법.

**청구항 112**

제109항에 있어서, 상기 외과적 개입이 대상체에게 방사선요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 113**

제112항에 있어서, 상기 방사선요법이 정위 신체 방사선요법(SBRT)인, 방법.

**청구항 114**

제92항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 NK 세포-표적화 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 115**

제114항에 있어서, 상기 대상체에게 다중-특이적 결합 단백질이 투여되는, 방법.

**청구항 116**

제92항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 키메라 항원 수용체 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 117**

제92항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 사이토카인 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 118**

제92항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 선천성 면역계 작용제 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 119**

제92항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 화학요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 120**

제92항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 표적화된 항원 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 121**

제92항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 종양용해성 바이러스 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 122**

약제학적 제형을 투여받는 대상체에서 독성을 검출하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체의 혈액 내 C-반응성 단백질(CRP)의 농도를 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 약제학적 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 방법.

**청구항 123**

제122항에 있어서,

(1) 상기 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, 상기 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되고; 그리고

(2) 상기 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 C-반응성 단백질 농도와 거의 같거나 낮으면, 상기 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되지 않는, 방법.

**청구항 124**

제122항에 있어서, 상기 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, (1) 상기 약제학적 제형의 투여가 일시 중지되거나; (2) 이종이량체 Fc-융합 단백질이 더 낮은 용량으로 투여되거나; (3) 상기 대상체에서 상기 제형의 독성 효과를 줄이거나 완화하기 위한 교정 조치가 취해지는, 방법.

**청구항 125**

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 약제학적 제형 또는 제58항 내지 제124항 중 어느 한 항의 방법에 있어서, 상기 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드가 인간 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드인, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 126**

제125항에 있어서, 상기 다중서브유닛 사이토카인이 인간 IL12인, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 127**

제126항에 있어서, 상기 인간 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드가 Fc의 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하는, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 128**

제127항에 있어서, 상기 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드가 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 또는 L235E, G237A, P329A, A330S, 및 P331S로부터 선택되는 돌연변이를 포함하는, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 129**

제128항에 있어서, 상기 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드가 각각 돌연변이 L234A, L235A, 및 P329A를 포함하는, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 130**

제129항에 있어서, 상기 다중서브유닛 사이토카인의 제1 서브유닛이 IL12의 p40 서브유닛이고 다중서브유닛 사이토카인의 제2 서브유닛이 IL12의 p35 서브유닛인, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 131**

제130항에 있어서, 상기 다중서브유닛 사이토카인의 제1 서브유닛이 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고, 다중서브유닛 사이토카인의 제2 서브유닛이 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 132**

제131항에 있어서, 상기 다중서브유닛 사이토카인의 제2 서브유닛이 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인에 융합되는, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 133**

제132항에 있어서,

(a) 제1 항체 Fc 도메인은 돌연변이 L234A, L235A, P329A, Y349C, K360E, 및 K409W를 포함하고, 그리고

(b) 제2 항체 Fc 도메인은 돌연변이 L234A, L235A, P329A, Q347R, S354C, D399V, 및 F405T를 포함하는, 약제학

적 제형 또는 방법.

**청구항 134**

제133항에 있어서,

(a) 제1 항체 Fc 도메인은 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하고, 그리고

(b) 제2 항체 Fc 도메인은 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하는,

약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 135**

제134항에 있어서, 상기 제1 항체 Fc 도메인 펩티드는 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하고 제2 항체 Fc 도메인 펩티드는 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는, 약제학적 제형 또는 방법.

**청구항 136**

약제학적 제형을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트로서, 여기서 약제학적 제형은:

(a) 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질로서, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 이종이량체 Fc-융합 단백질; 및

(b) 약제학적으로 허용되는 담체

를 포함하고,

여기서 상기 하나 이상의 용기는 약 0.1 mg 내지 약 2 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 집합적으로 포함하는, 키트.

**청구항 137**

제136항에 있어서, 상기 하나 이상의 용기가 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 집합적으로 포함하는, 키트.

**청구항 138**

제137항에 있어서, 상기 하나 이상의 용기가 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 집합적으로 포함하는, 키트.

**청구항 139**

제138항에 있어서, 상기 키트가 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 하나의 용기를 포함하는, 키트.

**청구항 140**

제136항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 동결건조 제형 또는 액체 제형인, 키트.

**청구항 141**

제140항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 1 mL의 부피로 공급되는 액체 제형인, 키트.

**청구항 142**

암 치료용 약제의 제조에서의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도로서, 여기서 약제는 하나 이상의 용기에 함유된 약 0.5 g/L 내지 약 1.5 g/L의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 액체 약제학적 제형으로 제조되고,

여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍,

및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도.

**청구항 143**

제142항에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형이 약 1.0 g/L의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도.

**청구항 144**

암 치료용 약제의 제조에 있어서 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도로서, 여기서 약제는 하나 이상의 용기에 함유된 약 0.1 mg 내지 약 2 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 액체 약제학적 제형으로 제조되고,

여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도.

**청구항 145**

제144항에 있어서, 상기 액체 약제학적 제형이 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도.

**청구항 146**

제142항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제가 하나의 용기에 함유된, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도.

**청구항 147**

제142항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 용기가 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 함유하는, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도.

**청구항 148**

제146항 또는 제147항에 있어서, 상기 약제가 3주마다 제1일에 대상체에게 투여되는, 용도.

**청구항 149**

제146항 또는 제147항에 있어서, 상기 약제가 4주마다 제1일에 대상체에게 투여되는, 용도.

**청구항 150**

제146항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제가 피하 투여되는, 용도.

**청구항 151**

제146항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제가 약 0.1 mL 내지 약 1 mL의 부피로 투여되는, 용도.

**청구항 152**

제151항에 있어서, 상기 약제가 약 1 mL의 부피로 투여되는, 용도.

**청구항 153**

제146항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제가 최대 2군데의 주사 부위에 투여되는, 용도.

**청구항 154**

제153항에 있어서, 두 번째 주사가 첫 번째 주사 후 10분 이내에 완료되는, 용도.

**청구항 155**

제146항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제가 약 0.05 mg/kg 내지 약 1.75 mg/kg의 용량으로 투여되는, 용도.

**청구항 156**

제155항에 있어서, 상기 약제가 약 1 mg/kg의 용량으로 투여되는, 용도.

**청구항 157**

제146항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제가 0.9% 식염수(주사용 염화나트륨) 및 0.01% 폴리소르베이트 80의 용액으로 투여 전에 희석되는, 용도.

**청구항 158**

약제학적 제형의 제조를 위한 이종이량체 Fc 융합 단백질을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 배양액으로부터 수득한 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액에 30분 내지 90분 동안 아세트산을 첨가하는 단계를 포함하고, 여기서 아세테이트는 용액의 pH를 pH 3.55 내지 3.75로 조정 및 유지하고,

여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 방법.

**청구항 159**

제158항에 있어서, 상기 아세트산이 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액에 약 60분 동안 첨가되는, 방법.

**청구항 160**

제158항 또는 제159항에 있어서, 상기 아세트산이 용액의 pH를 약 3.65로 조정 및 유지하는, 방법.

**청구항 161**

제158항에 있어서, 상기 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 상기 CHO 세포 배양물이 현탁액에서 유지되는, 방법.

**청구항 162**

제161항에 있어서, 상기 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 CHO 세포 배양물이 생물반응기에서 7 내지 21일 동안 배양되는, 방법.

**청구항 163**

제161항 또는 제162항에 있어서, 상기 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 CHO 세포 배양물이 생물반응기에서 14일 동안 배양되는, 방법.

**청구항 164**

제158항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 CHO 세포 배양물이 심층 여과에 의해 수확되어 CHO 수확 배지를 생산하는, 방법.

**청구항 165**

제164항에 있어서, 상기 심층 여과가 DOHC 및 XOHC 필터로 이루어진 2-단계 일회용 심층 여과인, 방법.

**청구항 166**

제164항 또는 제165항에 있어서, 상기 이종이량체 Fc-융합 단백질이 단백질 A 포획 크로마토그래피, 혼합 모드 크로마토그래피, 및 양이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 CHO 수확 배지로부터 정제되어 이종이량체 Fc 융합 단백질을 포함하는 용액을 생산하는, 방법.

**청구항 167**

제166항에 있어서, 단백질 A 포획 크로마토그래피가:

단백질 A 수지를 pH 7.5에서 20 mM 트리스, 150 mM NaCl로 평형화하는 단계;

CHO 수확 배지를 단백질 A 수지에 로딩하는 단계;

로딩된 단백질 A 수지를 pH 7.5에서 20 mM 트리스, 150 mM NaCl로 세척하는 단계;

로딩된 단백질 A 수지를 pH 5.4에서 50 mM 아세테이트로 세척하는 단계; 및

단백질 A 수지로부터의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 pH 3.7에서 50 mM 아세테이트, 100 mM 아르기닌으로 용리하고 1.25 AU/cm 상승에서 시작하여 1.25A U/cm 하강으로 끝나는 280 nm UV에 의해 수집하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 168**

제167항에 있어서, 상기 아세트산이 단백질 A 수지로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액에 0.5 M의 농도로 첨가되고, 여기서 상기 아세트산이 60분 동안 용액의 pH를 pH 3.65로 산성화한 다음, 2 M 트리스를 첨가하여 용액을 pH 5.2로 중화시키는, 방법.

**청구항 169**

제168항에 있어서, 용액의 산성화 및 중화 후, 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액을 0.2 μm 필터에 통과시키는, 방법.

**청구항 170**

제169항에 있어서, 단백질 A 수지로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 여과된 용액이 XOSP 심층 여과를 통과하는, 방법.

**청구항 171**

제170항에 있어서, 혼합 모드 크로마토그래피가:

혼합 모드 크로마토그래피 컬럼을 pH 5.2에서 50 mM 아세테이트로 평형화하는 단계;

XOSP 여과를 통과한 용액을 혼합 모드 크로마토그래피 컬럼에 로딩하는 단계;

로딩된 혼합 모드 크로마토그래피 컬럼을 pH 5.2에서 50 mM 아세테이트로 세척하는 단계; 및

혼합 모드 크로마토그래피 컬럼으로부터 이종이량체 Fc-융합 단백질을 pH 5.2에서 50 mM 아세테이트, 250 mM NaCl로 용리하고 0.625 AU/cm 상승에서 시작하여 1.50 AU/cm 하강으로 끝나는 280 nm UV에 의해 수집하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 172**

제171항에 있어서, 혼합 모드 크로마토그래피 컬럼으로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액을 0.2 μm 필터에 통과시키는, 방법.

**청구항 173**

제172항에 있어서, 양이온 교환 크로마토그래피가:

양이온 교환 크로마토그래피 수지를 pH 7.4에서 50 mM 트리스로 평형화하는 단계;

혼합 모드 크로마토그래피 컬럼에서 용리된 여과된 용액을 양이온 교환 크로마토그래피 수지에 로딩하는 단계;

로딩된 양이온 교환 크로마토그래피 수지를 pH 7.4에서 50 mM 트리스로 세척하는 단계; 및

양이온 교환 크로마토그래피 수지로부터 이종이량체 Fc-융합 단백질을 pH 7.4에서 50 mM 트리스 및 pH 7.4에서 50 mM 트리스, 0.5M NaCl의 구배로 용리하고 2.5 AU/cm 상승에서 시작하여 4.5 AU/cm에서 하강으로 끝나는 280 nm UV에 의해 수집하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 174**

제173항에 있어서, 상기 양이온 교환 크로마토그래피 수지로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액을 0.2 μm 필터에 통과시키는, 방법.

**청구항 175**

제174항에 있어서, 상기 양이온 교환 크로마토그래피 수지로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 여과된 용액을 프리필터, 20 nm 공칭 필터, 및 0.2 μm 막을 통해 나노여과하는, 방법.

**청구항 176**

제175항에 있어서, 상기 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 나노여과된 용액이 한외여과되고 정용여과되고, 여기서 한외여과 및 정용여과가:

한외여과 시스템을 pH 7.4에서 50 mM 트리스, 265 mM NaCl로 평형화하는 단계;

이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 나노여과된 용액을 약 5.0 g/L의 농도로 농축하는 단계;

pH 6.5에서 20 mM 시트레이트의 7 투석부피(diavolume)를 사용하여 완충액을 교환하는 단계;

이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 정용여과된 용액을 약 11.0 g/L의 농도로 농축하는 단계;

이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 농축 용액을 pH 6.5에서 20 mM 시트레이트를 사용하여 약 5 g/L 내지 약 10 g/L의 농도로 희석하는 단계; 및

pH 6.5에서 20 mM 시트레이트, 18%(w/v) 수크로스, 3%(w/v) 만니톨, 0.03%(w/v) 폴리소르베이트-80을 첨가하여 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트-80의 한외여과/정용여과 잔류(retentate) 용액의 최종 농도를 달성하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 177**

제176항에 있어서, 상기 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 한외여과/정용여과된 용액을 0.2 μm 막에 통과시켜 벌크 약물 물질을 생산하는, 방법.

**청구항 178**

제177항에 있어서, 상기 벌크 약물 물질이 pH 6.5에서 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 및 0.01%(w/v) 폴리소르베이트-80을 포함하는 0.2 μm 여과 완충액에서 80% 약물 생성물 용액으로 희석되는, 방법.

**청구항 179**

제177항 또는 제178항에 있어서, 상기 벌크 약물 물질 또는 80% 약물 생성물이 pH 6.5에서 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 및 0.01%(w/v) 폴리소르베이트-80를 포함하는 0.2 μm 여과된 완충액에서 1 mg/mL의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여용 농도로 희석되는, 방법.

**청구항 180**

적어도 6주 동안 관문 억제제 항체로 치료를 받은 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영

역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 방법.

**청구항 181**

제180항에 있어서, 상기 관문 억제제 항체가 항-세포예정사 단백질 1(PD-1) 항체인, 방법.

**청구항 182**

제180항 또는 제181항에 있어서, 상기 암이 흑색종인, 방법.

**청구항 183**

제182항에 있어서, 상기 흑색종이 절제불가능하거나 전이성인, 방법.

**청구항 184**

제182항 또는 제183항에 있어서, 상기 대상체가 항-PD-1 항체를 투여받는 동안 진행성 질병의 초기 진단 후 적어도 4주 후에 진행성 질병을 갖는 것으로 확인되는, 방법.

**청구항 185**

제182항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 항-PD-1 항체를 투여받는 동안 진행성 질병의 초기 진단 후 적어도 4주 후에 진행성 질병을 갖는 것으로 확인되는, 방법.

**청구항 186**

제184항 또는 제185항에 있어서, 진행성 질병이 방사선학적 또는 임상적 관찰에 의해 확인되는, 방법.

**청구항 187**

관문 억제제 항체 또는 항-혈관 내피 성장 인자 요법을 단일요법으로 또는 조합하여 치료를 받은 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc (결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 방법.

**청구항 188**

제187항에 있어서, 상기 관문 억제제 항체가 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체인, 방법.

**청구항 189**

제187항 또는 제188항에 있어서, 상기 암이 진행성 신세포 암종(RCC)인, 방법.

**청구항 190**

제189항에 있어서, 상기 RCC가 절제불가능하거나 전이성인, 방법.

**청구항 191**

제189항 또는 제190항에 있어서, 상기 RCC가 투명 세포 성분을 갖는, 방법

**청구항 192**

제189항 내지 제191항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 3개 라인 이하의 요법을 받은, 방법.

**청구항 193**

제189항 내지 제192항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 관문 억제제로 치료를 받지 않은, 방법.

**청구항 194**

제193항에 있어서, 상기 관문 억제제가 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 단일요법으로서 또는 백금 기반 화학요법과 조합하여 포함하는, 방법.

**청구항 195**

하나의 백금-함유 요법 단독 치료를 받은 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 방법.

**청구항 196**

제195항에 있어서, 상기 백금 함유 요법이 젬시타빈, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 및 독소루비신으로부터 선택되는 제제와 조합된 백금인, 방법.

**청구항 197**

제195항 또는 제196항에 있어서, 상기 암이 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 요로상피 암종인, 방법.

**청구항 198**

제197항에 있어서, 상기 요로상피 암종이 신우, 요관, 요로상피, 및 요도로 이루어진 군 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

**청구항 199**

제197항 또는 제198항에 있어서, 상기 요로상피 암종이 수술불가능한, 방법.

**청구항 200**

제197항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요로상피 암종이 보조제로서의 백금-함유 요법의 마지막 투여 후 6개월 이내에 방사선학적 진행 또는 재발을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 201**

제197항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요로상피 암종이 1차-라인 백금-함유 요법의 실패로 간주되는, 방법.

**청구항 202**

제197항 내지 제201항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 약제학적 제형의 투여 전에 요로상피 암종의 치료를 위한 2개 라인 이하의 요법(백금-함유 요법 포함)을 받은, 방법.

**청구항 203**

제197항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 1차-라인 요법으로서 관문 억제제(CPI)를 사용한 치료를 받지 않은, 방법.

**청구항 204**

제203항에 있어서, 상기 관문 억제제가 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체인, 방법.

**청구항 205**

제203항 또는 제204항에 있어서, 상기 관문 억제제가 단일요법 또는 백금 기반 화학요법과의 조합인, 방법.

**청구항 206**

제195항 내지 제205항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 펨브롤리주맙과 조합하여 투여되는, 방법.

**청구항 207**

제206항에 있어서, 펨브롤리주맙이 3주마다 1회 투여되는, 방법.

**청구항 208**

제206항 또는 제207항에 있어서, 펨브롤리주맙이 상기 약제학적 제형의 투여 전에 투여되는, 방법.

**청구항 209**

제208항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 펨브롤리주맙의 투여 완료 후 1시간 이내에 투여되는, 방법.

**청구항 210**

제206항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, 펨브롤리주맙이 200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 211**

제206항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 펨브롤리주맙이 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 212**

제206항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 대형 B 세포 림프종, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종, 및 자궁내막 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 213**

제195항 내지 제205항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 니볼루맙과 조합하여 투여되는, 방법.

**청구항 214**

제213항에 있어서, 니볼루맙이 상기 약제학적 제형의 투여 전에 투여되는, 방법.

**청구항 215**

제214항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 니볼루맙의 투여 완료 후 1시간 이내에 투여되는, 방법.

**청구항 216**

제213항 내지 제215항 중 어느 한 항에 있어서, 니볼루맙이 약 480 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 217**

제213항 내지 제216항 중 어느 한 항에 있어서, 니볼루맙이 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 218**

제213항 내지 제217항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 신세포 암종, 고전적 호지킨 림프종, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 결장직장암, 간세포 암종, 방광암, 및 식도암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 219**

제218항에 있어서, 상기 암이 흑색종인, 방법.

**청구항 220**

제219항에 있어서, 상기 흑색종이 절제불가능하거나 전이성인, 방법.

**청구항 221**

제218항에 있어서, 상기 암이 결장직장암인, 방법.

**청구항 222**

제221항에 있어서, 상기 결장직장암이 미세부수체 불안정성이 높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍(dMMR) 전이성 결장직장암인, 방법.

**청구항 223**

제180항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 3주마다 제1일에 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 224**

제180항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 4주마다 제1일에 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 225**

제180항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 피하 투여되는, 방법.

**청구항 226**

제180항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 0.1 mL 내지 약 1 mL의 부피로 투여되는, 방법.

**청구항 227**

제226항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 1 mL의 부피로 투여되는, 방법.

**청구항 228**

제180항 내지 제227항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 최대 2군데의 주사 부위에 투여되는, 방법.

**청구항 229**

제228항에 있어서, 두 번째 주사가 첫 번째 주사 후 10분 이내에 완료되는, 방법.

**청구항 230**

제180항 내지 제229항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 0.05 mg/kg 내지 약 1.75 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 231**

제230항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 1 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 232**

제180항 내지 제231항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 투여 전에 0.9% 식염수(주사용 염화나트륨) 및 0.01% 폴리소르베이트 80의 용액에서 희석되는, 방법.

**청구항 233**

제180항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암의 존재가 고형 종양에 대한 반응 평가 기준(RECIST), 버전 1.1을 사용하여 결정되는, 방법.

**청구항 234**

제180항 내지 제233항 중 어느 한 항에 있어서, 확인된 완전 반응을 갖는 대상체는 중단 기준이 충족되지 않는 한 확인 후 적어도 12개월 동안 상기 약제학적 제형으로 치료되는, 방법.

**청구항 235**

C-반응성 단백질(CRP)의 혈액내 농도가 모니터링되는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 방법.

**청구항 236**

제235항에 있어서,

(1) 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되고; 그리고

(2) 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 C-반응성 단백질 농도와 거의 같거나 낮으면, 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되지 않는, 방법.

**청구항 237**

제235항에 있어서, 상기 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, (1) 약제학적 제형의 투여가 일시 중지되거나; (2) 이종이량체 Fc-융합 단백질이 더 낮은 용량으로 투여되거나; (3) 대상체에서 제형의 독성 효과를 줄이거나 완화하기 위한 교정 조치가 취해지는, 방법.

**청구항 238**

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 피하 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고; 상기 약제학적 제형은 시트레이트; 당; 당 알코올; 및 비-이온성 계면활성제를 포함하고; 상기 제형의 pH는 5.5 내지 7.0인, 방법.

**청구항 239**

제136항 내지 제141항 중 어느 한 항의 키트, 제142항 내지 제157항 중 어느 한 항의 용도, 또는 제158항 내지 제238항 중 어느 한 항의 방법에 있어서, 상기 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역이 인간 IgG1 Fc 영역인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 240**

제239항에 있어서, 인간 IgG1 Fc 영역이 Fc의 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 241**

제240항에 있어서, 상기 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역이 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 또는 L235E, G237A, P329A, A330S, 및 P331S로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 242**

제241항에 있어서, 상기 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역이 각각 돌연변이 L234A, L235A, 및 P329A를 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 243**

제242항에 있어서, 상기 IL12의 p40 서브유닛이 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고 IL-12의 p35 서브유닛이 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 244**

제243항에 있어서, 상기 IL-12의 p35 서브유닛이 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 Fc 영역에 융합되는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 245**

제244항에 있어서,

(a) 제1 Fc 영역은 돌연변이 L234A, L235A, P329A, Y349C, K360E, 및 K409W를 포함하고, 그리고

(b) 제2 Fc 영역은 돌연변이 L234A, L235A, P329A, Q347R, S354C, D399V, 및 F405T를 포함하는,

키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 246**

제245항에 있어서,

(a) 제1 Fc 영역은 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하고, 그리고

(b) 제2 Fc 영역은 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하는,

키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 247**

제246항에 있어서, 상기 IL12의 p40 서브유닛에 연결된 제1 Fc 영역이 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하고 IL-12의 p35 서브유닛에 연결된 제2 Fc 영역은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 248**

제239항 내지 제247항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 (a) 시트레이트; (b) 당; (c) 당 알코올; 및 (d) 비-이온성 계면활성제를 포함하며, 여기서 상기 제형의 pH는 약 6.0 내지 약 7.0인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 249**

제248항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 시트레이트의 농도가 약 10 mM 내지 약 30 mM인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 250**

제249항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 시트레이트의 농도가 약 20 mM인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 251**

제248항 내지 제250항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 당의 농도가 약 3% 내지 약 12%(w/v)인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 252**

제251항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 당의 농도가 약 6%(w/v)인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 253**

제251항 또는 제252항에 있어서, 상기 당이 이당류인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 254**

제253항에 있어서, 상기 이당류가 수크로스인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 255**

제248항 내지 제254항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 당 알코올의 농도가 약 0.5% 내지 약 6%(w/v)인, 키트, 용도 또는 방법.

**청구항 256**

제255항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 당 알코올의 농도가 약 1%(w/v)인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 257**

제248항 내지 제256항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 당 알코올이 단당류로부터 유래된, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 258**

제257항에 있어서, 상기 당 알코올이 만니톨인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 259**

제248항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 비-이온성 계면활성제의 농도가 약 0.005% 내지 약 0.02%(w/v)인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 260**

제259항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 폴리소르베이트 80의 농도가 약 0.01%(w/v)인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 261**

제259항 또는 제260항에 있어서, 상기 비-이온성 계면활성제가 폴리소르베이트인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 262**

제261항에 있어서, 상기 폴리소르베이트가 폴리소르베이트 80인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 263**

제248항 내지 제262항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 pH가 약 6.1 내지 약 6.9인 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 264**

제263항에 있어서, 상기 pH가 약 6.2 내지 약 6.8인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 265**

제264항에 있어서, 상기 pH가 약 6.3 내지 약 6.7인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 266**

제265항에 있어서, 상기 pH가 약 6.4 내지 약 6.6인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 267**

제266항에 있어서, 상기 pH가 약 6.5인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 268**

제248항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 물을 추가로 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 269**

제268항에 있어서, 상기 물이 주사용수(USP)인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 270**

제248항 내지 제269항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 1 g/L 내지 약 10 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 271**

제270항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 2 g/L 내지 약 8 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 272**

제271항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 4 g/L 내지 약 6 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 273**

제272항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 5 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 274**

제248항 내지 제273항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 0.5 g/L 내지 약 1.5 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 275**

제274항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 0.75 g/L 내지 약 1.25 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 276**

제275항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 약 1 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함하는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 277**

제248항 내지 제276항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 2℃ 내지 8℃의 온도에서 저장되도록 설계된, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 278**

제248항 내지 제277항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 투명한 무색 용액이고 가시적 미립자가

없는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 279**

제248항 내지 제278항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 시차 주사 형광측정법으로 측정시:

(a) 약 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃ 초과, 약 65℃ 초과, 또는 약 66℃ 초과의 $T_{m1}$; 및/또는

(b) 약 70℃ 초과, 약 71℃ 초과, 약 72℃ 초과, 약 73℃ 초과, 약 74℃ 초과, 약 75℃ 초과, 약 76℃ 초과, 또는 약 77℃ 초과의 $T_{m2}$

로 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 280**

제279항에 있어서, 상기 제형이 약 67.0℃의 $T_{m1}$ 및 약 77.3℃의 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 281**

제280항에 있어서, $T_{m1}$ 및/또는 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 상기 약제학적 제형의 열 안정성 프로파일은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시, 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 상기 약제학적 제형을 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 동일한 약제학적 제형과 비교할 때 약 2℃ 미만 또는 약 1℃ 미만으로 변화되는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 282**

제248항 내지 제281항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 약 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃ 초과, 약 65℃ 초과, 약 66℃ 초과, 또는 약 67℃ 초과의 $T_{agg}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 283**

제282항 중 어느 한 항에 있어서, $T_{agg}$에 의해 정의된 바와 같은 약제학적 제형의 열 안정성 프로파일은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시, 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 상기 약제학적 제형을 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 동일한 약제학적 제형과 비교할 때 약 2℃ 미만 또는 약 1℃ 미만으로 변화되는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 284**

제248항 내지 제283항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 285**

제248항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 286**

제248항 내지 제285항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 15 nm 미만, 약 14 nm 미만, 약 13 nm 미만, 또는 약 12 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 287**

제286항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약 11.6 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 288**

제248항 내지 제287항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 약 16 nm 미만, 또는 약 15 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 289**

제288항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약 14.4 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 290**

제248항 내지 제289항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 또는 약 16 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 291**

제290항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 약 15.3 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 292**

제248항 내지 제291항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 또는 약 0.27 미만인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 293**

제248항 내지 제292항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약 0.26인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 294**

제248항 내지 제293항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 약 0.27 미만, 또는 약 0.26 미만인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 295**

제248항 내지 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약 0.25인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 296**

제248항 내지 제295항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.40 미만, 약 0.35 미만, 또는 약 0.34 미만인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 297**

제248항 내지 제296항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수가 약 0.33인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 298**

제248항 내지 제297항 중 어느 한 항에 있어서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시에, 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93%

초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 299**

제298항에 있어서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시에, 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 99.0%인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 300**

제248항 내지 제299항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시에, 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 81% 초과, 약 82% 초과, 약 83% 초과, 약 84% 초과, 또는 약 85% 초과인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 301**

제300항에 있어서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시에, 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 85.2%인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 302**

제248항 내지 제301항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시에, 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 또는 약 98% 초과인, 키트, 용도, 또는 방법.

**청구항 303**

제302항에 있어서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시에, 상기 약제학적 제형의 순도 프로파일이 약 98.9%인, 키트, 용도, 또는 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 4월 22일에 출원된 미국 가출원 63/013,834 및 2020년 6월 1일에 출원된 미국 가출원 63/033,161에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원과 함께 제출된 ASCII 텍스트 파일(명칭: 3338_259PC03_Seqlisting_ST25.txt; 크기: 946,336 바이트; 생성 날짜: 2021년 4월 21일)의 전자적으로 제출된 서열 목록의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0005] 본 개시내용은 이종이량체 Fc-융합 단백질에 대한 약제학적 제형 및 투여 요법, 및 암을 치료하기 위해 이러한 단백질을 사용하는 방법에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0006] 생리학적으로 활성인 단백질은 대부분 생체내 반감기가 짧은 단점이 있다. 이러한 단점을 해결하기 위해 PEG(폴리에틸렌 글리콜) 등에 접합시키거나 항체 Fc(결정화가능한 단편) 영역에 융합시키려는 시도가 있었다. 2개 이상의 상이한 서브유닛이 단백질 복합체를 형성하여 생리적 활성을 나타내는, 2개 이상의 상이한 서브유닛으로 구성된 단백질을 야생형 Fc 도메인에 융합시켜 Fc-융합 단백질 형태를 제조할 수 있으며, Fc의 동종이량체 성질로 인해 동종이량체를 형성할 수 있다. 2개 이상의 상이한 서브유닛이 단백질 복합체를 형성하여 생리적 활성을 나타내는, 2개 이상의 상이한 서브유닛으로 구성된 단백질을 또한 IgG1뿐만 아니라 IgG2, IgG3 및 IgG4와 같은 상이한 이소타입 항체로부터 유래된 이종이량체 Fc 영역에 융합시켜 이종이량체 Fc-융합 단백질을 형성할 수 있다. 따라서, 2개 이상의 상이한 서브유닛으로 구성되고 2개 이상의 서브유닛이 단백질 복합체를 형성하여 생리

학적 활성을 나타내는 단백질의 하나 이상의 서브유닛(들)은 이종이량체 Fc 변이체 영역의 말단에 융합되어 개선된 Fc-융합 단백질 형태를 형성할 수 있다.

[0007] Fc 이종이량체화(heterodimerization)는 유전 공학에 의해 Fc의 두 개의 상이한 CH3 도메인에 돌연변이를 유도하여 두 개의 Fc 단편이 자연 발생 항체와 매우 유사한 3차 구조를 가지면서 최소한의 서열 변이로 이종이량체를 형성하도록 하는 기술이다(예를 들어, 미국 특허 7,695,936 참조).

[0008] 본 개시내용에 기재된 발명은 Fc-융합 단백질 형태를 개선하기 위한 설계를 제공하며, 여기서 이종이량체 단백질의 2개의 서브유닛은 다양한 길이의 링커 또는 Fc의 CH2 및 CH3 도메인에서 돌연변이를 도입함으로써 상이한 이종이량체화 도메인을 갖는 2개의 Fc 도메인에 연결된다. 추가로, 본 개시내용에 기재된 발명은 이러한 단백질에 대한 약제학적 제형, 이러한 단백질 및 제형의 제조 방법, 및 이러한 단백질을 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다.

## *발명의 내용*

[0009] 본 발명은 일반적으로 IL12 서브유닛(들)을 포함하는 특정 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 약제학적 제형, 이러한 단백질 및 약제학적 제형의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양과 같은 암을 치료하기 위해 이러한 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적 제형을 사용하기 위한 투여 요법이 제공된다.

[0010] 따라서, 일 양태에서, pH 6.0 내지 7.0에서 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 다중서브유닛 사이토카인의 제1 서브유닛을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 다중서브유닛 사이토카인의 상이한 제2 서브유닛을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질, 시트레이트, 당, 당 알코올, 및 비-이온성 계면활성제를 포함하는 약제학적 제형이 본원에 제공되고, 여기서 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 각각 이종이량체화를 촉진하는 상이한 돌연변이를 포함하고, 여기서 다중서브유닛 사이토카인의 제1 서브유닛 및 상이한 제2 서브유닛은 서로 결합되어 있다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 Fc의 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다.

[0011] 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 시트레이트의 농도는 약 10 mM 내지 약 30 mM이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 시트레이트의 농도는 약 20 mM이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 당의 농도는 약 3% 내지 약 12%(w/v)이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 당의 농도는 약 6%(w/v)이다. 특정 구현예에서, 당은 이당류이다. 특정 구현예에서, 이당류는 수크로스이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 당 알코올의 농도는 약 0.5% 내지 약 6%(w/v)이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 당 알코올의 농도는 약 1%(w/v)이다. 특정 구현예에서, 당 알코올은 단당류로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 당 알코올은 만니톨이다.

[0012] 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 비-이온성 계면활성제의 농도는 약 0.005% 내지 약 0.02%(w/v)이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 폴리소르베이트 80의 농도는 약 0.01%(w/v)이다. 특정 구현예에서, 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트이다. 특정 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80이다.

[0013] 일부 구현예에서, pH는 약 6.1 내지 약 6.9이다. 특정 구현예에서, pH는 약 6.2 내지 약 6.8이다. 특정 구현예에서, pH는 약 6.3 내지 약 6.7이다. 일부 구현예에서, pH는 약 6.4 내지 약 6.6이다. 특정 구현예에서, pH는 약 6.5이다.

[0014] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 물을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 물은 주사용수(USP)이다.

[0015] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 g/L 내지 약 10 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 2 g/L 내지 약 8 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 4 g/L 내지 약 6 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 5 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다.

[0016] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.5 g/L 내지 약 1.5 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은는 약 0.75 g/L 내지 약 1.25 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함한다.

[0017] 일부 구현예에서, 제형은 2℃ 내지 8℃의 온도에서 저장되도록 설계된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 투명한 무색 용액이고 가시적 미립자가 없다.

[0018] 일부 구현예에서, 제형은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 약 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃, 약 65℃ 초과, 또는 약 66℃ 초과의 $T_{m1}$; 및/또는 약 70℃ 초과, 약 71℃ 초과, 약 72℃ 초과, 약 73℃ 초과, 약 74℃ 초과, 약 75℃ 초과, 약 76℃, 또는 약 77℃ 초과의 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는다. 특정 구현예에서, 제형은 약 67.0℃의 $T_{m1}$ 및 약 77.3℃의 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는다. 특정 구현예에서, $T_{m1}$ 및/또는 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 약제학적 제형의 열 안정성 프로파일은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 동일한 약제학적 제형와 비교하여, 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션될 때 약 2℃ 미만 또는 약 1℃ 미만으로 변화한다.

[0019] 일부 구현예에서, 제형은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 약 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃, 약 65℃ 초과, 약 66℃ 초과, 또는 약 67℃ 초과의 $T_{agg}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는다. 특정 구현예에서, $T_{agg}$에 의해 정의된 바와 같은 약제학적 제형의 열 안정성 프로파일은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 동일한 약제학적 제형와 비교하여, 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션될 때 약 2℃ 미만 또는 약 1℃ 미만으로 변화한다.

[0020] 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는다.

[0021] 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 25℃에서 동적 광산란으로 측정시 약 15 nm 미만, 약 14 nm 미만, 약 13 nm 미만, 또는 약 12 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 11.6 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 약 16 nm 미만 또는 약 15 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 14.4 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 또는 약 16 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 15.3 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다.

[0022] 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 또는 약 0.27 미만이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.26이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 약 0.27 미만, 또는 약 0.26 미만이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.25이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.40 미만, 약 0.35 미만, 또는 약 0.34 미만이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.33이다.

[0023] 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과이다. 특정 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 99.0%이다.

[0024] 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 81% 초과, 약 82% 초과, 약 83% 초과, 약 84% 초과, 또는 약 85% 초과이다. 특정 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 85.2%이다.

[0025] 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 약제학적

제형의 순도 프로파일은 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 또는 약 98% 초과이다. 특정 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출된 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정시 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 98.9%이다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 약제학적 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 단일-용량 요법으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 용량 사이에 적어도 3주 또는 용량 사이에 적어도 4주의 간격을 둔 다중-용량 요법의 약제학적 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 3주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 4주마다 1회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 6주마다 1회 대상체에게 투여된다.

[0028] 일부 구현예에서, 방법은 대상체가 진행성 질병, 허용할 수 없는 독성을 발병하거나 철회의 기준을 충족하는 경우 다중-용량 요법을 중단하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체가 다중-용량 요법 동안 완전 반응(CR)을 경험하는 경우, 다중-용량 요법은 완전한 반응의 확인 후 적어도 12개월 동안 추가로 투여된다. 특정 구현예에서, 다중-용량 요법의 총 기간은 24개월 이하이다. 특정 구현예에서, 총 치료 기간은 24개월 초과이다.

[0029] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0030] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 대상체의 체중을 기준으로 약 0.05 μg/kg 내지 약 1.75 μg/kg의 투여량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 대상체의 체중을 기준으로 약 0.05 μg/kg, 약 0.10 μg/kg, 약 0.20 μg/kg, 약 0.40 μg/kg, 약 0.60 μg/kg, 약 0.80 μg/kg, 약 1.00 μg/kg, 약 1.20 μg/kg, 약 1.40 μg/kg, 또는 약 1.75 μg/kg의 투여량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 대상체의 체중을 기준으로 0.00 μg/kg 초과 및 약 0.05 μg/kg 미만의 투여량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 대상체의 체중을 기준으로 약 1.75 μg/kg 초과의 투여량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다.

[0031] 일부 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체에서 암의 존재는 고형 종양에 대한 반응 평가 기준(RECIST), 버전 1.1을 사용하여 확인된다. 특정 구현예에서, 암은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 방광암, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 결장직장암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종(RCC), 자궁내막 암종, 피부 T 세포 림프종 및 삼중 음성 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 암은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 방광암, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 결장직장암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 난소암, 전립선암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종(RCC), 자궁내막 암종, 피부 T 세포 림프종 및 삼중 음성 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 대상체는 항-PD-1 불응성이다.

[0032] 일부 구현예에서, 대상체는 흑색종을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 적어도 6주 동안 항-PD-1 항체로 치료받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 항-PD-1 항체를 투여받는 동안 질병 진행의 초기 진단 후 적어도 4주에 질병 진행이 확인되었다. 특정 구현예에서, 질병의 진행은 방사선학적 또는 임상적 관찰에 의해 확인된다. 특정 구현예에서, 대상체가 BRAF 활성화 돌연변이를 포함하는 종양을 갖는 경우, 대상체는 이전에 BRAF 억제제로 치료받았다.

[0033] 일부 구현예에서, 대상체는 RCC를 갖는다. 특정 구현예에서, RCC는 투명 세포 조직학을 갖는다. 특정 구현예에서, 환자는 이전에 항-PD-1/PD-L1 항체 및/또는 항-혈관 내피 성장 인자 요법으로 치료받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 3개 라인 이하의 요법을 받았다.

[0034] 일부 구현예에서, 대상체는 요로상피 암종을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 요로상피의 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 암종을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 백금-함유 요법을 포함하는 단일 치료로 치료받았고 백금-함유 요법의 마지막 투여 후 6개월 이내에 방사선학적 진행 재발을 나타냈다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 2개 라인 이하의 요법을 받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 단일요법으로

서 또는 백금 기반 화학요법과 조합하여 관문 억제제(예를 들어, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체) 요법을 받지 않았다.

[0035] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 단일요법으로서 대상체에게 투여된다.

[0036] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 조합 요법으로서 대상체에게 투여된다.

[0037] 일부 구현예에서, 방법은 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 정맥내 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙의 투여는 약제학적 제형의 각각의 투여에 선행한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 펨브롤리주맙 투여 완료 후 1시간 이내에 투여된다.

[0038] 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 정맥내 투여된다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 약 480 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 니볼루맙의 투여는 약제학적 제형의 각각의 투여에 선행한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 니볼루맙 투여 완료 후 1시간 이내에 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, 조합 요법은 흑색종, NSCLC, SCLC, RCC, 고전적 호지킨 림프종, HNSCC, 요로상피 암종, 결장직장암, 간세포 암종 및 식도암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료를 위한 것이다. 일부 구현예에서 조합 요법은 흑색종, NSCLC, SCLC, RCC, 고전적 호지킨 림프종, HNSCC, 요로상피 암종, 결장직장암, 간세포 암종, 식도암, 위암, 난소암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 암은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 흑색종은 절제불가능하다. 일부 구현예에서 암은 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 결장직장암은 미세부수체 불안정성이 높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍 전이(dMMR) 결장직장암이다.

[0040] 일부 구현예에서, 방법은 대상체에서 암 세포를 용해하거나, 종양을 제거하거나, 종양의 부피를 줄이기 위해 외과적 개입을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 외과적 개입은 냉동요법을 포함한다. 특정 구현예에서, 외과적 개입은 온열요법을 포함한다. 특정 구현예에서, 외과적 개입은 대상체에게 방사선요법을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 방사선 요법은 정위 신체 방사선 요법(SBRT)이다.

[0041] 일부 구현예에서, 방법은 대상체에게 NK 세포-표적화 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 대상체는 다중-특이적 결합 단백질을 투여받는다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체에게 키메라 항원 수용체 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체에게 사이토카인 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체에게 선천성 면역계 작용제 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체에게 화학요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 표적화된 항원 요법을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체에게 종양용해성 바이러스 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0042] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체의 혈액 내 C-반응성 단백질(CRP)의 농도를 측정하는 것을 포함하여 약제학적 제형을 투여받는 대상체에서 독성을 검출하는 방법을 제공하며, 여기서 약제학적 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학으로 허용되는 담체를 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 각각 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 연결되며, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되고; 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 C-반응성 단백질 농도와 거의 같거나 낮으면, 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되지 않는다. 특정 구현예에서, 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, 약제학적 제형의 투여가 일시 중지되고, 이종이량체 Fc-융합 단백질이 더 낮은 용량으로 투여되거나, 또는 대상체에서 제형의 독성 효과를 줄이거나 완화하기 위한 교정 조치가 취해진다.

[0043] 본원에 기재된 약제학적 제형 또는 방법의 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 인간 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드이다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 사이토카인은 인간 IL12이다. 특정 구현예에서, 인간 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 Fc의 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 또는 L235E, G237A, P329A, A330S, 및 P331S로부터 선택되는 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 제

1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 각각 돌연변이 L234A, L235A, 및 P329A를 포함한다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 사이토카인의 제1 서브유닛은 IL12의 p40 서브유닛이고 다중서브유닛 사이토카인의 제2 서브유닛은 IL12의 p35 서브유닛이다. 약제학적 제형 또는 방법의 특정 구현예에서, 다중서브유닛 사이토카인의 제1 서브유닛은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고, 다중서브유닛 사이토카인의 제2 서브유닛은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함한다. 약제학적 제형 또는 방법의 특정 구현예에서, 다중서브유닛 사이토카인의 제2 서브유닛은 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인에 융합된다. 약제학적 제형 또는 방법의 특정 구현예에서, 제1 항체 Fc 도메인은 돌연변이 L234A, L235A, P329A, Y349C, K360E, 및 K409W를 포함하고, 제2 항체 Fc 도메인은 돌연변이 L234A, L235A, P329A, Q347R, S354C, D399V, 및 F405T를 포함한다. 약제학적 제형 또는 방법의 특정 구현예에서, 제1 항체 Fc 도메인은 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항체 Fc 도메인은 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함한다. 약제학적 제형 또는 방법의 특정 구현예에서, 제1 항체 Fc 도메인 펩티드는 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하고 제2 항체 Fc 도메인 펩티드는 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함한다.

[0044] 또 다른 양태에서, 약제학적 제형을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트가 본원에 제공되며, 여기서 약제학적 제형은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 하나 이상의 용기는 집합적으로 약 0.1 mg 내지 약 2 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 용기는 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 집합적으로 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 용기는 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 집합적으로 포함한다. 특정 구현예에서, 키트는 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 하나의 용기를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 동결건조 제형 또는 액체 제형이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 1 mL의 부피로 공급되는 액체 제형이다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 암 치료용 약제의 제조에서 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 하나 이상의 용기에 함유된 약 0.5 g/L 내지 약 1.5g/L의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 액체 약제학적 제형으로 제조되고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 액체 약제학적 제형은 약 1.0 g/L의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다.

[0046] 또 다른 양태에서, 암 치료용 약제의 제조에서 이종이량체 Fc-융합 단백질의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 약제는 하나 이상의 용기에 함유된 약 0.1 mg 내지 약 2 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질를 포함하는 액체 약제학적 제형으로 제조되고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 액체 약제학적 제형은 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제는 하나의 용기에 포함된다. 일부 구현예에서, 여기서 각각의 용기는 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 함유한다. 특정 구현예에서, 약제는 3주마다 제1일에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약제는 4주마다 제1일에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약제는 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 약제는 약 0.1 mL 내지 약 1 mL의 부피로 투여된다. 특정 구현예에서, 약제는 약 1 mL의 부피로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제는 최대 2군데의 주사 부위에 투여된다. 특정 구현예에서, 두 번째 주사는 첫 번째 주사 후 10분 이내에 완료된다. 일부 구현예에서, 약제는 약 0.05 mg/kg 내지 약 1.75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 약제는 약 1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제는 0.9% 식염수(주사용 염화나트륨) 및 0.01% 폴리소르베이트 80의 용액으로 투여 전에 희석된다.

[0047] 또 다른 양태에서, 약제학적 제형의 제조를 위한 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제조하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 배양물로부터 수득한 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액에 30분 내지 90분 동안 아세트산을 첨가하는 것을 포함하며, 여기서

아세테이트는 용액의 pH를 pH 3.55 내지 3.75로 조정 및 유지하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 아세트산은 약 60분 동안 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액에 첨가된다. 특정 구현예에서, 아세트산은 용액의 pH를 약 3.65로 조정하고 유지한다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 CHO 세포 배양물은 현탁액에서 유지된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 CHO 세포 배양물은 생물반응기에서 7 내지 21일 동안 배양된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 CHO 세포 배양물은 생물반응기에서 14일 동안 배양된다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질을 발현하는 CHO 세포 배양물을 심층 여과에 의해 수확하여 CHO 수확 배지를 수득한다. 특정 구현예에서, 심층 여과는 DOHC 및 XOHC 필터로 이루어진 2-단계 일회용 심층 여과이다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 단백질 A 포획 크로마토그래피, 혼합 모드 크로마토그래피, 및 양이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 CHO 수확 배지로부터 정제되어 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액을 수득한다.

[0048] 일부 구현예에서, 단백질 A 포획 크로마토그래피는 단백질 A 수지를 pH 7.5에서 20 mM 트리스, 150 mM NaCl로 평형화시키는 단계; CHO 수확 배지를 단백질 A 수지 상에 로딩하는 단계; 로딩된 단백질 A 수지를 pH 7.5에서 20 mM 트리스, 150 mM NaCl로 세척하는 단계; 로딩된 단백질 A 수지를 pH 5.4에서 50 mM 아세테이트로 세척하는 단계; 및 단백질 A 수지로부터의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 pH 3.7에서 50 mM 아세테이트, 100 mM 아르기닌으로 용리하고 1.25 AU/cm 상승에서 시작하여 1.25 AU/cm 하강으로 끝나는 280 nm UV에 의해 수집하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 아세트산은 단백질 A 수지로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액에 0.5 M의 농도로 첨가되고, 여기서 아세트산은 용액의 pH를 60분 동안 pH 3.65로 산성화한 다음, 2 M 트리스를 첨가하여 용액을 pH 5.2로 중화한다. 특정 구현예에서, 용액의 산성화 및 중화 후, 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액을 0.2 μm 필터에 통과시킨다. 특정 구현예에서, 단백질 A 수지로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 여과된 용액을 XOSP 심층 여과에 통과시킨다.

[0049] 일부 구현예에서, 혼합 모드 크로마토그래피는 혼합 모드 크로마토그래피 컬럼을 pH 5.2에서 50 mM 아세테이트로 평형화하는 단계; XOSP 여과를 통과한 용액을 혼합 모드 크로마토그래피 컬럼에 로딩하는 단계; 로딩된 혼합 모드 크로마토그래피 컬럼을 pH 5.2에서 50 mM 아세테이트로 세척하는 단계; 및 혼합 모드 크로마토그래피 컬럼으로부터 이종이량체 Fc-융합 단백질을 pH 5.2에서 50 mM 아세테이트, 250 mM NaCl로 용리하고 0.625 AU/cm 상승에서 시작하여 1.50 AU/cm 하강으로 끝나는 280 nm UV에 의해 수집하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 혼합 모드 크로마토그래피 칼럼으로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액을 0.2 μm 필터에 통과시킨다.

[0050] 일부 구현예에서, 양이온 교환 크로마토그래피는 양이온 교환 크로마토그래피 수지를 pH 7.4에서 50 mM 트리스로 평형화하는 단계; 혼합 모드 크로마토그래피 컬럼에서 용리된 여과된 용액을 양이온 교환 크로마토그래피 수지에 로딩하는 단계; 로딩된 양이온 교환 크로마토그래피 수지를 pH 7.4에서 50 mM 트리스로 세척하는 단계; 및 양이온 교환 크로마토그래피 수지로부터 이종이량체 Fc-융합 단백질을 pH 7.4에서 50 mM 트리스 및 pH 7.4에서 50 mM 트리스, 0.5M NaCl의 구배로 용리하고, 2.5 AU/cm 상승에서 시작하여 4.5 AU/cm 하강으로 끝나는 280 nm UV에 의해 수집하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 양이온 교환 크로마토그래피 수지로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 용액을 0.2 μm 필터에 통과시킨다. 특정 구현예에서, 양이온 교환 크로마토그래피 수지로부터 용리된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 여과된 용액은 예비 필터, 20 nm 공칭 필터 및 0.2 μm 막을 통해 나노여과된다.

[0051] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 나노여과된 용액은 한외여과 및 정용여과되며, 여기서 한외여과 및 정용여과는 한외여과 시스템을 pH 7.4에서 50 mM 트리스, 265 mM NaCl로 평형화하는 단계; 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 나노여과된 용액을 약 5.0 g/L의 농도로 농축하는 단계; pH 6.5에서 20 mM 시트레이트의 7 투석부피(diavolume)를 사용하여 완충액을 교환하는 단계; 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 정용여과된 용액을 약 11.0 g/L의 농도로 농축하는 단계; 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 농축 용액을 pH 6.5에서 20 mM 시트레이트를 사용하여 약 5 g/L 내지 약 10 g/L의 농도로 희석하는 단계; 및 pH 6.5에서 20 mM 시트레이트, 18%(w/v) 수크로스, 3%(w/v) 만니톨, 0.03%(w/v) 폴리소르베이트-80을 첨가하여 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트-80의 한외여과/정용여과 잔류물 용액의 최종 농도를 달성하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 이종이량체

Fc-융합 단백질을 포함하는 한외여과/정용여과된 용액을 0.2 μm 막에 통과시켜 벌크 약물 물질을 수득한다.

[0052] 일부 구현예에서, 벌크 약물 물질은 pH 6.5에서 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 및 0.01%(w/v) 폴리소르베이트-80을 포함하는 0.2 μm 여과된 완충액에서 80% 약물 생성물 용액으로 희석된다. 특정 구현예에서, 벌크 약물 물질 또는 80% 약물 생성물은 pH 6.5에서 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨 및 0.01%(w/v) 폴리소르베이트-80을 포함하는 0.2 μm 여과된 완충액에서 1 mg/mL의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여를 위한 농도로 희석된다.

[0053] 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 적어도 6주 동안 관문 억제제 항체로 치료를 받은 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 항체는 항-세포예정사 단백질 1(PD-1) 항체이다. 특정 구현예에서, 암은 흑색종이다. 특정 구현예에서, 흑색종은 절제불가능하거나 전이성이다. 특정 구현예에서, 대상체는 항-PD-1 항체를 투여받는 동안 진행성 질병의 초기 진단 후 적어도 4주 후에 진행성 질병을 갖는 것으로 확인된다. 특정 구현예에서, 대상체는 항-PD-1 항체를 투여받는 동안 진행성 질병의 초기 진단 후 적어도 4주 후에 진행성 질병을 갖는 것으로 확인된다. 특정 구현예에서, 진행성 질병은 방사선학적 또는 임상적 관찰에 의해 확인된다.

[0054] 또 다른 양태에서, 단일요법으로서 또는 조합하여 관문 억제제 항체 또는 항-혈관 내피 성장 인자 요법을 사용한 치료를 받은 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 항체는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체이다.

[0055] 특정 구현예에서, 암은 진행성 신세포 암종(RCC)이다. 특정 구현예에서, RCC는 절제불가능하거나 전이성이다. 특정 구현예에서, RCC는 투명 세포 성분을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 3개 라인 이하의 요법을 받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 관문 억제제로 치료를 받지 않았다. 특정 구현예에서, 관문 억제제는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 단일요법으로서 또는 백금 기반 화학요법과 조합하여 포함한다.

[0056] 또 다른 양태에서, 백금-함유 요법 단독 치료를 받은 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 각각 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 여기서 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 백금 함유 요법은 젬시타빈, 메토트렉세이트, 빈블라스틴 및 독소루비신으로부터 선택되는 제제와 조합된 백금이다. 특정 구현예에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 요로상피 암종이다. 특정 구현예에서, 요로상피암은 신우, 요관, 요로상피 및 요도로 이루어진 군 중 하나 이상을 포함한다. 특정 구현예에서, 요로상피 암종은 수술이 불가능하다. 특정 구현예에서, 요로상피 암종은 보조제로서의 백금-함유 요법의 마지막 투여 후 6개월 이내에 방사선학적 진행 또는 재발을 특징으로 한다.

[0057] 일부 구현예에서, 요로상피 암종은 1차-라인 백금 함유 요법의 실패로 간주된다. 특정 구현예에서, 대상체는 약제학적 제형의 투여 전에 요로상피 암종의 치료를 위해 2개 라인 이하의 요법(백금-함유 요법 포함)을 받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 1차-라인 요법으로서 관문 억제제(CPI)를 사용한 치료를 받지 않았다. 특정 구현예에서, 관문 억제제는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체이다. 특정 구현예에서, 관문 억제제는 단일요법 또는 백금 기반 화학요법과의 조합이다.

[0058] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 펨브롤리주맙과 조합하여 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 3주마

다 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약제학적 제형의 투여 전에 투여된다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 펨브롤리주맙의 투여 완료 후 1시간 이내에 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 조합은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종 및 자궁내막 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료을 위한 것이다. 일부 구현예에서, 조합은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 난소암, 전립선암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종 및 자궁내막 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료을 위한 것이다.

[0059] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 니볼루맙과 조합하여 투여된다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 4주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 니볼루맙은 약제학적 제형의 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 니볼루맙의 투여 완료 후 1시간 이내에 투여된다. 일부 구현예에서, 니볼루맙은 약 480 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 니볼루맙은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서 조합은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 신세포 암종, 고전적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 결장직장암, 간세포 암종, 방광암 및 식도암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료를 위한 것이다. 일부 구현예에서 조합은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 신세포 암종, 고전적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 결장직장암, 간세포 암종, 방광암, 식도암, 위암, 난소암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 암은 흑색종이다. 특정 구현예에서, 흑색종은 절제불가능하거나 전이성이다. 일부 구현예에서 암은 결장직장암이다. 특정 구현예에서, 결장직장암은 높은 미세부수체 불안정성이 높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍(dMMR) 전이성 결장직장암이다.

[0060] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 3주마다 제1일에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 4주마다 제1일에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.1 mL 내지 약 1 mL의 부피로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 mL의 부피로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 최대 2군데의 주사 부위에 투여된다. 특정 구현예에서, 두 번째 주사는 첫 번째 주사 후 10분 이내에 완료된다.

[0061] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.05 mg/kg 내지 약 1.75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 0.9% 식염수(주사용 염화나트륨) 및 0.01% 폴리소르베이트 80의 용액으로 투여 전에 희석된다.

[0062] 일부 구현예에서, 암의 존재는 고형 종양에 대한 반응 평가 기준(RECIST), 버전 1.1을 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 확인된 완전 반응을 갖는 대상체는 중단 기준이 충족되지 않는 한 확인 후 적어도 12개월 동안 약제학적 제형으로 치료된다.

[0063] 또 다른 양태에서, C-반응성 단백질(CRP)의 혈액 농도가 모니터링되는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 대상체에게 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 제형을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 각각 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되고; 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 C-반응성 단백질 농도와 거의 같거나 낮으면, 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, (1) 약제학적 제형의 투여가 일시 중지되거나; (2) 이종이량체 Fc-융합 단백질이 더 낮은 용량으로 투여되거나; (3) 대상체에서 제형의 독성 효과를 줄이거나 완화하기 위한 교정 조치가 취해진다.

[0064] 또 다른 양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 면역글로불린 Fc(결정화가능한 단편)의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 쌍, 및 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛을 포함하고, 여기서 IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 제1 Fc

영역 및 제2 Fc 영역에, 또는 각각 제2 Fc 영역 및 제1 Fc 영역에 연결되고, 여기서 p40 및 p35 서브유닛은 각각 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 연결되고, 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역의 CH3 도메인은 각각 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고; 약제학적 제형은 시트레이트; 당; 당 알코올; 및 비이온성 계면활성제를 포함하고, 제형의 pH는 5.5 내지 7.0이다.

[0065] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역은 인간 IgG1 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 Fc의 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 또는 L235E, G237A, P329A, A330S, 및 P331S로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역은 각각 돌연변이 L234A, L235A, 및 P329A를 포함한다.

[0066] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 특정 구현예에서, IL12의 p40 서브유닛은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고 IL-12의 p35 서브유닛은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함한다. 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 특정 구현예에서, IL-12의 p35 서브유닛은 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 Fc 영역에 융합된다. 일부 구현예에서, 제1 Fc 영역은 돌연변이 L234A, L235A, P329A, Y349C, K360E 및 K409W를 포함하고, 제2 Fc 영역은 돌연변이 L234A, L235A, P329A, Q347R, S354C, D399V, 및 F405T를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 Fc 영역은 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 Fc 영역은 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IL12의 p40 서브유닛에 연결된 제1 Fc 영역은 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하고, IL-12의 p35 서브유닛에 연결된 제2 Fc 영역은 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함한다.

[0067] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 (a) 시트레이트; (b) 당; (c) 당 알코올; 및 (d) 비-이온성 계면활성제를 포함하며, 여기서 제형의 pH는 약 6.0 내지 약 7.0이다. 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 시트레이트의 농도는 약 10 내지 약 30 mM이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 시트레이트의 농도는 약 20 mM이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 당의 농도는 약 3% 내지 약 12%(w/v)이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 당의 농도는 약 6%(w/v)이다. 일부 구현예에서, 당은 이당류이다. 일부 구현예에서, 이당류는 수크로스이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 당 알코올의 농도는 약 0.5% 내지 약 6%(w/v)이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 당 알코올의 농도는 약 1%(w/v)이다. 일부 구현예에서, 당 알코올은 단당류로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 당 알코올은 만니톨이다.

[0068] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 비-이온성 계면활성제의 농도는 약 0.005% 내지 약 0.02%(w/v)이다. 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 폴리소르베이트 80의 농도는 약 0.01%(w/v)이다. 일부 구현예에서, 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트이다. 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80이다. 일부 구현예에서, pH는 약 6.1 내지 약 6.9이다. 일부 구현예에서, pH는 약 6.2 내지 약 6.8이다. 일부 구현예에서, pH는 약 6.3 내지 약 6.7이다. 일부 구현예에서, pH는 약 6.4 내지 약 6.6이다. 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, pH는 약 6.5이다.

[0069] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 물을 추가로 포함한다. 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 물은 주사용수(USP)이다.

[0070] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 g/L 내지 약 10 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 2 g/L 내지 약 8 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 4 g/L 내지 약 6 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 5 g/L의 벌크 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.5 g/L 내지 약 1.5 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.75 g/L 내지 약 1.25 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 g/L의 농도의 투여용 단백질을 포함한다.

[0071] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 2℃ 내지 8℃의 온도에서 저장되도록 설계된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 투명한 무색 용액이고 가시적 미립자가 없다.

[0072] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시

약 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃ 초과, 약 65℃ 초과, 또는 약 66℃ 초과의 $T_{m1}$; 및/또는 약 70℃ 초과, 약 71℃ 초과, 약 72℃ 초과, 약 73℃ 초과, 약 74℃ 초과, 약 75℃ 초과, 약 76℃ 초과, 또는 약 77℃ 초과의 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는다. 일부 구현예에서, 제형는 약 67.0℃의 $T_{m1}$ 및 약 77.3℃의 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는다.

[0073] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, $T_{m1}$ 및/또는 $T_{m2}$에 의해 정의된 바와 같은 약제학적 제형의 열 안정성 프로파일은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 동일한 약제학적 제형과 비교하여 약제학적 제형을 50℃에서 1주 동안 인큐베이션했을 때 약 2℃ 미만 또는 약 1℃ 미만으로 변화된다. 일부 구현예에서, 제형은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃ 초과, 약 65℃ 초과, 약 66℃ 초과, 또는 약 67℃ 초과의 $T_{agg}$에 의해 정의된 바와 같은 열 안정성 프로파일을 갖는다. 일부 구현예에서, $T_{agg}$에 의해 정의된 바와 같은 약제학적 제형의 열 안정성 프로파일은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정시 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 동일한 약제학적 제형과 비교하여 약제학적 제형을 50℃에서 1주 동안 인큐베이션했을 때 약 2℃ 미만 또는 약 1℃ 미만으로 변화된다.

[0074] 본원에 제공된 키트, 용도, 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는다.

[0075] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 25℃에서 동적 광 산란에 의해 측정시 약 15 nm 미만, 약 14 nm 미만, 약 13 nm 미만, 또는 약 12 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 11.6 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다.

[0076] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시, 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 약 16 nm 미만, 또는 약 15 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 14.4 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다.

[0077] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시, 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 또는 약 16 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 15.3 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다.

[0078] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 또는 약 0.27 미만이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.26이다.

[0079] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 약 0.27 또는 약 0.26 미만이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.25이다.

[0080] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시, 약 0.40 미만, 약 0.35 미만, 또는 약 0.34 미만이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.33이다.

[0081] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정된 바와 같은 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과이다. 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정된 바와 같은 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 99.0%이다. 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의

주요 피크 면적에 의해 측정된 바와 같은 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 81% 초과, 약 82% 초과, 약 83% 초과, 약 84% 초과, 또는 약 85% 초과이다. 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정된 바와 같은 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 85.2%이다.

[0082] 본원에 제공된 키트, 용도 또는 방법의 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정된 바와 같은 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 또는 약 98% 초과이다. 일부 구현예에서, SEC-HPLC 분석에서 총 검출 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 측정된 바와 같은 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 98.9%이다.

[0083] 요약하면, 본 발명은 다중서브유닛 단백질의 이종이량체 Fc-융합 단백질 구성물을 제공한다. 이들 융합 단백질 구성물은 천연/자연 다중서브유닛 단백질과 비교하여 더 높은 혈청 반감기, 생산 동안 개선된 수율, 저장 중 향상된 안정성 및/또는 치료제로 사용될 때 개선된 효능을 나타낼 수 있다.

## *도면의 간단한 설명*

[0084] **도 1a 내지 1d**는 링커에 의해 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛, 및 다른 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 포함하는 예시적인 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다양한 특징을 예시하며, 여기서 서브유닛들은 2개의 이황화 결합에 의해 연결된다. **도 1a**는 예시적인 이종이량체 Fc-융합 단백질의 상이한 성분을 나타내는 일반적인 개략도를 보여준다. **도 1b**는 IL12 서브유닛 p40 및 p35, 링커, 및 돌연변이가 있는 Fc 도메인을 포함하는 예시적인 이종이량체 Fc-융합 단백질을 보여준다. **도 1c**는 **도 1a** 또는 **도 1b**의 이종이량체 Fc-융합 단백질에 존재할 수 있는 예시적인 돌연변이를 예시하는 개략도를 보여준다. **도 1d**는 **도 1a**, **도 1b** 또는 **도 1c**의 이종이량체 Fc-융합 단백질에서 형성될 수 있는 예시적인 이황화 결합을 예시하는 개략도를 보여준다.

**도 2a 내지 2c**는 CT26 종양 세포를 접종하고 재조합 마우스 IL-12(rmIL-12)(**도 2a**), DF-mIL-12-Fc wt(**도 2b**), DF-mIL-12-Fc si(**도 2c**), 또는 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 3**은 CT26 종양 세포를 접종하고 rmIL-12, DF-mIL-12-Fc wt, DF-mIL-12-Fc si, 또는 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리한 마우스의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 4a 내지 4d**는 CT26 종양 세포를 접종하고 1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt(**도 4a**), 1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si(**도 4b**), 0.1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt(**도 4c**), 0.1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si(**도 4d**), 또는 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 5**는 CT26 종양 세포를 접종하고 1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt, 1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si, 0.1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt, 0.1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si, 또는 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리한 마우스의 카플란-마이어 생존 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 6a 내지 6c**는 B16F10 흑색종 세포를 접종하고 rmIL-12(**도 6a**), DF-mIL-12-Fc wt(**도 6b**), DF-mIL-12-Fc si(**도 6c**), 또는 mIgG2a 이소타입 대조군로 주 1회 처리한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 7**은 B16F10 흑색종 세포를 접종하고 rmIL-12, DF-mIL-12-Fc wt, DF-mIL-12-Fc si, 또는 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리한 마우스의 카플란-마이어 생존 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 8a 내지 8d**는 B16F10 흑색종 세포를 접종하고 0.5 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt(**도 8a**), 0.5 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si(**도 8b**), 0.1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt(**도 8c**), 0.1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si(**도 8d**), 또는 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 9**는 B16F10 흑색종 세포를 접종하고 0.5 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt, 0.5 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si, 0.1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt, 0.1 μg rmIL-12의 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si, 또는 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리한 마우스의 카플란-마이어 생존 곡선을 보여주는

그래프이다.

**도 10a**는 HEK-Blue IL-12 리포터 검정을 사용한 DF-hIL-12-Fc si(DF IL-12-Fc) 또는 재조합 인간 IL-12(rhIL-12) 처리에 대한 IL-12 반응을 보여주는 그래프이다.

**도 10b**는 DF-hIL-12-Fc si(DF IL-12-Fc) 및 rhIL-12 처리에 대한 반응에서 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 의한 IFNɣ 생산을 보여주는 그래프이다.

**도 11**은 10 μg/kg으로 등몰량의 DF-hIL-12-Fc si 또는 야생형 rhIL-12의 단일 정맥내 투여 후 사이노몰구스 원숭이 K2 EDTA 혈장에서 DF-hIL-12-Fc si, rhIL-12, 및 IFNɣ의 상대 혈장 농도를 보여주는 그래프이다.

**도 12a 내지 12b**는 미경험 Balb/c 마우스에서 rmIL-12(**도 12**a) 및 DF-mIL-12-Fc si(**도 12b**)의 PK/PD 프로파일을 보여주는 그래프이다. **도 12a**는 미경험 Balb/c 마우스에서 rmIL-12의 PK/PD 프로파일을 나타내고, **도 12b**는 미경험 Balb/c 마우스IL-12에서 DF-mIL-12-Fc si의 PK/PD 프로파일을 보여준다. 혈청 내 IL-12 및 IFNɣ 수준을 ELISA로 분석하였다. **도 12c**는 미경험 Balb/c 마우스에서 정맥내 투여된 DF-mIL-12-Fc si의 PK/PD 프로파일을 보여주는 그래프이다. **도 12d**는 미경험 Balb/c 마우스에서 복강내 투여된 DF-mIL-12-Fc si의 PK/PD 프로파일을 보여주는 그래프이다. **도 12e**는 미경험 Balb/c 마우스에서 피하 투여된 DF-mIL-12-Fc si의 PK/PD 프로파일을 보여주는 그래프이다. 평균 혈청 수준은 평균 ± SEM을 나타낸다.

**도 13a 내지 13c**는 DF-mIL-12-Fc si, 항-PD-1, 또는 이들의 조합으로 처리된 B16F10 종양-보유 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. 마우스를 0.5 μg 이소타입 대조군 또는 0.5 μg DF-mIL-12-Fc si(**도 13a**), 이소타입 대조군 또는 항-PD-1(**도 13b**), 및 이소타입 대조군 또는 DF-mIL-12-Fc si/항-PD-1(**도 13c**)로 복강내 처리하였다. 동물에게 상기 지시된 바와 같이 DF-mIL-12-Fc si를 주 1회 주사하고 항-PD-1을 주 2회 주사하였다. 종양 성장을 60일 동안 평가하였다. 그래프는 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여준다.

**도 14a 내지 14b**는 DF-mIL-12-Fc si, 항-PD-1, 또는 이들의 조합으로 처리된 B16F10 종양-보유 마우스의 생존 및 체중을 보여주는 그래프이다. 마우스를 이소타입, DF-mIL-12-Fc si, 항-PD-1 또는 DF-mIL-12-Fc si 및 항-PD-1의 조합으로 처리하였다. 동물에게 0.5 μg DF-mIL-12-Fc si를 주 1회 주사하고 200 μg 항-PD-1 또는 이소타입을 주 2회 주입했다. **도 14a**는 카플란-마이어 생존 곡선을 보여준다. **도 14b**는 마우스의 체중을 평균 ± 표준편차로 나타낸다.

**도 15a 내지 15c**는 DF-mIL-12-Fc si, mcFAE-C26.99 TriNKET, 또는 이들의 조합으로 처리된 B16F10 종양-보유 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. 마우스를 150 μg 이소타입 대조군 또는 0.5 μg DF-mIL-12-Fc si(**도 15a**), 이소타입 대조군 또는 150 μg TriNKET(**도 15b**), 및 이소타입 대조군 또는 DF-mIL-12-Fc si/TriNKET(**도 15c**)로 복강내 처리하였다. 동물에게 상기 지시된 바와 같이 DF-mIL-12-Fc si를 주 1회 주사하고 TriNKET을 주 3회 주사하였다. 종양 성장을 72일 동안 평가하였다. 그래프는 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여준다.

**도 16a 내지 16b**는 DF-mIL-12-Fc si, mcFAE-C26.99 TriNKET, 또는 이들의 조합으로 처리된 B16F10 종양-보유 마우스의 생존 및 체중을 보여주는 그래프이다. 마우스를 이소타입, DF-mIL-12-Fc si, TriNKET, 또는 DF-mIL-12-Fc si 및 TriNKET의 조합으로 처리하였다. 동물에게 0.5 μg DF-mIL-12-Fc si를 주 1회, 150 μg TriNKET 또는 이소타입을 주 3회 주입했다. **도 16a**는 카플란-마이어 생존 곡선을 보여준다. **도 16b**는 평균 + 표준 편차로서 마우스의 체중을 나타낸다.

**도 17**은 DF-mIL-12-Fc si/TriNKET 조합 요법(n=3)으로 처리되고, 생착에 의해 $2\times10^5$ B16F10 흑색종 세포로 재투여된 도 15의 B16F10 종양 모델 실험으로부터의 완전 반응(CR) 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 18a**는 CT26 종양 세포를 접종하고 단일 용량의 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2a 이소타입을 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 18b**는 CT26 종양 세포를 접종하고 매주 일정한 용량의 DF-mIL-12-Fc si, mIgG2a 이소타입, 또는 rmIL-12를 투여한 마우스의 체중 ± 표준 편차를 보여주는 그래프이다.

**도 18c**는 CT26 종양 모델에서 이전에 단일 용량의 DF-mIL-12-Fc si를 투여받았을 때 미경험 또는 완전 반응자(CR)였던, 재투여된 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 19a 내지 19b**는 CT26 종양 세포를 접종하고 매주 일정한 용량의 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2a 이소타입을

복강내(IP)(**도 19a**) 또는 피하(SC)(**도 19b**) 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 20**은 B16F10 흑색종 세포를 접종하고 단일 용량의 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2a 이소타입을 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 21a 내지 21b**는 B16F10 흑색종 세포를 접종하고 매주 일정한 용량의 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2a 이소타입을 복강내(IP)(**도 21a**) 또는 피하(SC)(**도 21b**) 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 22a 내지 22b**는 CT26 종양 세포를 접종하고 1 μg의 몰 당량의 rmIL-12으로 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2A 이소타입을 복강 내 단일 용량(**도 22a**) 또는 주 1회 용량(**도 22b**)으로 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 23a 내지 23b**는 CT26 종양 세포를 접종하고 주 1회 용량의 DF-mIL-12-Fc si를 피하 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 23a**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 2 μg mIgG2a 이소타입 대조군 또는 1 μg DF-mIL-12-Fc si로 1회(매주) 처리한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 23b**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 2 μg mIgG2a 이소타입 대조군 또는 2 μg DF-mIL-12-Fc si로 1회(매주) 처리한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 24a 내지 24c**는 B16F10 종양-보유 C57BL/6 마우스에서 단일 용량의 DF-mIL-12-Fc si 후 72시간에 혈액(좌측) 및 종양(우측) 샘플에서 IFNɣ(**도 24a**), CXCL9(**도 24b**), 및 CXCL10(**도 24c**) 수준을 보여주는 그래프이다.

**도 25a 내지 25c**는 1 μg/kg(**도 25a**), 2 μg/kg(**도 25b**), 또는 4 μg/kg(**도 25c**)의 DF-hIL-12-Fc si의 단일 피하 용량으로 처리된 사이노몰구스 원숭이에서 DF-hIL-12-Fc si의 약동학을 보여주는 선 그래프이다; 2240, 2241, 2740, 2741(**도 25a**); 3240, 3241, 3740, 3741(**도 25b**); 4240, 4241, 4740, 4741(**도 25c**)은 개별 사이노몰구스 원숭이 대상체를 나타낸다.

**도 26a 내지 26f**는 단일 피하 용량의 DF-hIL-12-Fc si로 처리된 사이노몰구스 원숭이에서 IFNɣ 및 IP10/CXCL10의 농도를 보여주는 선 그래프이다. **도 26a, 26c** 및 **26e**는 각각 1 μg/kg, 2 μg/kg, 및 4 μg/kg의 DF-hIL-12-Fc si로 처리된 사이노몰구스 원숭이에서의 IFNɣ 농도/발현 수준을 나타낸다. **도 26b, 26d** 및 **26f**는 각각 1 μg/kg, 2 μg/kg, 및 4 μg/kg의 DF-hIL-12-Fc si로 처리된 사이노몰구스 원숭이에서 IP10/CXCL10 농도/발현 수준을 나타낸다; 1240, 1740, 2240, 2241, 2740, 2741(**도 26a 내지 26b**); 1240, 1740, 3240, 3241, 3740, 3741(**도 26c, 26d, 26f**); 1240, 1740, 4240, 4241, 4740, 4741(**도 26e**)은 개별 사이노몰구스 원숭이 대상체를 나타낸다.

**도 27**은 유방암 세포를 접종하고 매주 일정한 용량의 단일 요법(이소타입 대조군, DF-mIL-12-Fc si, Doxil®(화학요법), 또는 10 Gy 조사), 또는 조합 요법(Doxil® 또는 방사선과 조합한 DF-mIL-12-Fc si)을 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 28a**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 이소타입 대조군 또는 항-PD-1 항체로 처리한(격주) 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 28b**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 이소타입 대조군 또는 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si의 매주 처리와 함께 항-PD-1 항체로 처리한(격주) Balb/c 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 29a**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 이소타입 대조군 또는 DF-mIL-12-Fc si로 1회(매주) 종양내 처리한 마우스 개체에서 처리된(Tr) 종양의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 29b**는 **도 29a**에 기재된 마우스 개체에서 비-처리(NT) CT26-Tyrp1 종양의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 30a**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 2 μg mIgG2a 이소타입 대조군 또는 2 μg DF-mIL-12-Fc si로 1회 처리한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 30b**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 2 μg mIgG2a 이소타입 대조군, 1 μg DF-mIL-12-Fc si(매주 투여), 2 μg DF-mIL-12-Fc si(매주 투여), 또는 2μg DF-mIL-12-Fc si(1회)로 처리한 마우스 개체의 평균 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 31a**는 L234A, L235A 및 P329A 돌연변이(LALAPA), 또는 L234A, L235A 및 P329G 돌연변이(LALAPG)를 갖는 DF hIL-12-Fc-si로 처리한 PHA-자극된 PBMC의 IFNɣ 생산을 보여주는 그래프이다. **도 31b**는 LALAPA 돌연변이, 또는 LALAPG 돌연변이를 갖는 DF hIL-12-Fc-si의 존재 또는 부재 하에 THP-1 세포에 결합하는 형광단-접합된 hIgG1의 유세포 분석 히스토그램을 나타낸다.

**도 32**는 DF hIL-12-Fc si를 제조하는 단계를 보여주는 공정 흐름도이다.

**도 33**은 DF-hIL-12-Fc si를 함유하는 약제학적 제형을 제조하기 위한 단계를 보여주는 공정 흐름도이다.

**도 34a**는 상이한 완충액를 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 자외선-가시광선 분광법(UV-Vis) 계산된 농도를 보여주는 그래프이다. **도 34b**는 DF-IL-12-Fc si를 함유하는 다양한 약제학적 제형의 pH를 보여주는 그래프이다.

**도 35a 내지 35b**는 5℃(**도 35a**) 및 50℃(**도 35b**)에서 1주 인큐베이션 후 DF-hIL-12-Fc si를 함유하는 특정 약제학적 제형의 다양한 제형의 시각적 외관 사진이다.

**도 36a** 및 **36b**는 5℃에서 1주 인큐베이션 후 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 평균 $T_{m1}$(**도 36a**) 및 $T_{m2}$(**도 36b**)를 보여주는 그래프이다.

**도 36c** 및 **36d**는 50℃에서 1주 인큐베이션 후 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 평균 $T_{m1}$(**도 36c**) 및 $T_{m2}$(**도 36d**)를 보여주는 그래프이다.

**도 36e 내지 36h**는 5℃(**도 36e 내지 36f**) 및 50℃(**도 36g 내지 36h**)에서 1주 인큐베이션 후 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 대표적인 시차 주사 형광측정법(DSF) 용융 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 37a 내지 37b**는 5℃(**도 37a**) 및 50℃(**도 37b**)에서 1주 인큐베이션 후 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 평균 $T_{agg}$를 보여주는 그래프이다.

**도 37c 내지 37f**는 5℃(**도 37c 내지 37d**) 및 50℃(**도 37e 내지 37f**)에서 1주 인큐베이션 후 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 대표적인 DSF 응집 곡선을 보여주는 그래프이다.

**도 38a 내지 38b**는 5℃(**도 38a**) 및 50℃(**도 38b**)에서 1주 인큐베이션 후 상이한 완충액를 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 UV-Vis 계산된 농도를 보여주는 그래프이다.

**도 39a 내지 39b**는 5℃(**도 39a**) 및 50℃(**도 39b**)에서 1주 인큐베이션 후 DF-hIL-12-Fc si를 함유하는 다양한 약제학적 제형의 pH를 보여주는 그래프이다.

**도 40a 내지 40b**는 5℃에서 1주 인큐베이션 후 상이한 완충액을 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 Z-평균 유체역학적 직경(**도 40a**) 및 다분산 지수(**도 40b**)를 보여주는 그래프이다. **도 40c 내지 40d**는 5℃에서 1주 인큐베이션 후 상이한 완충액을 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 평균 단량체 크기 및 평균 단량체 % Pd를 보여주는 그래프이다.

**도 40e 내지 40f**는 50℃에서 1주 인큐베이션 후 상이한 완충액을 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 Z-평균 유체역학적 직경(**도 40e**) 및 다분산 지수(**도 40f**)를 보여주는 그래프이다. **도 40g 내지 40h**는 50℃에서 1주 인큐베이션 후 상이한 완충액을 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 평균 단량체 크기(**도 40g**) 및 평균 단량체 % Pd(**도 40h**)를 보여주는 그래프이다.

**도 40i 내지 40j**는 **도 40a 내지 40d**에 기재된 데이터를 계산하는 데 사용된 대표적인 동적 광 산란(DLS) 트레이스를 보여준다. **도 40k 내지 40l**은 **도 40e 내지 40h**에 기재된 데이터를 계산하는 데 사용된 대표적인 DLS 트레이스를 보여준다.

**도 41**은 크기 배제 크로마토그래피 고성능 액체 크로마토그래피(SEC-HPLC)에 의해 측정된, 50℃에서 1주 인큐베이션 후 상이한 완충액을 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 % 순도를 보여주는 그래프이다.

**도 42**는 모세관 전기영동 나트륨 도데실 설페이트(CE-SDS)에 의해 측정된, 50℃에서 1주 인큐베이션 후 상이한 완충액을 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 DF-hIL-12-Fc si의 % 순도를 보여주는 그래프이다.

**도 43a**는 상이한 완충액 및 부형제를 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 1 mg/mL에서 DF hIL-12-Fc-si의 UV-Vis 계산된 농도를 보여주는 그래프이다. **도 43a**를 참조하면: 1은 완충액 교환을 나타내고; 2는 2 내지 8℃를 나타내고; 3은 50℃를 나타내고; 4는 동결/해동을 나타낸다. **도 43b**는 상이한 완충액 및 부형제를 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 10 mg/mL에서 DF hIL-12-Fc-si의 UV-Vis 계산된 농도를 보여주는 그래프이다. **도 43b를** 참조하면: 1은 완충액 교환을 나타내고; 2는 2 내지 8℃를 나타내고; 3은 50℃를 나타내고; 4는 동결/해동을 나

타낸다.

**도 44a 내지 44d**는 다양한 약제학적 제형에서 1 mg/mL 및 10 mg/mL에서 DF hIL-12-Fc-si의 평균 $T_{m1}$(**도 44a 및 44b**) 및 $T_{m2}$(**도 44c 및 44d**)를 보여주는 그래프이다.

**도 45a 내지 45d**는 다양한 약제학적 제형에서 DF hIL-12-Fc-si의 대표적인 DSF 용융 곡선을 보여준다.

**도 46a 내지 46b**는 다양한 약제학적 제형에서 1 mg/mL(**도 46a**) 및 10 mg/mL(**도 46b**)에서 DF hIL-12-Fc-si의 평균 $T_{agg}$를 보여주는 그래프이다.

**도 46c 내지 46f**는 다양한 약제학적 제형에서 1 mg/mL 및 10 mg/mL에서 DF hIL-12-Fc-si의 대표적인 DSF 응집 곡선을 보여준다.

**도 47a 내지 47f**는 상이한 스트레스 조건을 받은 다양한 약제학적 제형에서 1 mg/mL 및 10 mg/mL에서 DF hIL-12-Fc-si의 크기 분포를 나타내는 대표적인 DLS 트레이스를 보여준다.

**도 48a 내지 48h**는 상이한 스트레스 조건을 받은 다양한 약제학적 제형에서 1 mg/mL 및 10 mg/mL에서 DF hIL-12-Fc-si의 Z-평균 크기(**도 48a 내지 48b**), 다분산 지수(PDI)(**도 48c 내지 48d**), 단량체 크기(**도 48e 내지 48f**), 및 단량체 %Pd(**도 48g 내지 48h**)를 보여준다. **도 48a 내지 48h**에서: 1은 2 내지 8℃를 나타내고, 2는 50℃를 나타내고, 3은 동결/해동을 나타낸다.

**도 49a 내지 49d**는 상이한 스트레스 조건을 받은 다양한 약제학적 제형에서 1 mg/mL 및 10 mg/mL에서 DF hIL-12-Fc-si의 순도를 보여주는 그래프이다. **도 49a 내지 49b**는 50℃에서 인큐베이션 후 % 주요 피크를 보여준다. **도 49c 내지 49d**는 2 내지 8℃에서 인큐베이션 후 또는 동결-해동 주기 후 % 주요 피크를 보여준다. **도 49c 내지 49d**를 참조하면: 1은 2 내지 8℃를 나타내고, 2는 동결/해동을 나타낸다.

**도 50a 내지 50h**는 고정확도 액체 입자(HIAC) 분석에 의해 측정된 바와 같이, 상이한 스트레스 조건을 받은 DF hIL-12-Fc-si를 함유하는 다양한 약제학적 제형에서 입자 크기에 따른 입자 수를 보여주는 그래프이다. **도 50a 내지 50b**는 ≥ 2 μm 입자에 대한 계수를 보여준다. **도 50c 내지 50d**는 ≥ 5 μm 입자에 대한 계수를 보여준다. **도 50e 내지 50f**는 ≥ 10 μm 입자에 대한 계수를 보여주고, **50g 내지 50h**는 ≥ 25μm 입자에 대한 계수를 보여준다. **도 50a 내지 50h**를 참조하면: 1은 2 내지 8℃를 나타내고, 2는 50℃를 나타내고, 3은 동결/해동을 나타낸다.

**도 51a** 및 **51b**는 DF hIL-12-Fc-si가 단일요법(**도 51a**) 및 펨브롤리주맙과의 조합 요법(**도 51b**)으로 사용될 1상 및 2상 연구 설계를 보여주는 개략도이다.

**도 52a 및 52b**는 DF hIL-12-Fc-si가 단일요법(**도 52a**) 및 니볼루맙과의 조합 요법(**도 52b**)으로 사용될 1상 및 2상 연구 설계를 보여주는 개략도이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0085] 본 발명은 이종이량체 Fc-융합 단백질, 이러한 단백질을 포함하는 약제학적 제형, 및 암 치료를 포함하는 이러한 단백질 및 약제학적 제형을 사용하는 치료 방법에 대한 개선을 제공한다.

[0086] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 문구가 하기에 정의된다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "하나"는 "하나 이상"을 의미하고 문맥이 부적절하지 않는 한 복수를 포함한다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 뮤린, 유인원, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 보다 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 유익하거나 원하는 결과(예를 들어, 원하는 예방 또는 치료 효과)를 이행하기에 충분한 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여(들), 적용(들) 또는 투여량(들)으로 투여될 수 있고 특정 제형 또는 투여 경로에 제한되고자 하지 않는다. 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 병태, 질병, 장애 등의 개선 또는 이의 증상의 호전을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어 경감, 감소, 조절, 호전 또는 제거를 포함한다.

[0090] 본원에 사용된 용어 "약제학적 제형"은 조성물을 생체내 또는 생체외에서 진단 또는 치료 용도에 특히 적합하게

하는 불활성 또는 활성인 담체와 활성 제제의 조합을 지칭한다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 인산염 완충 식염수 용액, 물, 에멀젼(예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 에멀젼)과 같은 임의의 표준 약제학적 담체, 및 다양한 유형의 습윤제를 지칭한다. 조성물은 또한 안정화제 및 방부제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 보조제의 예는, 예를 들어 문헌[Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]을 참조한다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 대상체에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 이의 활성 대사산물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 산 또는 염기)을 지칭한다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유도될 수 있다. 예시적인 산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-술폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-술폰산, 벤젠술폰산 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체로 약제학적으로 허용되지는 않지만 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산부가염을 수득하는 데 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

[0093] 예시적인 염기는 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 및 화학식 $NW_4^+$(여기서, W는 $C_{1-4}$알킬임)의 화합물 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0094] 예시적인 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 염의 다른 예는 $Na^+$, $NH_4^+$ 및 $NW_4^+$(여기서, W는 $C_{1-4}$ 알킬기임) 등과 같은 적합한 양이온과 배합된 본 발명의 화합물의 음이온 등을 포함한다.

[0095] 치료적 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 염은 약제학적으로 허용되는 것으로 고려된다. 그러나, 약제학적으로 허용되지 않는 산 및 염기의 염은 또한 예를 들어 약제학적으로 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 사용될 수 있다.

[0096] 설명 전체에 걸쳐, 조성물이 특정 구성요소를 갖거나 포함하는 것으로 기재되거나, 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 추가로, 본질적으로 인용된 구성요소로 이루어지거나 인용된 구성요소로 이루어지고 인용된 처리 단계로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어지고 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재하는 것으로 고려된다.

[0097] 일반적으로, 백분율을 명시하는 조성은 달리 명시되지 않는 한 중량 기준이다. 또한 변수에 정의가 수반되지 않으면 변수의 이전 정의가 우선한다.

[0098] (a) 단백질

[0099] 본 발명은 다중서브유닛 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 Fc-융합 단백질 구성물을 제공한다. 이들 융합 단백질 구성물은 천연/자연 다중서브유닛 단백질과 비교하여 더 높은 혈청 반감기, 생산 동안 개선된 수율, 저장 중 향상된 안정성, 및/또는 치료제로 사용될 때 개선된 효능을 나타낼 수 있다.

[0100] (i) IgG1 Fc-융합 단백질

[0101] 일 양태에서, 본 발명은 제1 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제1 폴리펩티드 및 제1 항체 Fc 도메인에 결합된 제2 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 이종이량체 IgG1 Fc-융합 단백질을 제공하며, 여기서 제1 폴리펩티드는 서열번호 237 또는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 추가로 포함하고; 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합되고 다중서브유닛 단백질의 서브유닛이 서로 결합되고; 서열번호 237 또는 서열번호 6의 $X_1$이 L을 나타내고/내거나 서열번호 237 또는

서열번호 6의 $X_2$가 L을 나타내는 경우, 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 중 적어도 하나는 이종이량체화를 촉진하기 위한 Q347R 돌연변이를 포함한다.

[0102] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 237 또는 서열번호 6으로 이루어진다.

[0103] 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 스페이서 펩티드를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 링커는 서열번호 237 또는 서열번호 6의 서열, 및 스페이서 펩티드를 포함한다.

[0104] 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 237 또는 서열번호 6의 서열, 및 스페이서 펩티드를 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 237 또는 서열번호 6의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커의 아미노산 서열은 다중서브유닛 단백질의 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커의 아미노산 서열과 동일하다.

[0105] "스페이서 펩티드"라는 표제하에 기재된 임의의 스페이서 펩티드가 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 스페이서 펩티드는 서열번호 107 내지 120 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 스페이서 펩티드는 서열번호 107 내지 120 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 본원에 개시된 스페이서 펩티드 및 서열번호 237 또는 서열번호 6의 서열을 갖는 펩티드로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 본원에 개시된 스페이서 펩티드 및 서열번호 237 또는 서열번호 6의 서열을 갖는 펩티드로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 특정 구현예에서, 스페이서 펩티드는 링커 중 하나 또는 둘 모두에 대해 N-말단이다.

[0106] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 239 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 239 또는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0107] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 239의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0108] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 10 또는 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 10 또는 서열번호 244의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0109] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 10의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0110] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 238 또는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합시키는 링커는 서열번호 238 또는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0111] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 8 또는 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 8 또는 서열번호 241의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0112] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 15 또는 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 15 또는 서열번호 242의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0113] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 16 또는 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 16 또는 서열번호 243의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0114] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 65 또는 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 65 또는 서열번호 245의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0115] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 66 또는 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 66 또는 서열번호 246의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0116] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 11 또는 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합시키는 링커는 서열번호 11 또는 서열번호 240의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0117] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 12 또는 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 12 또는 서열번호 247의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0118] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 67 또는 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 67 또는 서열번호 248의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0119] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 68 또는 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 68 또는 서열번호 249의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0120] 특정 구현예에서, Fc 도메인 폴리펩티드는 IgG1 Fc의 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 단백질은 서로 이종이량체화를 촉진하는 두 돌연변이된 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드인 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함한다. 예를 들어, Fc 도메인이 인간 IgG1의 Fc로부터 유래된 경우, Fc 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234 내지 332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 위치에서 상이할 수 있다.

[0121] 일부 구현예에서, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234 내지 332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환에 의해 상이할 수 있다. 본원에 개시된 Fc 도메인 또는 힌지 영역의 모든 아미노산 위치는 EU 넘버링에 따라 넘버링된다.

[0122] 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 K360E 및 K409W로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하고, 제2 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 Q347R, D399V, 및 F405T로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 Q347R, D399V, 및 F405T로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하고, 제2 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 K360E 및 K409W로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 K360E 및 K409W를 포함하고, 제2 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 Q347R, D399V, 및 F405T를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 Q347R, D399V, 및 F405T를 포함하고, 제2 항체 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 K360E 및 K409W를 포함한다.

[0123] 일부 구현예에서, IgG1 Fc를 갖는 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 FcγR(예를 들어, FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA, 또는 FcγRIIIB) 또는 제1 및/또는 제2 폴리펩티드에서 보체 성분(예를 들어, C1q)에 대한 결합을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이(들)을 포함한다. 이러한 돌연변이는 효과기 기능을 감소시키는 데 유용하다. 예를 들어, 본 개시내용의 단백질은 L234A 및 L235A 돌연변이; L234A, L235A 및 P329A 돌연변이; L234A, L235A 및 P329G 돌연변이; 또는 L234A, L235E, G237A, A330S, 및 P331S 돌연변이를 포함한다.

[0124] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 각각 돌연변이 P329G 또는 P329A를 함유하는 제1 항체 IgG4 또는 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 IgG4 또는 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 각각 돌연변이 P329A를 포함하는 제1 항체 IgG4 또는 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 IgG4 또는 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함한다.

[0125] 일부 구현예에서, 제1 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 상이한 제2 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 각각은 A330S 및 P331S로부터 선택되는 돌연변이를 함유한다. 일부 구현예에서, 제1 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 상이한 제2 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 각각은 돌연변이 A330S 및 P331S를 함유한다.

[0126] 특정 구현예에서, IgG1 Fc 단량체 사이에 추가의 이황화 결합이 도입되며, 이는 이종이량체의 안정성을 개선한다. 예시적인 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛에 융합된 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 CH3 도메인에 Y349C 치환을 포함하고, 이는 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛에 융합된 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 상의 S354C 치환과 이황화 결합을 형성한다. 대안적으로, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛에 융합된 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 CH3 도메인에 S354C 치환을 포함하고, 이는 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛에 융합된 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 상의 Y349C 치환과 이황화 결합을 형성한다.

[0127] 하기 표 2에 제공된 임의의 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 하기 표 1에 제공된 임의의 IgG1 힌지 서열(이는 본 발명에서 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛의 단백질 서열을 제1 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커의 일부 또는 전체이거나, 또는 추가적인 서브유닛을 상이한 제2 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커이다)과 조합하여 사용될 수 있다. 예시적인 IgG1 힌지-Fc 도메인 폴리펩티드는 하기 표 3에 제공된다. 특정 구현예에서, Fc-융합 단백질의 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 서열번호 212 및 212; 213 및 214; 215 및 216; 217 및 218; 214 및 213; 216 및 215; 또는 218 및 217의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, Fc-융합 단백질의 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 서열번호 228 및 228; 229 및 230; 231 및 232; 233 및 234; 235 및 236; 230 및 229; 232 및 231; 234 및 233; 236 및 235; 228 및 250; 250 및 228; 250 및 250; 229 및 252; 252 및 229; 251 및 230; 230 및 251; 253 및 232; 232 및 253; 231 및 254; 254 및 231; 255 및 234; 234 및 255; 233 및 256; 256 및 233; 257 및 236; 236 및 257; 258 및 235; 또는 235 및 258의 아미노산 서열을 포함한다.

[0128] (ii) IgG4 Fc-융합 단백질

[0129] 일 양태에서, 본 발명은 다중서브유닛 단백질에 대한 개선을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 제1 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제1 폴리펩티드 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 결합된 상이한 제2 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 이종이량체 IgG4 Fc-융합 단백질을 제공하며, 여기서 제1 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제1 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 추가로 포함하고; 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛이 제2 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합되고 다중서브유닛 단백질의 서브유닛이 서로 결합되고; 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 각각 이종이량체화를 촉진하는 상이한 돌연변이를 함유한다.

[0130] 일부 구현예에서, 이종이량체 IgG4 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc

도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 1의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0131] 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛의 단백질 서열을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 스페이서 펩티드를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 링커는 서열번호 1의 서열 및 스페이서 펩티드를 포함한다.

[0132] 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 1의 서열, 및 스페이서 펩티드를 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 1의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커의 아미노산 서열은 다중서브유닛 단백질의 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커의 아미노산 서열과 동일하다.

[0133] "스페이서 펩티드"라는 표제하에 기재된 임의의 스페이서 펩티드가 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 스페이서 펩티드는 서열번호 107 내지 120 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 스페이서 펩티드는 서열번호 107 내지 120 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 특정 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 본원에 개시된 스페이서 펩티드 및 서열번호 1로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 특정 구현예에서, 링커는 본원에 개시된 스페이서 펩티드 및 서열번호 1로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 특정 구현예에서, 스페이서 펩티드는 제1 링커 및/또는 제2 링커에 대해 N-말단이다.

[0134] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합시키는 링커는 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0135] 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 3의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0136] 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0137] 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 14의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0138] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합시키는 링커는 서열번호 4의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0139] 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 5의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0140] 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 63의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0141] 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 64의 아미노산 서열로 이루어진 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0142] 특정 구현예에서, Fc 도메인 폴리펩티드는 IgG4 Fc의 것이다. IgG4는 Fab-암 교환을 거쳐 체내의 다른 IgG4 항체와 쌍을 이룰 수 있는 불안정한 이량체이다. 특정 구현예에서, S228P 돌연변이는 힌지 내에 도입되고(이는 본 발명에서 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 IgG4 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커의 일부

또는 전체이거나, 또는 추가적인 서브유닛을 상이한 제2 IgG4 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커이다), 이는 힌지 영역의 안정성을 증가시키고 Fab-암 교환의 기회를 감소시킨다. 특정 구현예에서, Fc 도메인 폴리펩티드 단량체 사이에 추가의 이황화 결합이 도입되고, 이는 이종이량체의 안정성을 개선시킨다. 예시적인 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛에 연결된 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 CH3 도메인에 Y349C 치환을 포함하고, 이는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛에 연결된 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 상의 S354C 치환과 이황화 결합을 형성한다. 대안적으로, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛에 연결된 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 CH3 도메인에 S354C 치환을 포함하며, 이는 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛에 연결된 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 상의 Y349C 치환과 이황화 결합을 형성한다.

[0143] 일부 구현예에서, 본 발명의 단백질은 서로 이종이량체화를 촉진하는 두 돌연변이된 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드인 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함한다.

[0144] 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 K360E, K370E, 및 R409W로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하고, 제2 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 E357N, Q347R, D399V 및 F405T로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 K370E 및 R409W를 포함하고, 제2 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 E357N, D399V, 및 F405T를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 E357N, D399V, 및 F405T를 포함하고, 제2 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 K370E 및 R409W를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 K360E 및 R409W를 포함하고, 제2 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 Q347R, D399V, 및 F405T를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 Q347R, D399V, 및 F405T를 포함하고, 제2 항체 IgG4 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 K360E 및 R409W를 포함한다.

[0145] 일부 구현예에서, IgG4 Fc를 갖는 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 FcγR(예를 들어, FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA, 또는 FcγRIIIB) 또는 제1 및/또는 제2 폴리펩티드(들)의 보체 성분(예를 들어, C1q)에 대한 결합을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 이러한 돌연변이는 효과기 기능을 감소시키는 데 유용하다. 예를 들어, 본 개시내용의 단백질은 S228P 및 L235E 돌연변이; S228P, L235E 및 P329A 돌연변이; 또는 S228P, L235E 및 P329G 돌연변이를 포함한다.

[0146] 표 2에 제공된 임의의 IgG4 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 표 1에 제공된 임의의 IgG4 힌지 서열(이는 본 발명에서 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 IgG4 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커의 일부 또는 전체이거나, 또는 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 상이한 제2 IgG4 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하는 링커이다)과 조합하여 사용될 수 있다. 예시적인 IgG4 힌지-Fc 도메인 폴리펩티드가 표 3에 제공된다. 특정 구현예에서, Fc-융합 단백질의 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 서열번호 205 및 205; 206 및 207; 208 및 209; 210 및 211; 207 및 206; 209 및 208; 또는 211 및 210의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, Fc-융합 단백질의 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 서열번호 219 및 219; 220 및 221; 222 및 223; 224 및 225; 226 및 227; 221 및 220; 223 및 222; 225 및 224; 또는 227 및 226의 아미노산 서열을 포함한다.

[0147] (b) 이황화 결합

[0148] 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 사이에 천연 이종이량체 이황화 결합을 포함한다. 예를 들어, 예시적인 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 IL-12의 p35 및 p40 서브유닛 사이에 천연 이종이량체 이황화 결합을 포함한다. 이러한 단백질은 p35의 C74 및 p40의 C177 사이에 천연 이황화 결합을 포함한다.

[0149] 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 다중 서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 사이에 인공 또는 조작된 이종이량체 이황화 결합을 포함한다. 예를 들어, 예시적인 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 IL-12의 p35 및 p40 서브유닛 사이에 인공 또는 조작된 이종이량체 이황화 결합을 포함한다. 이러한 단백질은 p35의 V185C및 p40의 Y292C 사이에 인공 또는 조작된 이황화 결합을 포함한다.

[0150] 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 사이의 천연 이종이량체 이황화 결합, 및 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 사이의 인공 또는 조작된 이종이량체 이황화 결합을 포함한다. 예를

들어, 예시적인 구현예에서, IL-12의 p35 및 p40 서브유닛 사이의 천연 이종이량체 이황화 결합 및 IL-12의 p35 및 p40 서브유닛 사이에 인공 또는 조작된 이종이량체 이황화 결합을 포함한다. 이러한 단백질에는 p35의 C74와 p40의 C177 사이의 천연 이황화 결합 및 p35의 V185C와 p40의 Y292C 사이의 인공 또는 조작된 이황화 결합을 포함한다.

[0151] 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 천연 이황화 결합을 제거하고 이를 비-천연 인공 또는 조작된 이황화 결합으로 대체하도록 조작된다. 예를 들어, 예시적인 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 천연 C74가 세린으로 돌연변이된 IL-12의 p35 및 천연 C177이 세린으로 돌연변이된 IL-12의 p40을 포함하고, 이에 의해 IL-12의 p35와 p40 서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 제거된다. 이 돌연변이된 IL-12에 p35의 V185C와 p40의 Y292C의 두 가지 새로운 돌연변이가 도입되어 비천연 인공 또는 조작된 이황화 결합이 도입된다.

[0152] (c) Fc-융합 폴리펩티드의 성분 서열

[0153] 본 발명의 예시적인 이종이량체 Fc-융합 단백질은 하기 표 1-2에 기재된 IgG1 또는 IgG4 Fc 변이체 서열 중 임의의 하나 및 상응하는 링커 서열 중 임의의 하나로 구성된다. 본 발명의 융합 단백질 구성물은 천연/자연 다중 서브유닛 단백질에 비해 더 높은 혈청 반감기를 부여할 수 있고, 생산 동안 단백질의 수율을 개선하고, 저장 동안 안정성을 향상시키고/시키거나 치료제로 사용될 때 효능을 개선할 수 있다.

[0154] 하기 표 2에 제공된 임의의 IgG4 항체 Fc 변이체 도메인 폴리펩티드는 하기 표 1에 제공된 임의의 IgG4 힌지 서열과 조합하여 사용될 수 있다. 유사하게, 하기 표 2에 제공된 임의의 IgG1 항체 Fc 변이체 도메인 폴리펩티드는 하기 표 1에 제공된 임의의 IgG1 힌지 서열과 조합하여 사용될 수 있다. 예시적인 IgG1 힌지-Fc 도메인 폴리펩티드는 하기 표 3에 제공된다.

*표 1*

[0155] 링커 변이체

| 힌지 | 아미노산 서열 |
|---|---|
| IgG4 힌지 컨센서스 | 서열번호 1 |
| IgG4 힌지 S228P | 서열번호 2 |
| IgG4 힌지 S228P/L235E | 서열번호 4 |
| IgG1 힌지 컨센서스 | 서열번호 6 |
| IgG1 힌지 C220S | 서열번호 7 |
| IgG1 힌지 C220S/L234A/L235A | 서열번호 9 |
| IgG1 힌지 C220S/L234A/ L235E/G237A | 서열번호 11 |
| IgG1 힌지 ΔE216 | 서열번호 237 |
| IgG1 힌지 ΔE216/C220S | 서열번호 238 |
| IgG1 힌지 ΔE216/C220S/L234A/L235A | 서열번호 239 |
| IgG1 힌지 ΔE216/C220S/L234A/L235E/G237A | 서열번호 240 |

표 2

IgG4 Fc 및 IgG1 Fc 야생형 서열; 및 예시적인 IgG4 항체 Fc 변이체 및 IgG1 항체 Fc 변이체 서열 (아미노산 치환은 굵게 및 밑줄로 표시됨)

| Fc 도메인 | 아미노산 서열* |
|---|---|
| IgG4 Fc 야생형 | 서열번호 205 |
| IgG4 Fc Y349C/K370E/R409W | 서열번호 206 |
| IgG4 Fc S354C/E357N/D399V/F405T | 서열번호 207 |
| IgG4 Fc Y349C/K360E/R409W | 서열번호 208 |
| IgG4 Fc Q347R/S354C/D399V/F405T | 서열번호 209 |
| IgG4 Fc P329A/Y349C/K360E/R409W | 서열번호 210 |
| IgG4 Fc P329A/S354C/Q347R/D399V/F405T | 서열번호 211 |
| IgG1 Fc 야생형 | 서열번호 212 |
| IgG1 Fc Y349C/K360E/K409W | 서열번호 213 |
| IgG1 Fc Q347R/S354C/D399V/F405T | 서열번호 214 |
| IgG1 Fc P329A/Y349C/K360E/K409W | PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLP PSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS**W**L TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG ( 서열번호 215) |
| IgG1 Fc P329A/Q347R/S354C/D399V/F405T | PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLP P**C**RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG ( 서열번호 216) |
| IgG1 Fc A330S/P331S/Y349C/K360E/K409W | 서열번호 217 |
| IgG1 Fc A330S/P331S/Q347R/S354C/D399V/F405T | 서열번호 218 |

[0156]

[0157] *아미노산 서열은 C-말단에 라이신(K)을 추가로 포함할 수 있다.

표 3

S228P 돌연변이된 IgG4 힌지-Fc(야생형); 예시적인 S228P 돌연변이된 IgG4 힌지-Fc 변이체 또는 힌지 부분-Fc 변이체; C220S 돌연변이된 IgG1 힌지-Fc(야생형); 예시적인 C220S 돌연변이된 IgG1 힌지-Fc 변이체 또는 힌지 부분-Fc 변이체

| 링커-Fc | 아미노산 서열* |
|---|---|
| IgG4 힌지 -Fc S228P | 서열번호 219 |
| IgG4 힌지 -Fc S228P/Y349C/K370E/R409W | 서열번호 220 |
| IgG4 힌지 -Fc S228P/S354C/E357N/D399V/ F405T | 서열번호 221 |
| IgG4 힌지 -Fc S228P/Y349C/K360E/R409W | 서열번호 222 |
| IgG4 힌지 -Fc S228P/Q347R/S354C/D399V/ F405T | 서열번호 223 |
| IgG4 힌지 -Fc S228P/L235E/Y349C/K360E/ R409W | 서열번호 224 |
| IgG4 힌지 -Fc S228P/L235E/S354C/Q347R/ D399V/ F405T | 서열번호 225 |
| IgG4 힌지 -Fc S228P/L235E/P329A/Y349C/ K360E/R409W | 서열번호 226 |
| IgG4 힌지 -Fc S228P/L235E/ P329A/S354C/ Q347R/D399V/F405T | 서열번호 227 |
| IgG1 힌지 -Fc C220S | 서열번호 228 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S | 서열번호 250 |
| IgG1 힌지 -Fc C220S/Y349C/K360E/K409W | 서열번호 229 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S/Y349C/K360E/ K409W | 서열번호 251 |
| IgG1 힌지 -Fc C220S/Q347R/S354C/D399V/ F405T | 서열번호 230 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S/Q347R/S354C/ D399V/F405T | 서열번호 252 |
| IgG1 힌지 -Fc C220S/L234A/L235A/Y349C/ K360E/ K409W | 서열번호 231 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S/L234A/L235A/ Y349C/K360E/K409W | 서열번호 253 |
| IgG1 힌지 -Fc C220S/L234A/L235A/Q347R/ S354C/D399V/F405T | 서열번호 232 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S/L234A/L235A/ Q347R/S354C/D399V/F405T | 서열번호 254 |
| IgG1 힌지 -Fc C220S/L234A/L235A/P329A/ Y349C/K360E/K409W | 서열번호 233 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S/L234A/L235A/ P329A/Y349C/K360E/K409W | 서열번호 255 |
| IgG1 hinge-Fc C220S/L234A/L235A/P329A/ Q347R/S354C/D399V/F405T | 서열번호 234 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S/L234A/L235A/ P329A/Q347R/S354C/D399V/F405T | 서열번호 256 |
| IgG1 hinge-Fc C220S/L234A/L235E/G237A/ A330S/P331S/Y349C/K360E/K409W | 서열번호 235 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S/L234A/L235E/ G237A/A330S/P331S/Y349C/K360E/ K409W | 서열번호 257 |
| IgG1 힌지 -Fc C220S/L234A/L235E/G237A/ A330S/P331S/Q347R/S354C/D399V/F405T | 서열번호 236 |
| IgG1 힌지 -Fc ΔE216/C220S/L234A/L235E/ G237A/A330S/P331S/Q347R/S354C/ D399V/F405T | 서열번호 258 |

[0158]

[0159] *아미노산 서열은 C-말단에 라이신(K)을 추가로 포함할 수 있다.

표 4

[0160] 예시적인 이종이량체 Fc-융합 폴리펩티드 구성물

| 링커 서열 | 이종이량체 Fc-융합 단백질의 서열* | IgG(IL-12 서브유닛)의 유형; 돌연변이/ 치환 |
|---|---|---|
| 구성물 101 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 129 | IgG4(IL-12 p40); 이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W; 이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C; Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 130 | IgG4(IL-12 p35); 이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T; 이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C; Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 102 | | |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 2 | 서열번호 131 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 132 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 103 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 133 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 서열번호 5 | 서열번호 134 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 구성물 104 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 135 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 서열번호 5 | 서열번호 136 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 구성물 106 | | |
| 서열번호 7<br>또는<br>서열번호 238 | 서열번호 137<br>또는<br>서열번호 259 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 8 | 서열번호 138 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 107 | | |
| 서열번호 9<br>또는<br>서열번호 239 | 서열번호 139<br>또는<br>서열번호 260 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 140 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 108 | | |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 9<br>또는<br>서열번호 239 | 서열번호 141<br>또는<br>서열번호 261 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 142 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 110 | | |
| 서열번호 11<br>또는<br>서열번호 240 | 서열번호 143<br>또는<br>서열번호 262 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C ;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S |
| 서열번호 12 | 서열번호 144 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S |
| 구성물 111 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 145 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 2 | 서열번호 146 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 112 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 147 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P; |
| 서열번호 13 | 서열번호 148 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P; |
| 구성물 113 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 149 | IgG4Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 14 | 서열번호 150 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 114 | | |
| 서열번호 7<br>또는<br>서열번호 238 | 서열번호 151<br>또는<br>서열번호 263 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 7 | 서열번호 152 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 115 | | |
| 서열번호 7<br>또는<br>서열번호 238 | 서열번호 153<br>또는<br>서열번호 264 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 15 | 서열번호 154 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 116 | | |
| 서열번호 7<br>또는<br>서열번호 238 | 서열번호 155<br>또는<br>서열번호 265 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 16 | 서열번호 156 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 117 | | |
| 서열번호 8<br>또는<br>서열번호 241 | 서열번호 157<br>또는<br>서열번호 266 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 7 | 서열번호 158 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 118 | | |
| 서열번호 15<br>또는<br>서열번호 242 | 서열번호 159<br>또는<br>서열번호 267 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 15 | 서열번호 160 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 119 | | |
| 서열번호 15<br>또는<br>서열번호 242 | 서열번호 161<br>또는<br>서열번호 268 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다) |
| 서열번호 15 | 서열번호 162 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다) |
| 구성물 119-1 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 163 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 164 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 119-2 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 165 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 166 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환:<br>C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 119-3 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 167 | IgG4(IL-12 p40)<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 서열번호 5 | 서열번호 168 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환:<br>C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 구성물 119-4 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 169 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 5 | 서열번호 170 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 구성물 119-5 | | |
| 서열번호 7<br>또는<br>서열번호 238 | 서열번호 171<br>또는<br>서열번호 269 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다);<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 8 | 서열번호 172 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 119-6 | | |
| 서열번호 9<br>또는<br>서열번호 239 | 서열번호 173<br>또는<br>서열번호 270 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 174 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 119-7 | | |
| 서열번호 9<br>또는<br>서열번호 239 | 서열번호 175<br>또는<br>서열번호 271 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 176 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S, V185C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 119-8 | | |
| 서열번호 11<br>또는<br>서열번호 240 | 서열번호 177<br>또는<br>서열번호 272 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 결실된다);<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 12 | 서열번호 178 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S, V185C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 120 | | |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 2 | 서열번호 179 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 180 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P; |
| 구성물 120-1 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 181 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 182 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 120-2 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 183 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 서열번호 5 | 서열번호 184 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 구성물 120-3 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 185 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 서열번호 5 | 서열번호 186 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 구성물 120-4 | | |
| 서열번호 7<br>또는<br>서열번호 238 | 서열번호 187<br>또는<br>서열번호 273 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 8 | 서열번호 188 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 120-5 | | |
| 서열번호 9<br>또는<br>서열번호 239 | 서열번호 189<br>또는<br>서열번호 274 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 10 | 서열번호 190 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 120-6 | | |
| 서열번호 9<br>또는<br>서열번호 239 | 서열번호 191<br>또는<br>서열번호 275 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 192 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 120-7 | | |
| 서열번호 11<br>또는<br>서열번호 240 | 서열번호 193<br>또는<br>서열번호 276 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 12 | 서열번호 194 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합이 보존된다);<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 121 | | |
| 서열번호 9<br>또는<br>서열번호 239 | 서열번호 195<br>또는<br>서열번호 277 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>p40에서 추가 돌연변이: IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 Y292C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 196 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>p35에서 추가 돌연변이: IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 V185C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 122 | | |
| 서열번호 9<br>또는<br>서열번호 239 | 서열번호 197<br>또는<br>서열번호 278 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 추가 돌연변이 Y292C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 10 | 서열번호 198 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 추가 돌연변이 V185C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 123 | | |
| 서열번호 11<br>또는<br>서열번호 240 | 서열번호 199<br>또는<br>서열번호 279 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 추가 돌연변이 Y292C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 12 | 서열번호 200 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 추가 돌연변이 V185C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

[0161] *아미노산 서열은 C-말단에 라이신(K)을 추가로 포함할 수 있다.

표 5

[0162] 예시적인 이량체 Fc-융합 단백질

| 링커 서열 | 이종이량체 Fc-융합 단백질의 서열* | IgG(IL-12 서브유닛)의 유형;<br>돌연변이/<br>치환 |
|---|---|---|
| 구성물 1 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 17 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 18 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 2 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 19 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 20 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 3 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 21 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 5 | 서열번호 22 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 구성물 4 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 23 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 서열번호 5 | 서열번호 24 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 구성물 5 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 25 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329G |
| 서열번호 5 | 서열번호 26 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329G |
| 구성물 6 | | |
| 서열번호 7 | 서열번호 27 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 8 | 서열번호 28 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 7 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 29 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 30 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 8 | | |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 9 | 서열번호 31 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 32 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 9 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 33 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A/L235A/P329G;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 34 | IgG1Fc침묵;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329G;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 10 | | |
| 서열번호 11 | 서열번호 35 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S |
| 서열번호 12 | 서열번호 36 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S |
| 구성물 11 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 37 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 2 | 서열번호 38 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 12 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 39 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 13 | 서열번호 40 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 13 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 41 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 14 | 서열번호 42 | IgG4 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 14 | | |
| 서열번호 7 | 서열번호 43 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 7 | 서열번호 44 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 15 | | |
| 서열번호 7 | 서열번호 45 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 15 | 서열번호 46 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 16 | | |
| 서열번호 7 | 서열번호 47 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 16 | 서열번호 48 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 17 | | |
| 서열번호 8 | 서열번호 49 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 7 | 서열번호 50 | IgG1 Fc;<br>(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 18 | | |
| 서열번호 15 | 서열번호 51 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 15 | 서열번호 52 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 19 | | |
| 서열번호 15 | 서열번호 53 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다) |
| 서열번호 15 | 서열번호 54 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다) |
| 구성물 19-1 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 69 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 70 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 19-2 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 71 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 72 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 19-3 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 73 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 서열번호 5 | 서열번호 74 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |

| | | |
|---|---|---|
| 구성물 19-4 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 75 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 서열번호 5 | 서열번호 76 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 구성물 19-5 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 77 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329G |
| 서열번호 5 | 서열번호 78 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329G |
| 구성물 19-6 | | |
| 서열번호 7 | 서열번호 79 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 8 | 서열번호 80 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 19-7 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 81 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 82 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 19-8 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 83 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 10 | 서열번호 84 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S, V185C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 19-9 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 85 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A/L235A/P329G;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 86 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S V185C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329G;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 19-10 | | |
| 서열번호 11 | 서열번호 87 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: C177S, Y292C;<br>(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 결실된다);<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 12 | 서열번호 88 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: C74S, V185C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 20 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 55 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K370E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 56 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: E357N/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 20-1 | | |
| 서열번호 2 | 서열번호 89 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 서열번호 3 | 서열번호 90 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P |
| 구성물 20-2 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 91 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 5 | 서열번호 92 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P 및 L235E |
| 구성물 20-3 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 93 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 서열번호 5 | 서열번호 94 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329A |
| 구성물 20-4 | | |
| 서열번호 4 | 서열번호 95 | IgG4(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/R409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329G |
| 서열번호 5 | 서열번호 96 | IgG4(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>Fab-암 교환 방지 및 열 안정성 개선을 위한 치환: S228P;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: S228P, L235E, P329G |
| 구성물 20-5 | | |
| 서열번호 7 | 서열번호 97 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 8 | 서열번호 98 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 20-6 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 99 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 100 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 20-7 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 101 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 10 | 서열번호 102 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 20-8 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 103 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329G;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 104 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329G;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 20-9 | | |
| 서열번호 11 | 서열번호 105 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>p40 치환: Y292C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 12 | 서열번호 106 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>p35 치환: V185C(서브유닛 사이의 천연 이황화 결합은 보존된다);<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 21 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 57 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>p40에서 추가 돌연변이: IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 Y292C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 10 | 서열번호 58 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A;<br>p35에서 추가 돌연변이: IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 V185C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 22 | | |
| 서열번호 9 | 서열번호 59 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 추가 돌연변이 Y292C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

| | | |
|---|---|---|
| 서열번호 10 | 서열번호 60 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235A, P329A;<br>IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 추가 돌연변이 V185C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 구성물 23 | | |
| 서열번호 11 | 서열번호 61 | IgG1(IL-12 p40);<br>이종이량체화 돌연변이: K360E/K409W;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: Y349C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 추가 돌연변이 Y292C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |
| 서열번호 12 | 서열번호 62 | IgG1(IL-12 p35);<br>이종이량체화 돌연변이: Q347R/D399V/F405T;<br>이황화 결합 안정화를 위한 치환: S354C;<br>FcγR 및 C1q 결합을 감소시키기 위한 치환: L234A, L235E, G237A, A330S, P331S;<br>IL-12 안정화 이황화 결합을 도입하기 위한 추가 돌연변이 V185C;<br>상부 힌지에서 C220은 S로 돌연변이된다 |

[0163] *아미노산 서열은 C-말단에 라이신(K)을 추가로 포함할 수 있다.

[0164] (d) IL-12 서브유닛

[0165] IL-12는 p40 서브유닛 및 p35 서브유닛을 포함하는 다중서브유닛 단백질이다. 성숙한 야생형 IL-12 p40의 아미노산 서열은 하기 서열번호 127에 기재된 진뱅크(GenBank) 수탁번호 NP_002178.2의 아미노산 23-328이다. 성숙한 야생형 IL-12 p35의 아미노산 서열은 하기 서열번호 128에 기재된 진뱅크(GenBank) 수탁번호 NP_000873.2의 아미노산 57 내지 253이다. 본원에서 사용된 p40 및 p35의 아미노산 잔기의 넘버링은 성숙한 야생형 단백질 서열에 상응한다. 본원에서 사용된 바와 같이, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 127과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 128과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0166] 상기 양태 중 어느 하나의 특정 구현예에서, IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 서열번호 121 및 122; 127 및 128; 201 및 202; 203 및 204; 123 및 124; 또는 125 및 126의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 폴리펩티드는 IL-12의 p40 서브유닛의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 IL-12의 p35 서브유닛의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 폴리펩티드는 IL-12의 p35 서브유닛의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 IL-12의 p40 서브유닛의 아미노산 서열을 포함한다.

[0167] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제1 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 링커에 의해 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 IL-12의 제1 서브유닛을 추가로 포함하고; IL-12의 상이한 제2 서브유닛이 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합되고, 여기서 IL-12의 제1 및 상이한 제2 서브유닛이 서로 결합되고, 여기서 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 각각 이종이량체화를 촉진하는 상이한 돌연변이를 함유하고, 여기서 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 서로 결합되고, 여기서 IL-12의 제1 서브유닛은 Y292C 치환을 갖는 p40 서브유닛이고, IL-12의 상이한 제2 서브유닛은 V185C 치환을 갖는 p35 서브유닛이다. 특정 구현예에서, IL-12의 제1 서브유닛 및 상이한 제2 서브유닛은 각각 서열번호 125 및 126의 아미노산 서열을 포함한다.

[0168] IL-12의 제1 서브유닛 및 상이한 제2 서브유닛은 본원에 개시된 임의의 링커를 통해 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 중 임의의 것에 융합되어 표 4에 기재된 구성물 120, 120-1, 120-2, 120-3, 120-4, 120-5, 120-6, 및 120-7 및 표 4에 기재된 구성물 20, 20-1, 20-2, 20-3, 20-4, 20-5, 20-6, 20-7, 20-8 및 20-9을 포함하나 이에 제한되지 않는 서열을 갖는 Fc-융합 단백질을 형성할 수 있다.

[0169] 특정 구현예에서, IL-12의 p40 서브유닛은 C177의 대체를 추가로 포함하고, IL-12의 p35 서브유닛은 C74의 대체를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, IL-12의 p40 서브유닛에서 C177은 S로 대체되고, IL-12의 p35 서브유닛에서 C74는 S로 대체된다. 특정 구현예에서, IL-12의 p40 및 p35 서브유닛은 각각 서열번호 123 및 124의 아미노산을 포함한다.

[0170] IL-12의 제1 서브유닛 및 상이한 제2 서브유닛은 본원에 개시된 임의의 링커를 통해 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 중 임의의 것에 융합되어 표 4에 기재된 구성물 119, 119-1, 119-2, 119-3, 119-4, 119-5, 119-6, 119-7, 및 119-8 및 표 5에 기재된 구성물 19, 19-1, 19-2, 19-3, 19-4, 19-5, 19-6, 19-7, 19-8, 19-9 및 19-10을 포함하나 이에 제한되지 않는 서열을 갖는 Fc-융합 단백질을 형성할 수 있다.

표 6

IL-12 p40 및 p35 아미노산 서열

[0171]

| IL-12 p40 | IL-12 p35 |
|---|---|
| 인간 IL-12 p40 wild-type<br>IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEED<br>GITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTC<br>HKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPK<br>NKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKS<br>SRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVE<br>CQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSS<br>FFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPD<br>TWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT<br>SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS<br>( 서열번호 127) | 인간 IL-12 p35 wild-type<br>RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKAR<br>QTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLEL<br>TKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCL<br>SSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQN<br>MLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTK<br>IKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS<br>( 서열번호 128) |
| 인간 IL-12 p40 C177S Y292C<br>서열번호 201 | 인간 IL-12 p35 C74S V185C<br>서열번호 202 |
| 인간 IL-12 p40 Y292C<br>서열번호 203 | 인간 IL-12 p35 V185C<br>서열번호 204 |
| 인간 IL-12 p40 Q56R<br>서열번호 121 | 인간 IL-12 p35 E50V<br>서열번호 122 |
| 인간 IL-12 p40 Q56R C177S Y292C<br>서열번호 123 | 인간 IL-12 p35 E50V C74S V185C<br>서열번호 124 |
| 인간 IL-12 p40 Q56R Y292C<br>서열번호 125 | 인간 IL-12 p35 E50V V185C<br>서열번호 126 |

[0172] (e) 스페이서 펩티드

[0173] 예시적인 스페이서 펩티드 서열이 표 7에 제공되고, 예시적인 전장 링커 서열이 표 4 및 5에 제공된다.

[0174] 본 발명의 제1 폴리펩티드 내에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛은 링커를 통해 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드(예를 들어, 표 2에 개시된 바와 같은 IgG4 항체 Fc 변이체 서열 또는 IgG1 항체 Fc 변이체 서열)에 아미노에서-카르복실 방향으로 융합된다. 그리고 본 발명의 제2 폴리펩티드 내에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 링커를 통해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드(예를 들어, 표 2에 개시된 바와 같은 IgG4 항체 Fc 변이체 서열 또는 IgG1 항체 Fc 변이체 서열)에 아미노에서-카르복실 방향으로 융합된다.

[0175] 일부 구현예에서, 본 발명의 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛은 링커를 통해 제1 항체 Fc 도메인 서열에 융합되고, 여기서 링커는 스페이서 펩티드 $L_1$ 및 서열번호 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 237, 238, 239, 또는 240의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 링커를 통해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합되고, 여기서 링커는 스페이서 펩티드 $L_2$ 및 서열번호 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 237, 238, 239, 또는 240의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0176] 특정 구현예에서, $L_1$ 및 $L_2$는 펩티드 링커이고, 예를 들어 $L_1$ 및/또는 $L_2$는 4 내지 50개의 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 구현예에서, $L_1$은 4 내지 50개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 특정 구현예에서, $L_1$은 4 내지 20개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 특정 구현예에서, $L_2$는 4 내지 50개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 특정 구현예에서, $L_2$는 약 4 내지 20개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 특정 구현예에서, $L_1$ 및 $L_2$는 각각 독립적으로 약 4 내

지 50개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 특정 구현예에서, $L_1$ 및 $L_2$는 각각 독립적으로 4 내지 20개의 아미노산 잔기로 이루어진다.

[0177] 일부 구현예에서, $L_1$ 및 $L_2$는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는다. 일부 구현예에서, $L_1$ 및 $L_2$는 동일한 길이이고 동일한 아미노산 조성을 갖는다. 다른 실시예에서, $L_1$ 및 $L_2$는 상이하다.

[0178] 특정 구현예에서, $L_1$은 $L_2$와 동일한 수의 아미노산을 갖고; 특정 구현예에서 $L_1$은 $L_2$보다 더 길다(즉, 아미노산 수가 더 많다); 특정 구현예에서 $L_1$은 $L_2$보다 더 짧다(즉, 아미노산 수가 더 적다).

[0179] 특정 구현예에서, $L_1$ 및/또는 $L_2$는 "짧은", 예를 들어 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 따라서, 특정 경우에, 스페이서 펩티드는 약 12개 이하의 아미노산 잔기로 이루어진다. 아미노산 잔기가 0개인 경우 스페이서 펩티드는 펩티드 결합이다. 특정 구현예에서, $L_1$ 및/또는 $L_2$는 "긴"이고, 예를 들어 15, 20 또는 25개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 일부 구현예에서, 스페이서 펩티드는 약 3 내지 약 15개, 예를 들어 8, 9 또는 10개의 연속 아미노산 잔기로 이루어진다. $L_1$ 및 $L_2$의 아미노산 조성과 관련하여, 펩티드는 본 발명의 단백질의 제1 및 제2 폴리펩티드에 유연성을 부여하고, 제1 및 상이한 제2 서브유닛의 결합을 서로 방해하지 않을 뿐만 아니라 프로테아제로부터의 절단에 저항하는 특성으로 선택된다. 예를 들어, 글리신 및 세린 잔기는 일반적으로 프로테아제 저항성을 제공한다. 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 서열번호 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 237, 238, 239, 또는 240의 아미노산 서열에 연결하기에 적합한 및/또는 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 서열번호 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 237, 238, 239, 또는 240의 아미노산 서열에 연결하기에 적합한 스페이서 펩티드는 링커의 일부로서, $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GGGS)_n$, $(GGSG)_n$, $(GGSGG)_n$ 및 $(GGGGS)_n$ 서열을 포함하고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다. 일부 구현예에서, $L_1$ 및/또는 $L_2$는 독립적으로 $(GGGGS)_4$(서열번호 107) 또는 $(GGGGS)_3$(서열번호 108) 서열을 링커의 일부로 포함한다. 다른 구현예에서, $L_1$ 및/또는 $L_2$는 표 7에 열거된 서열번호 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 및 120로부터 선택되는 펩티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, $L_1$ 및/또는 $L_2$는 독립적으로 서열번호 108, 서열번호 109, 또는 서열번호 110이다.

*표 7*

[0180]

| 링커 | 서열번호 |
|---|---|
| G/S 링커 | 서열번호 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 및 120 |

[0181] 특정 구현예에서, $L_1$은 링커의 일부로서 서열번호 108의 서열을 포함하고, $L_2$는 링커의 일부로서 서열번호 109 또는 서열번호 110을 포함한다. 특정 구현예에서, $L_2$는 링커의 일부로서 서열번호 108의 서열을 포함하고, $L_1$은 링커의 일부로서 서열번호 109 또는 서열번호 110 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, $L_1$은 링커의 일부로서 서열번호 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119 또는 120에 제시된 서열을 포함하지 않는다.

[0182] 특정 구현예에서, 링커의 일부로서 $L_2$만이 서열번호 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120에 제시된 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 링커 서열의 일부로서 $L_1$ 및 $L_2$ 모두 서열번호 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119 또는 120에 제시된 서열을 포함하지 않는다.

[0183] 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제1 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 서열번호 118을 포함하는 링커는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결한다. 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 118을 포함하는 링커는 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결한다.

[0184] 특정 구현예에서, 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 118을 포함하는 링커는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 여기서 추가 서브유닛은 서열번호 118을 포함하지 않는 링커로 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된다.

[0185] 특정 구현예에서, 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 118을 포함하지 않는 링커는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 여기서 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 118을 포함하는 링커로 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된다.

[0186] 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제1 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 109를 포함하는 링커는 다중서브유닛의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결한다. 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 109를 포함하는 링커는 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결한다.

[0187] 본 개시내용의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 서열번호 109를 포함하는 링커를 포함하고, 이는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결한다.

[0188] 특정 구현예에서, 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 109를 포함하는 링커는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 여기서 다중서브유닛 단백질의 추가 서브유닛은 서열번호 109를 포함하지 않는 링커로 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된다.

[0189] 특정 구현예에서, 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 109를 포함하지 않는 링커는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 여기서 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 109를 포함하는 링커로 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된다.

[0190] 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제1 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 110을 포함하는 링커는 다중서브유닛의 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결한다. 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 110을 포함하는 링커는 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결한다.

[0191] 본 개시내용의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 서열번호 110을 포함하는 링커를 포함하고, 이는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드, 예를 들어 IgG4 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드 또는 IgG1 항체의 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결한다.

[0192] 특정 구현예에서, 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 110을 포함하는 링커는 다

중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 여기서 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 110을 포함하지 않는 링커로 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된다.

[0193] 특정 구현예에서, 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 110을 포함하지 않는 링커는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 여기서 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 110을 포함하는 링커로 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된다.

[0194] 특정 구현예에서, 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 110 서열을 포함하는 링커는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 여기서 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 109 서열을 포함하는 링커로 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된다.

[0195] 특정 구현예에서, 본 발명의 일부 이종이량체 Fc-융합 단백질은 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 서열번호 109 서열을 포함하는 링커는 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결하고, 여기서 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 서열번호 110 서열을 포함하는 링커로 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 연결된다.

[0196] (f) 이종이량체화 촉진을 위한 Fc 도메인 및 치환

[0197] 발명의 단백질의 조립은 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드(예를 들어, 표 2에 개시된 바와 같은 IgG4 항체 Fc 변이체 서열 또는 IgG1 항체 Fc 변이체 서열)에 융합된 다중서브유닛 단백질 서열의 제1 서브유닛을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드(예를 들어, 표 2에 개시된 바와 같은 IgG4 항체 Fc 변이체 서열 또는 IgG1 항체 Fc 변이체 서열)에 융합된 다중서브유닛 단백질 서열의 상이한 제2 서브유닛을 포함하는 제2 폴리펩티드를 동일한 세포에서 발현시킴으로써 달성될 수 있으며, 이는 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질의 조립을 유도한다. 조립된 단백질은 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드가 서로 결합된 이종이량체 Fc 도메인 폴리펩티드를 갖는다. Fc의 이종이량체의 우선적 조립을 촉진하는 것은 US13/494870, US16/028850, US11/533709, US12/875015, US13/289934, US14/773418, US12/811207, US13/866756, US14/647480, 및 US14/830336에 나타낸 바와 같이, 각 항체 중쇄 불변 영역의 CH3 도메인에 상이한 돌연변이를 혼입함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 인간 IgG1을 기반으로 하는 CH3 도메인에서 이들 2개의 사슬이 서로 선택적으로 이종이량체화되도록 하는 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 내에 아미노산 치환의 별개의 쌍을 혼입하여 만들어질 수 있다. 아래에 설명된 아미노산 치환의 위치는 모두 카밧(Kabat)에서와 같이 EU 인덱스에 따라 넘버링된다.

[0198] 한 시나리오에서, 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에서 아미노산 치환은 원래의 아미노산을 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 티로신(Y) 또는 트립토판(W)으로부터 선택되는 더 큰 아미노산으로 대체하고, 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에서 적어도 하나의 아미노산 치환은 원래의 아미노산(들)을 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T), 또는 발린(V)으로부터 선택되는 더 작은 아미노산(들)으로 대체해서, 더 큰 아미노산 치환(돌기)이 더 작은 아미노산 치환(공동)의 표면에 맞도록 한다. 예를 들어, 하나의 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 T366W 치환을 혼입할 수 있고, 다른 하나는 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 3개의 치환을 혼입할 수 있다.

[0199] 본 발명의 다중서브유닛 단백질 서열의 제1 서브유닛을 포함하는 제1 폴리펩티드 또는 다중서브유닛 단백질 서열의 상이한 제2 서브유닛을 포함하는 제2 폴리펩티드는 CH1 도메인과 함께 또는 없이 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 IgG 불변 영역과 같은 항체 불변 영역과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 동일한 아미노산 서열에 임의로 커플링될 수 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 인간 IgG1 불변 영역, IgG2 불변 영역, IgG3 불변 영역 또는 IgG4 불변 영역과 같은 인간 항체 불변 영역과 동일하다. 일부 다른 구현예에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 토끼, 개, 고양이, 마우스 또는 말과 같은 다른 포유동물의 항체 불변 영역과 동일하다. 예를 들어 Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및/또는 K439에서 인간 IgG1 불변 영역과 비교하여 하나 이상의 돌연변이(들)는 불변 영역 내로 혼입될 수 있다. 예시적인 치환은, 예를 들어 Q347E, Q347R, Y349S,

Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E를 포함한다.

[0200] 특정 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역의 CH1 내로 혼입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171, 및/또는 V173에 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역의 Cκ 내로 혼입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 E123, F116, S176, V163, S174 및/또는 T164에 있을 수 있다.

[0201] 아미노산 치환은 표 8에 나타낸 다음 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

*표 8*

[0202] 아미노산 치환

| | 제1 폴리펩티드 | 제2 폴리펩티드 | | 제1 폴리펩티드 | 제2 폴리펩티드 |
|---|---|---|---|---|---|
| 세트 1 | S364E/F405A | Y349K/T394F | 세트 9 | L368D/K370S | S364K |
| 세트 2 | S364H/D401K | Y349T/T411E | 세트 10 | L368E/K370S | S364K |
| 세트 3 | S364H/T394F | Y349T/F405A | 세트 11 | K360E/Q362E | D401K |
| 세트 4 | S364E/T394F | Y349K/F405A | 세트 12 | L368D/K370S | S364K/E357L |
| 세트 5 | S364E/T411E | Y349K/D401K | 세트 13 | K370S | S364K/E357Q |
| 세트 6 | S364D/T394F | Y349K/F405A | 세트 14 | F405L | K409R |
| 세트 7 | S364H/F405A | Y349T/T394F | 세트 15 | K409R | F405L |
| 세트 8 | S364K/E357Q | L368D/K370S | | | |

[0203] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 9에 제시된 다음 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

*표 9*

[0204] 아미노산 치환

| | 제1 폴리펩티드 | 제2 폴리펩티드 |
|---|---|---|
| 세트 1 | K409W | D399V/F405T |
| 세트 2 | Y349S | E357W |
| 세트 3 | K360E | Q347R |
| 세트 4 | K360E/K409W | Q347R/D399V/F405T |
| 세트 5 | Q347E/K360E/K409W | Q347R/D399V/F405T |
| 세트 6 | Y349S/K409W | E357W/D399V/F405T |

[0205] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 10에 제시된 다음 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

*표 10*

[0206] 아미노산 치환

| | 제1 폴리펩티드 | 제2 폴리펩티드 |
|---|---|---|
| 세트 1 | T366K/L351K | L351D/L368E |
| 세트 2 | T366K/L351K | L351D/Y349E |
| 세트 3 | T366K/L351K | L351D/Y349D |
| 세트 4 | T366K/L351K | L351D/Y349E/L368E |
| 세트 5 | T366K/L351K | L351D/Y349D/L368E |
| 세트 6 | E356K/D399K | K392D/K409D |

[0207] 대안적으로, 각각의 펩티드 사슬에서 적어도 하나의 아미노산 치환은 표 11로부터 선택될 수 있다.

*표 11*

[0208] 아미노산 치환

| 제1 폴리펩티드 | 제2 폴리펩티드 |
|---|---|
| L351Y, D399R, D399K, S400K, S400R, Y407A, Y407I, Y407V | T366V, T366I, T366L, T366M, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F K392D, K392E, K409F, K409W, T411D 및 T411E |

[0209] 대안적으로, 적어도 하나의 아미노산 치환은 표 12의 다음 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 여기서 제1 폴리펩티드 열에 표시된 위치(들)는 알려진 음으로-하전된 아미노산으로 대체되고, 제2 폴리펩티드 열에 표시된 위치(들)는 알려진 양으로-하전된 알려진 아미노산으로 대체된다.

*표 12*

[0210] 아미노산 치환

| 제1 폴리펩티드 | 제2 폴리펩티드 |
|---|---|
| K392, K370, K409, 또는 K439 | D399, E356, 또는 E357 |

[0211] 대안적으로, 적어도 하나의 아미노산 치환은 표 13의 다음 세트로부터 선택될 수 있으며, 여기서 제1 폴리펩티드 열에 표시된 위치(들)는 알려진 양으로-하전된 아미노산으로 대체되고, 제2 폴리펩티드 열에 표시된 위치(들)는 알려진 음으로-하전된 알려진 아미노산으로 대체된다.

*표 13*

[0212] 아미노산 치환

| 제1 폴리펩티드 | 제2 폴리펩티드 |
|---|---|
| D399, E356, 또는 E357 | K409, K439, K370, 또는 K392 |

[0213] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 14의 다음 세트로부터 선택될 수 있다.

*표 14*

[0214] 아미노산 치환

| 제1 폴리펩티드 | 제2 폴리펩티드 |
|---|---|
| D399, E356, 또는 E357 | K409, K439, K370, 또는 K392 |

[0215] 대안적으로 또는 추가로, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질의 구조적 안정성은 제1 또는 제2 폴리펩티드 사슬에 S354C를 도입하고, 반대 폴리펩티드 사슬에 Y349C를 도입하여 증가될 수 있으며, 이는 두 폴리펩티드의 경계면 내 인공 이황화 결합을 형성한다.

[0216] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0217] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노 산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0218] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405, 및 T411로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0219] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411으로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394,

D401, F405 및 T411로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0220] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0221] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0222] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, Y349, K360, 및 K409로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0223] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, K360, Q347 및 K409로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0224] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0225] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0226] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0227] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로부터 선택되는 하나 이상의 위치(들)에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0228] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0229] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0230] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0231] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0232] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366S, T368A, 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0233] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366S, T368A, 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0234] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L, 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0235] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L, 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0236] 당업자는 단백질의 생산 및/또는 저장 동안 N-말단 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q)이 고리화되어 락탐을 형성(예를 들어, 생산 및/또는 보관 중에 자발적으로 또는 존재하는 효소에 의해 촉매화되어)할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 폴리펩티드의 아미노산 서열의 N-말단 잔기가 E 또는 Q인 일부 구현예에서, E 또는 Q가 피로글루타메이트로 대체된 상응하는 아미노산 서열이 또한 본원에서 고려된다.

[0237] 당업자는 또한 단백질 생산 및/또는 저장 동안 단백질의 C-말단 라이신(K)이 제거(예를 들어, 생산 및/또는 보관 중에 자발적으로 또는 존재하는 효소에 의해 촉매화되어)될 수 있음을 이해할 것이다. K의 이러한 제거는 C-말단에 Fc 도메인을 포함하는 단백질에서 종종 관찰된다. 따라서, 폴리펩티드의 아미노산 서열의 C-말단 잔기가 K인 일부 구현예에서(예를 들어, Fc 도메인 서열), K가 제거된 상응하는 아미노산 서열도 본원에서 고려된다.

[0238] (g) 효과기 기능을 감소시키기 위한 돌연변이

[0239] 양태에서, 본 발명은 (a) 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 (b) 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질을 제공하며, 여기서 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 각각 이종이량체화를 촉진하는 상이한 돌연변이를 포함하고, 여기서 제1 및/또는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 Fc의 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하고, 여기서 다중 서브유닛 단백질의 제1 서브유닛 및 상이한 제2 서브유닛은 서로 결합되어 있다. 특정 구현예에서, Fc의 효과기 기능을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하는 본원에 개시된 이종이량체 Fc-융합 단백질은 효과기 기능을 감소시키는 Fc 돌연변이(들)가 없는 이의 대응물보다 종양 성장을 억제하는 활성이 증가한다. 본원에서 고려되는 돌연변이는 아미노산 잔기의 치환, 삽입 및 결실을 포함한다. 본원에 개시된 Fc 도메인 또는 힌지 영역의 모든 아미노산 위치는 EU 넘버링에 따라 넘버링된다.

[0240] 특정 구현예에서, 제1 및/또는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC) 및/또는 항체-의존성 세포 식균작용(ADCP)을 유도하는Fc 도메인 폴리펩티드의 능력을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. ADCC 및 ADCP는 일반적으로 Fc 수용체에 의해 매개된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 인간 IgG(예를 들어, 인간 IgG1, 인간 IgG2, 인간 IgG3, 또는 인간 IgG4) 항체 서열이다. Fc 감마 수용체(FcγR)라고도 하는 인간 IgG의 Fc 수용체는 활성화 Fc 감마 수용체 FcγRI(CD64), FcγRIIA(CD32A), FcγRIIIA(CD16 또는 CD16A), 및 FcγRIIIB(CD16B) 및 억제제 Fc 감마 수용체 FcγRIIB(CD32B)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 제1 및/또는 제2 폴리펩티드에서 활성화 FcγR(예를 들어, FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIIA, 또는 FcγRIIIB)에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 제1 및/또는 제2 폴리펩티드에서 억제성 FcγR(예를 들어, FcγRIIB)에 대한 결합을 증가시키기 위한 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다.

[0241] 활성화 FcγR에 대한 결합을 감소시키고/시키거나 억제성 FcγR에 대한 결합을 증가시키는 Fc 돌연변이는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 힌지 및 Fc 영역 내에서, CD16 결합은 힌지 영역 및 CH2 도메인에 의해 매개된다. 예를 들어, 인간 IgG1 내에서, CD16과의 상호작용은 CH2 도메인에서 주로 아미노산 잔기 Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239 및 탄수화물 잔기 N-아세틸-D-글루코사민에 중점을 둔다(문헌[Sondermann et al, Nature, 406(6793):267-273] 참조). 알려진 도메인을 기반으로, 돌연변이

는 파지-디스플레이 라이브러리 또는 효모 표면-디스플레이 cDNA 라이브러리를 사용하는 것과 같이 CD16에 대한 결합 친화도를 향상 또는 감소시키도록 선택될 수 있거나, 상호작용의 알려진 3차원 구조를 기반으로 설계할 수 있다.

[0242] 문헌[Want et al., Protein Cell (2018) 9(1):63-73]에서 검토된 바와 같이, 아미노산 위치 232 내지 239, 265 내지 270, 296 내지 299, 및 325 내지 332를 포함하는 영역은 인간 IgG1 Fc의 결정 구조에 따른 활성화 FcγR 결합에 관여한다. 왕(Wang)외 다수는 또한 인간 IgG4의 L235E 및 F234A/L235A 돌연변이, 인간 IgG1의 L234A/L235A 돌연변이, 및 IgG 항체의 N297 돌연변이(예를 들어, N297A, N297Q, N297G 또는 N297D)가 활성화 FcγR 결합을 감소시킨다는 것을 개시한다. 미국 특허 8,969,526에 개시된 바와 같이, 위치 329에서의 돌연변이(예를 들어, P329A, P329G 또는 P329R)는 또한 활성화 FcγR 결합을 감소시킨다. 활성화 FcγR 결합과 관련된 추가 아미노산 위치 및 돌연변이는 미국 특허 7,943,743 및 문헌[Isaacs *et al.*, J. Immunol. (1998) 161:3862-69]에 개시되어 있다.

[0243] 따라서, 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 233, 234, 235, 297, 및 329로부터 선택되는 하나 이상의 위치에서 돌연변이(예를 들어, 야생형 인간 IgG1에 대한 치환)를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이(들) E233P; L234A(인간 IgG1) 또는 F234A(인간 IgG4); L235A 또는 L235E; N297A, N297Q, N297G 또는 N297D; 및/또는 P329A, P329G 또는 P329R를 포함하는 인간 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드이다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 L234A 및 L235A를 포함하는 인간 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드이다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 L234A, L235A, 및 P329A를 포함하는 인간 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드이다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 L235E를 포함하는 인간 IgG4 항체 Fc 도메인 폴리펩티드이다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 L235E 및 P329A를 포함하는 인간 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드이다.

[0244] 특정 구현예에서, 제1 및/또는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 유도하는 Fc 도메인 폴리펩티드의 능력을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. CDC는 일반적으로 보체 성분(예를 들어, C1q)에 의해 매개된다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 제1 및/또는 제2 폴리펩티드에서 보체 성분(예를 들어, C1q)에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다.

[0245] C1q에 대한 결합을 감소시키는 Fc 돌연변이는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 5,648,260 및 5,624,821에 개시된 바와 같이, 위치 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322에서 Fc의 아미노산 잔기는 C1q 결합에 연루되어 있다. 문헌[Tao *et al.*, J. Exp. Med. (1993) 178:661-667] 및 [Brekke *et al.*, Eur. J. Immunol. (1994) 24:2542-47]에 기재된 바와 같이, 위치 331의 잔기 Pro는 C1q 결합에 연루되어 있다. 문헌[Idusogie *et al.*, J. Immunol. (2000) 164:4178-84]에 기재된 바와 같이, 위치 270(예를 들어, D270A), 322(K322A), 329(예를 들어, P329A), 및 331(예를 들어, P331A, P331S, 또는 P331G)에서 Fc의 돌연변이는 C1q 결합을 감소시킨다.

[0246] 따라서, 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 234, 235, 236, 237, 270, 297, 318, 320, 322, 329 및 331로부터 선택되는 위치 중 하나 이상에서 돌연변이(예를 들어, 야생형 인간 IgG1에 대한 치환)를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이(들) G237A, A330S, P331S, 및/또는 P329A를 포함하는 인간 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드이다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 G237A, A330S, 및 P331S를 포함하는 인간 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드이다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 돌연변이 P329A를 포함하는 인간 IgG1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드이다.

[0247] ADCC 및/또는 ADCP를 감소시키는 돌연변이와 CDC를 감소시키는 돌연변이가 조합될 수 있다. 특정 구현예에서, 제1 및/또는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 Fc 도메인 폴리펩티드의 능력을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하고, 추가로 CDC를 유도하는 Fc 도메인 폴리펩티드의 능력을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 각각 ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 Fc 도메인 폴리펩티드의 능력을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함하고 CDC를 유도하는 Fc 도메인 폴리펩티드의 능력을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(들)를 추가로 포함한다.

[0248] 일부 구현예에서, IgG4 Fc를 갖는 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 제1 및/또는 제2 폴리펩티드에서 FcγR(예를 들어, FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA, 또는 FcγRIIIB) 또는 보체 성분(예를 들어, C1q)에

대한 결합을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 이러한 돌연변이는 효과기 기능을 줄이는 데 유용하다. 예를 들어, 본 개시내용의 단백질은 S228P 및 L235E 돌연변이; S228P, L235E 및 P329A 돌연변이; 또는 S228P, L235E 및 P329G 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0249] 일부 구현예에서, IgG1 Fc를 갖는 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 제1 및/또는 제2 폴리펩티드에서 FcγR(예를 들어, FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA, 또는 FcγRIIIB) 또는 보체 성분(예를 들어, C1q)에 대한 결합을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이(들)를 포함한다. 이러한 돌연변이는 효과기 기능을 줄이는 데 유용하다. 예를 들어, 본 개시내용의 단백질은 L234A 및 L235A 돌연변이; L234A, L235A 및 P329A 돌연변이; L234A, L235A 및 P329G 돌연변이; 또는 L234A, L235E, G237A, A330S, 및 P331S 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0250] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 각각 돌연변이 P329G 또는 P329A를 함유하는 제1 항체 IgG4 또는 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 IgG4 또는 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드를 포함한다.

[0251] 일부 구현예에서, 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 각각은 A330S 및 P331S로부터 선택되는 돌연변이를 함유한다.

[0252] 일부 구현예에서, 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드는 각각 돌연변이 A330S 및 P331S를 함유한다.

[0253] 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 폴리펩티드에서, 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛은 제1 링커에 의해 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제2 폴리펩티드에서, 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛은 제2 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다. 이러한 용도에 적합한 링커의 아미노산 서열은 "IgG4 구성물" 및 "IgG1 구성물"라는 표제하에 기재되어 있다. 제1 및/또는 제2 폴리펩티드에 사용하기에 적합한 추가 링커 서열은 야생형 IgG(예를 들어, 인간 IgG1, 인간 IgG2, 인간 IgG3, 또는 인간 IgG4) 힌지 서열 및 이의 돌연변이 형태를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제1 및 제2 링커는 각각 아미노산 서열 ESKYGPPCPPCPAPEFXGG, 여기서 X는 L 또는 E(서열번호 280) 또는 SKYGPPCPPCPAPEFXGG를 포함하고, 여기서 X는 L 또는 E(서열번호 281)이다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 링커는 각각 서열번호 282 또는 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 링커는 각각 서열번호 284 또는 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함한다.

[0254] (h) 혈청 반감기

[0255] 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 치료 용도에 적합한 약동학적 특성을 갖는다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 적어도 약 50시간의 혈청 반감기를 갖는다. 특정 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 적어도 약 100시간의 혈청 반감기를 갖는다.

[0256] 특정 구현예에서, 대상체에게 정맥내 투여 50시간 후, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질의 혈청 농도는 해당 대상체에게 투여 1시간 후 본 발명의 단백질의 혈청 농도의 적어도 10%이다.

[0257] 특정 구현예에서, 본 발명에 따른 이종이량체 Fc-융합 단백질은 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합되지 않은 다중서브유닛 단백질보다 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 더 긴 혈청 반감기를 갖는다. 특정 구현예에서, 본 발명에 따른 다중서브유닛 단백질의 단백질 서열을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질은 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합되지 않은 다중서브유닛 단백질보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 또는 20배 더 긴 혈청 반감기를 갖는다.

[0258] (i) 종양에서의 체류

[0259] 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 종양 부위에서 단백질의 체류를 향상시키기 위한 추가 특징을 임의로 혼입할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 프로테오글리칸-결합 도메인, 콜라겐-결합 도메인 및/또는 히알루론산-결합 도메인을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 종양에 존재하는(예를 들어, 종양 세포의 표면, 종양의 세포주위 기질 또는 종양의 세포외 기질) 하나 이상의 프로테오글리칸(당업계에 공지된, 예를 들어, 문헌[Lozzo *et al.*, Matrix Bio (2015) 42:11-55]; 및 [Nikitovic *et al.*, Frontiers in Endocrinology (2018) 9:69]에 개시된 바와 같은 프로테오글리칸)에 결합하는 프로테오글리칸-결합 도메인을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 콜라겐-결합 도메인은 종양에 존재하는(예를 들어, 종양 세포의 표면, 종양의 세포주위 기질 또는 종양의 세포외 기질) 하나 이상의 콜라겐에 결합한다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 종양에 존재하는 하나 이상의 히알루론산에 결합하는 h

산-결합 도메인을 추가로 포함한다. 이러한 이종이량체 Fc-융합 단백질은 종양에서의 체류가 향상되어 더 낮은 용량 및/또는 빈도로 종양내로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0260] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질에 포함된 프로테오글리칸-결합 도메인은 종양(예를 들어, 종양 세포의 표면, 종양의 세포주위 기질 또는 종양의 세포외 기질)에서 특이적으로 발현되는 하나 이상의 프로테오글리칸에 결합한다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질에 포함된 콜라겐-결합 도메인은 종양(예를 들어, 종양 세포의 표면, 종양의 세포주위 기질, 또는 종양의 세포외 기질)에서 특이적으로 발현되는 하나 이상의 콜라겐에 결합한다. 이러한 이종이량체 Fc-융합 단백질은 투여(예를 들어, 정맥내, 피하 또는 폐 투여) 후 종양에서 풍부할 수 있고 향상된 종양 체류를 가지므로 더 낮은 용량 및/또는 빈도로 투여할 수 있다.

[0261] 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 신데칸, 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸 4(CSPG4), 베타글리칸, 포스파칸, 글리피칸, 펄레칸, 아그린, 콜라겐(예를 들어, 콜라겐 IX, XII, XV 또는 XVIII), 히알렉탄, 아그레칸, 베르시칸, 뉴로칸, 브레비칸 및 작은 류신-풍부한 프로테오글리칸(SLRP)으로부터 선택되는 하나 이상의 프로테오글리칸에 결합하는 프로테오글리칸-결합 도메인을 추가로 포함한다. 암과 연루되어 있는 프로테오글리칸에는 콜라겐, 신데칸(예를 들어, 신데칸-1 또는 신데칸-2), 세르글리신, CSPG4, 베타글리칸, 글리피칸(예를 들어, 글리피칸-1 또는 글리피칸-3), 펄레칸, 베르시칸, 브레비칸, 및 SLPR(예를 들어, 데코린, 바이글리칸, 아스포린, 피브로둘린 및 루미칸)을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 따라서, 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질에 포함된 프로테오글리칸-결합 도메인은 신데칸(예를 들어, 신데칸-1 또는 신데칸-2), 세르글리신, CSPG4, 베타글리칸, 글리피칸(예를 들어, 글리피칸-1 또는 글리피칸-3), 펄레칸, 베르시칸, 브레비칸 및 SLPR으로부터 선택되는 하나 이상의 프로테오글리칸에 결합한다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질에 포함된 프로테오글리칸-결합 도메인은 데코린, 바이글리칸, 아스포린, 피브로둘린 및 루미칸으로부터 선택되는 하나 이상의 SLPR에 결합한다.

[0262] 이종이량체 Fc-융합 단백질에 포함된 프로테오글리칸-결합 도메인은 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 펩티드(예를 들어, 프로테오글리칸-결합 단백질 또는 변이체의 일부), 압타머, 소분자, 또는 이들의 조합일 수 있다. 프로테오글리칸-결합 도메인은 또한 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 신데칸-결합 도메인은 미국 특허 6,566,489, 8,647,828, 및 10,124,038; 미국 특허 출원 공개 2009/0297479; 및 PCT 특허 출원 공개 WO2018/199176A1에 개시되어 있다. CSPG4-결합 도메인은 미국 특허 9,801,928 및 10,093,745; 및 미국 특허 출원 공개 2016/0032007, 2017/0342151, 및 2018/0072811에 개시되어 있다. β-글리칸-결합 도메인은 미국 특허 7,455,839에 개시되어 있다. 글리피칸-결합 도메인은 미국 특허 7,919,086, 7,776,329, 8,680,247, 8,388,937, 9,260,492, 9,394,364, 9,790,267, 9,522,940, 및 9,409,994; U.S. 특허 출원 공개 2004/0236080, 2011/0123998, 2018/0244805, 2018/0230230, 및 2018/0346592; 유럽 특허 2270509; 및 PCT 특허 출원 공개 WO2017/053619A1, WO2018/026533A1, WO2018/165344A1, 및 WO2018/199318A1에 개시되어 있다. 펄레칸-결합 도메인은 미국 특허 10,166,304에 개시되어 있다. 데코린-결합 도메인은 미국 특허 6,517,838 및 PCT 특허 출원 공개 WO2000/021989A1, WO2000/077041A2, 및 WO2000/078800A2에 개시되어 있다.

[0263] 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 콜라겐-결합 도메인을 추가로 포함한다. 콜라겐은 척추동물에서 확인된 적어도 28가지의 다른 유형을 갖는 단백질 부류이다. 각 유형의 콜라겐은 문헌[Fang *et al.*, Tumor Biol. (2014) 35:2871-82] 및 [Xiong *et al.*, J. Cancer Metasta. Treat. (2016) 2:357-64]에 기재된 바와 같이 각각의 고유한 구조적 특성과 분포 패턴을 가지고 있다. Col3A1, Col5A2, Col6, Col7A1, Col15A1, Col19A1 및 Col22A1을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 유형의 콜라겐이 암과 연루되어 있다. 콜라겐-결합 도메인은 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 펩티드(예를 들어, 콜라겐-결합 단백질 또는 이의 변이체의 일부), 압타머, 소분자, 또는 이들의 조합일 수 있다. 콜라겐 결합 도메인은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 5,788,966, 5,587,360, 5,851,794, 5,741,670, 5,849,701, 6,288,214, 6,387,663, 6,908,994, 7,169,902, 7,488,792, 7,820,401, 8,956,612, 8,642,728, 및 8,906,649, 및 미국 특허 출원 공개 2007/0161062, 2009/0142345, 및 2012/0100106에 기재되어 있다.

[0264] 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 히알루론산-결합 도메인을 추가로 포함한다. 히알루론산-결합 도메인은 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 펩티드(예를 들어, 히알루론산-결합 단백질 또는 이의 변이체의 일부), 압타머, 소분자, 또는 이들의 조합일 수 있다. 히알루론산 결합 도메인은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 6,864,235, 8,192,744, 8,044,022, 8,163,498, 8,034,630, 9,217,016, 9,795,686, 및 9,751,919; 미국 특허 출원 공개 2002/0055488 및 2007/0259380에 기재되어 있다.

[0265] 프로테오글리칸-결합 도메인, 콜라겐-결합 도메인, 및/또는 히알루론산-결합 도메인은 존재한다면, 이종이량체

Fc-융합 단백질의 임의의 위치에 있을 수 있다. 예를 들어, IL-12 서브유닛이 항체 Fc 도메인 폴리펩티드의 N-말단에 위치하는 특정 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 프로테오글리칸-결합 도메인, 콜라겐-결합 도메인 및/또는 히알루론산-결합 도메인은 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드의 C-말단 및/또는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드의 C-말단에 융합될 수 있다. 특정 구현예에서, IL-12 서브유닛이 항체 Fc 도메인 폴리펩티드의 C-말단에 위치하는 경우, 본원에 개시된 바와 같은 프로테오글리칸-결합 도메인, 콜라겐-결합 도메인, 및/또는 히알루론산-결합 도메인은 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드의 N-말단 및/또는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드의 N-말단에 융합될 수 있다.

[0266] 프로테오글리칸-결합 도메인, 콜라겐-결합 도메인, 및/또는 히알루론산-결합 도메인은 존재한다면 링커를 통해 이종이량체 Fc-융합 단백질의 나머지 부분에 융합될 수 있다. 특정 구현예에서, 프로테오글리칸-결합 도메인은 펩티드 링커를 통해 이종이량체 Fc-융합 단백질의 나머지 부분에 융합된다. 특정 구현예에서, 펩티드 링커는 본원에 개시된 스페이서 펩티드를 포함한다.

[0267] ***예시적인 이종이량체 Fc-융합 단백질***

[0268] 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호 290 및 서열번호 291을 포함하는 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드의 CH3 도메인에 Y349C 돌연변이 및 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드의 CH3 도메인에 S354C 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호 290 및 서열번호 291을 포함하는 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 Fc 도메인 사이의 이종이량체화를 촉진하기 위해 각각의 Fc 도메인 폴리펩티드 서열에 상이한 돌연변이를 포함한다.

[0269] 특정 구현예에서, 제1 폴리펩티드 서열은 K360E 및 K409W 치환을 포함하는 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드(인간 IgG1) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 제2 폴리펩티드 서열은 Q347R, D399V, 및 F405T 치환을 포함하는 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드(인간 IgG1) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 아미노산 서열은 효과기 기능을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 L234A, L235A, 및 P329A 돌연변이를 포함한다.

[0270] 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 폴리펩티드(서열번호 290)에서, 인간 IL-12의 p40 서브유닛은 제1 아미노산 서열을 포함하는 링커에 의해 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합되고, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제2 폴리펩티드(서열번호 291)에서, 인간 IL-12의 p35 서브유닛은 제2 아미노산 서열을 포함하는 제2 링커에 의해 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된다.

[0271] 서열번호 290은 인간 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 인간 IL-12의 p40 서브유닛의 서열(밑줄친 아미노산)이다. 돌연변이는 굵은 글꼴로 표시된다.

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEF
GDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTC
WWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAA
EESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTW
STPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEW
ASVPCSPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**
PIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYS**W**LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0272] ( 서열번호 290)

[0273] 서열번호 291은 인간 IgG1 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 인간 IL-12의 p35 서브유닛의 서열(밑줄친 아미노산)이다. 돌연변이는 굵은 글꼴로 표시된다.

RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTST
VEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKT
MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILL
HAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSR
[0274] WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG ( 서열번호 291)

[0275] 각각 아미노산 서열 서열번호 290 및 서열번호 291로 나타낸 제1 및 제2 폴리펩티드는 서열번호 290(굵은 글꼴 및 밑줄)에서 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 서열(인간 IgG1)의 CH3 도메인에서 Y349C 돌연변이 및 서열번호 291(굵은 글꼴 및 밑줄)에서 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 서열(인간 IgG1)의 CH3 도메인에서 S354C 돌연변이로 인해 이황화 결합을 형성하며, 이는 이종이량체 Fc-융합 단백질에 안정성을 부여한다(EU 시스템에 따른 Fc 넘버링).

[0276] 이종이량체 Fc-융합 단백질의 2개의 Fc 도메인 폴리펩티드 사이의 이종이량체화를 촉진하기 위해, 서열번호 290에서 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 서열(인간 IgG1)은 CH3 도메인에서 K360E 및 K409W 치환을 포함하고, 서열번호 291에서 상이한 제2 Fc 도메인 폴리펩티드 서열(인간 IgG1)은 CH3 도메인에서 Q347R, D399V 및 F405T 치환을 포함한다(EU 시스템에 따른 Fc 넘버링).

[0277] 서열번호 290 및 서열번호 291에서 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드 서열 및 상이한 제2 Fc 도메인 폴리펩티드 서열(인간 IgG1)은 또한 효과기 기능을 감소시키기 위한 L234A, L235A, 및 P329A(LALAPA) 돌연변이를 포함한다.

[0278] 이 이종이량체 Fc-융합 단백질은 본원에서 DF-hIL-12-Fc si로 지칭된다.

[0279] (j) 제조 및 생산 방법

[0280] 본 발명의 단백질은 당업자에게 잘 알려진 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 다중서브유닛 단백질 서열의 제1 서브유닛을 포함하는 제1 폴리펩티드를 코딩하는 제1 핵산 서열은 제1 발현 벡터 내로 클로닝될 수 있고; 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 다중서브유닛 단백질 서열의 상이한 제2 서브유닛을 포함하는 제2 폴리펩티드를 코딩하는 제2 핵산 서열은 제2 발현 벡터 내로 클로닝될 수 있고; 제1 및 제2 발현 벡터는 숙주 세포 내로 함께 안정적으로 형질주입되어 다량체 단백질을 생성할 수 있다.

[0281] 단백질의 최고 수율을 달성하기 위해, 제1 및 제2 발현 벡터의 상이한 비율을 조사하여 숙주 세포로의 형질주입을 위한 최적 비율을 결정할 수 있다. 형질주입 후, 제한 희석, ELISA, FACS, 현미경 또는 클론픽스(Clonepix)와 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 세포 은행 생성을 위해 단일 클론을 분리할 수 있다.

[0282] 클론은 생물반응기 규모 확장 및 본 발명의 단백질의 발현 유지에 적합한 조건 하에 배양될 수 있다. 단백질은 원심분리, 심층 여과, 세포 용해, 균질화, 동결-해동, 친화성 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피 및 혼합 모드 크로마토그래피를 포함하는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다.

[0283] (i) 약물 물질 제조

[0284] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이종이량체 Fc-융합 단백질, 예를 들어, DF hIL12-Fc si는 진핵 세포, 예를 들어 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포에서 생산된다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 이종이량체 Fc-융합 단백질, 예를 들어, DF hIL12-Fc si는 현탁 배양(예를 들어, 진탕 플라스크)에서 CHO 세포에서 생성된다. 특정 구현예에서, CHO 세포의 바이알은 단백질이 생산되기 전에 1회 초과(예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회)로 해동되고 계대된다. 특정 구현예에서, CHO 세포의 바이알은 단백질이 생산되기 전에 4회 해동되고 계대된다. 특정 구현예에서, 제4 계대로부터의 CHO 세포를 사용하여 제1 생물반응기에서 배양물을 접종한다. 특정 구현예에서, 제1 생물반응기는 약 40 L, 약 45 L, 약 50 L, 약 55 L, 또는 약 60 L의 부피를 갖는다. 특정 구현예에서, 제1 생물반응기는 약 50 L의 부피를 갖는다. 특정 구현예에서, 제1 생물반응기의 배양물로부터의 CHO 세포를 사용하여 생산 생물반응기에서 배양물을 접종한다. 특정 구현예에서, 생산 생물반응기는 약 180 L, 약 185 L, 약 190 L, 약 195 L, 약 200 L, 약 205 L, 약 210 L, 약 215 L, 또는 약 220 L의 부피를 갖는다. 특정 구현예에서, 생산 생물반응기의 최종 배양 부피는 약 180 L이다. 특정 구체예에서, CHO 세포는 L-글루타민(예를 들어, 6 mM L-글루타민)이 보충된 성장 배지에서 성장한다. 특정 구현예에서, CHO 세포는 약 37℃의 온도에서 성장된다. 특정

구현예에서, 배양 조건(예를 들어, 글루코스에 대해, 락테이트에 대해, pH에 대해)은 매일 모니터링된다.

[0285] 일부 구현예에서, 생산 생물반응기는 공기 및 산소 보충으로 배양물 중 용존 산소를 조절한다. 일부 구현예에서, 생산 생물반응기는 이산화탄소 기체 및/또는 탄산나트륨 염기를 첨가하여 pH를 조절한다. 일부 구현예에서, 생산 생물반응기는 표적 세포 생존력이 충족될 때까지 세포 밀도 및 생존력에 대해 매일 샘플링된다. 특정 구현예에서, 표적 세포 생존율은 약 10 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 11 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 12 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 13 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 14 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 15 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 16 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 17 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 18 × $10^6$개 생존 세포/mL, 약 19 × $10^6$개 생존 세포/mL, 또는 약 20 × $10^6$개 생존 세포/mL이다. 특정 구현예에서, 표적 세포 생존율은 약 14 × $10^6$개 생존 세포/mL 초과이다. 특정 구현예에서, 표적 세포 생존력이 충족된 후, 배양 수확을 위해 온도를 약 37℃에서 약 33℃로 이동시킨다. 특정 구현예에서, 생존율이 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%보다 높을 때 배양물을 수확한다. 특정 구현예에서, 생존율이 약 85%보다 높을 때 배양물을 수확한다. 특정 구현예에서, 배양 조건(예를 들어, 글루코스에 대해, 락테이트에 대해, pH에 대해)은 배양 기간 동안 매일 모니터링된다. 특정 구현예에서, DF hIL12-Fc si의 역가는 약 8일(예를 들어, 6일, 7일, 8일, 9일 또는 10일)에 시작하여 배양물에서 모니터링된다. 특정 구현예에서, 배양물은 농축된 영양 공급물, 농축된 글루코스 용액 및/또는 소포제로 보충된다. 일부 구현예에서, 세포는 약 7 내지 약 21일, 약 8 내지 약 20일, 약 9 내지 약 19일, 약 10 내지 약 18일, 약 11 내지 약 17일, 약 12 내지 약 16일, 또는 약 11 내지 약 15일 동안 배양된다. 특정 구현예에서, 세포는 약 14일 동안 배양된다.

[0286] 일부 구현예에서, 생산 생물반응기는 본 개시내용의 단백질, 예를 들어 DF hIL12-Fc si의 정제 전에 심층 여과에 의해 정화된다. 특정 구현예에서, DOHC 및 XOHC 필터로 구성된 2-단계 일회용 심층 여과 시스템이 정화를 위해 사용된다. 특정 구현예에서, 여과 전에 생산 생물반응기 온도를 약 18℃로 조정하고 용존 산소 설정점을 포화의 약 70%로 증가시킨다. 특정 구현예에서, 수확 필터는 주사용수(WFI)로 헹군 다음 완충액로 평형화된다. 일부 구현예에서, 세포 현탁액은 연동 펌프를 사용하여 수확 필터를 통과하고 필터는 플러싱되어 생성물을 수집한다. 특정 구현예에서, 압력은 약 25 psig 미만(예를 들어, 약 25 psig 미만, 약 20 psig 미만, 또는 약 15 psig 미만)으로 모니터링되고 유지된다. 그런 다음 여액을 0.45/0.2 μm 막을 통해 여과하여, 예를 들어 멸균 백에 보관한다.

[0287] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이종이량체 Fc-융합 단백질, 예를 들어 DF hIL12-Fc si의 정제는 3개의 크로마토그래피 단계 및 2개의 바이러스 제거 단계를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 3가지 크로마토그래피 단계는 단백질 A 포획 크로마토그래피, 혼합 모드 크로마토그래피 및 양이온 교환 크로마토그래피를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 정화된 수확물, 예를 들어, DF hIL12-Fc si는 단백질 A 포획 크로마토그래피(예를 들어, 단백질 A 수지 컬럼 사용)에 의해 포획된다. 특정 구현예에서, 단백질 A 포획 크로마토그래피는 공정-관련 불순물(예를 들어, DNA, 숙주 세포 단백질), 배지 첨가제를 제거하고 부피 감소를 허용한다. 특정 구현예에서, 단백질 A 수지 컬럼은 먼저 약 7.5의 pH에서 20 mM 트리스, 150 mM NaCl을 포함하는 완충액으로 평형화된다. 특정 구현예에서, 로딩 후, 컬럼을 평형 완충액로 세척하여 결합되지 않거나 느슨하게 결합된 불순물을 제거한다. 특정 구현예에서, 제1 세척 후, 칼럼을 약 pH 5.4에서 약 50 mM 아세테이트를 포함하는 완충액로 두 번째 세척한다. 특정 구현예에서, 2차 세척은 pH를 낮추고 용출을 위해 컬럼을 준비한다. 특정 구현예에서, DF hIL12-Fc si는 약 3.7의 pH에서 50 mM 아세테이트, 100 mM 아르기닌을 포함하는 완충액으로 용리된다. 특정 구현예에서, DF hIL12-Fc si는 1.25 AU/cm 상승에서 시작하여 1.25 AU/cm 하강에서 끝나는 280 nm UV 파장에 의해 수집된다. 특정 구현예에서, 용리액은 하나의 풀에 수집되고, 각각의 컬럼 주기는 낮은 pH 바이러스 불활성화에 의해 개별적으로 처리된다.

[0288] 특정 구현예에서, 바이러스 제거 단계는 낮은 pH 불활성화 및 나노여과를 포함한다. 특정 구현예에서, 단백질 A 용리액은 잠재적으로 존재하는 바이러스를 불활성화시키기 위해 낮은 pH에서 인큐베이션된다. 특정 구현예에서, 용리액의 pH는 아세트산, 예를 들어 0.5 M 아세트산으로 조정되고, 적어도 30분, 적어도 35분, 적어도 40분, 적어도 45분, 적어도 50분, 적어도 55분, 적어도 60분, 적어도 65분, 적어도 70분, 적어도 75분, 적어도 80분, 적어도 85분, 또는 적어도 90분 동안 인큐베이션된다. 특정 구현예에서, 용리액의 pH는 아세트산, 예를 들어 0.5 M 아세트산으로 조정되고, 적어도 60분 동안 인큐베이션된다. 특정 구현예에서, 아세트산은 pH를 약 3.55 내지 3.75, 예를 들어, 약 3.60 내지 3.70, 또는 약 3.65로 조정한다. 특정 구현예에서, 아세트산은 pH를 약 3.65로 조정한다. 특정 구현예에서, 낮은 pH 인큐베이션 후, 예를 들어 트리스 염기, 예를 들어 2 M 트리스 염기를 사용하여 pH를 상승시킨다. 특정 구현예에서, pH는 약 5.1, 약 5.2, 또는 약 5.3의 중화 pH로 상승된다. 특정 구

현예에서, 단백질 A 용리액은 0.2 μm 여과 어셈블리를 통해 여과된다. 특정 구현예에서, 낮은 pH 불활성화가 나노여과에 선행한다. 특정 구현예에서, 나노여과가 낮은 pH 불활성화에 선행한다.

[0289] 일부 구현예에서, 바이러스 제거 단계 후에 풀은 중간 깊이 필터, 예를 들어 XOSP 중간 깊이 필터를 통해 여과된다. 특정 구현예에서, DF hIL12-Fc si는 약 500 내지 약 1000 g/$m^2$(예를 들어, 약 400 내지 약 1100 g/$m^2$, 약 450 내지 약 1050 g/$m^2$, 약 500 내지 약 1000 g/$m^2$)의 범위로 로딩된다. 특정 구현예에서, XOSP 풀 전도도는 혼합 모드 크로마토그래피 전에 아세테이트, 예를 들어 50 mM 아세테이트로 6.0 mS/cm 미만으로 약 5.2의 pH로 조정된다.

[0290] 일부 구현예에서, 혼합 모드 크로마토그래피를 수행하여 고분자량(HMW) 종을 제거한다. 특정 구현예에서, 컬럼은, 예를 들어 pH 약 5.2에서 50 mM 아세테이트를 포함하는 완충액로 평형화되고 로딩된다. 특정 구현예에서, 로딩 후, 컬럼은, 예를 들어 약 5.2의 pH에서 50 mM 아세테이트 및 250 mM NaCl을 포함하는 완충액로 세척된다. 특정 구현예에서, 수집은 0.625 AU/cm 상승에서 280 nm UV 검출에 의해 개시되고 1.50 AU/cm 하강에서 종료된다. 특정 구현예에서, 수집 후, 각 주기는 말단 0.2 μm 필터를 포함하는 필터 트레인을 통과한다.

[0291] 일부 구현예에서, 양이온 교환 크로마토그래피를 수행하여 생성물-관련 불순물(예를 들어, HMW 종, 저분자량(LMW) 종) 및 공정 관련 불순물을 제거한다. 일부 구현예에서, 양이온 교환 크로마토그래피의 다중 주기(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 이상의 주기)는 각각의 제품 로트에 대해 수행된다. 특정 구현예에서, 주기는 풀링되고, 예를 들어 pH 7.4에서 50 mM 트리스를 포함하는 완충액로 희석한다. 특정 구현예에서, 풀링된 샘플은 염기 용액, 예를 들어 트리스, 예를 들어 2 M 트리스 염기를 사용하여 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6 또는 약 7.7의 pH로 조정된다. 특정 구현예에서, 풀링된 샘플은 약 7.5의 pH로 조정된다. 특정 구현예에서, 컬럼은 pH 7.4에서 50 mM 트리스를 포함하는 완충액로 평형화된다. 특정 구현예에서, 용리는 약 7.4의 pH에서 50 mM 트리스(완충액 A) 및 약 7.4의 pH에서 50 mM 트리스 및 0.5 M NaCl(완충액 B)의 구배를 포함한다. 특정 구현예에서, 생성물 수집은 2.5 AU/cm 상승에서 시작하여 4.5 AU/cm 하강에서 끝나는 280 nm UV 검출에 의해 시작된다. 특정 구현예에서, 수집 후, 각 주기는 말단 0.2 μm 필터를 포함하는 필터 트레인을 통과한다.

[0292] 일부 구현예에서, 양이온 교환 크로마토그래피로부터 주기의 나노여과를 통해 바이러스를 제거한다. 특정 구현예에서, 용리액은 먼저 예비필터 및 공칭 필터(예를 들어, 약 20 nm의 공칭 필터)를 통과한다. 특정 구현예에서, 시스템은 완충액, 예를 들어 약 7.4의 pH에서 50 mM 트리스 및 265 mM NaCl을 포함하는 완충액로 평형화된다. 특정 구현예에서, 로딩 후, 시스템은 평형 완충액, 예를 들어 약 pH 7.4에서 50 mM 트리스 및 265 mM NaCl을 포함하는 완충액로 세척된다. 특정 구현예에서, 여과액은 막, 예를 들어 0.2 μm 막을 통해 여과된다.

[0293] 일부 구현예에서, 여과액은 한외여과 및 정용여과(UF/DF)를 거친다. 특정 구현예에서, 한외여과 및 정용여과는 약 20 kDa, 약 25 kDa, 약 30 kDa, 약 35 kDa, 또는 약 40 kDa의 분자량 컷오프 막을 사용하여 수행된다. 특정 구현예에서, 한외여과 및 정용여과는 약 30 kDa의 분자량 컷오프 막을 사용하여 수행된다. 특정 구현예에서, 시스템은 완충액, 예를 들어 약 7.4의 pH에서 50 mM 트리스 및 265 mM NaCl을 포함하는 완충액로 평형화된다. 특정 구현예에서, 바이러스 여과액 풀은 약 5.0 g/L의 표적으로 농축된다. 특정 구현예에서, 완충액 교환은 약 6.5의 pH에서 20 mM 시트레이트를 포함하는 완충액의 적어도 7 투석부피(예를 들어, 7, 8, 또는 9 투석부피)에 대해 수행된다. 일부 구현예에서, 정용여과 후, 약 11.0 g/L를 목표로 하기 위해 제2 농축 단계가 수행된다. 특정 구현예에서, 생성물은 정용여과 완충액에서 약 7.5 g/L의 최종 표적 농도로 희석된다.

[0294] 일부 구현예에서, 20 mM 시트레이트, 18%(w/v) 수크로스, 3%(w/v) 만니톨, 0.03%(w/v) 폴리소르베이트-80, pH 6.5 스톡 용액을 UF/DF 풀에 스파이킹하여 약물 물질에서 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트-80의 최종 농도를 목표로 한다.

[0295] 특정 구현예에서, 제형화된 잔류물은, 예를 들어 0.2 μm 막을 통해 최종 약물 물질 저장 용기로 여과된다. 특정 구현예에서, 최종 충전 부피는 약 1.0 L이다. 특정 구현예에서, 최종 물질 저장 용기는 폴리프로필렌 마개를 갖는 2 L 폴리카보네이트 병을 포함한다. 특정 구현예에서, 각 병은 무균적으로 샘플링되고, 표지되고, -65℃ 미만(예를 들어, -65℃, -70℃, -75℃, -80℃ 또는 그 이하)에서 냉동된다.

[0296] (ii) 약물 생성물의 제조

[0297] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함하는 냉동 약물 물질, 예를 들어, DF hIL12-Fc si는 어둠 속에서 약 2 내지 8℃에서 96시간 이상(예를 들어, 96시간, 120시간, 144시간, 168시간 또는 그

이상) 동안 해동된다. 특정 구현예에서, pH 6.0에서 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 0.01% 폴리소르베이트 80(w/v)으로 구성된 완충액이 제조된다. 특정 구현예에서, 완충액은 고체 나트륨 시트레이트 이수화물, 시트르산 일수화물, 수크로스 및 만니톨을 주사용수(WFI)에 첨가하고 용해될 때까지 혼합함으로써 제조된다. 특정 구현예에서, 약물 생성물 중 시트레이트는 고체 나트륨 시트레이트 이수화물 및/또는 시트르산 일수화물을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 80 스톡 용액은 WFI에서 제조되고 완충액에 첨가된다. 특정 구현예에서, 완충액의 허용 pH는 약 6.5 ± 0.4이다(예를 들어, pH 6.1, pH 6.2, pH 6.3, pH 6.4, pH 6.5, pH 6.6, pH 6.7, pH 6.8, 또는 pH 6.9). 특정 구현예에서, 완충액을 WFI로 희석하고 pH 약 6.5 ± 0.4(예를 들어, pH 6.1, pH 6.2, pH 6.3, pH 6.4, pH 6.5, pH 6.6, pH 6.7, pH 6.8, 또는 pH 6.9)의 허용 여부 및 삼투모랄농도에 대해 테스트한다. 특정 구현예에서, 완충액은 막, 예를 들어 0.2 μm 막을 통해 여과된다.

[0298] 일부 구현예에서, 약물 물질의 중량은 표적 배치 부피를 계산하는 데 사용된다. 특정 구현예에서, 약물 물질은 계산된 배치 부피의 대략 80%까지 카보이(예를 들어, 10 L 카보이)의 완충액에 첨가되고 혼합된다. 특정 구현예에서, 80% 약물 생성물 용액은 약 6.5 ± 0.3(예를 들어, pH 6.2, pH 6.3, pH 6.4, pH 6.5, pH 6.6, pH 6.7, 또는 pH 6.8)의 pH 허용에 대해 테스트된다. 특정 구현예에서, 80% 약물 생성물 용액은 1.44 L/(g*cm)의 소광계수를 사용하여 280 nm에서의 흡광도에 의해 단백질 농도에 대해 시험된다.

[0299] 일부 구현예에서, 완충액 성분은 약 6.5의 pH를 산출하도록 설계된다. 특정 구현예에서, 완충 단계에서 1 N 수산화나트륨 또는 1 N 염산을 사용한 적정을 수행하여 pH가 약 6.5 ± 0.4(예를 들어, pH 6.1, pH 6.2, pH 6.3, pH 6.4, pH 6.5, pH 6.6, pH 6.7, pH 6.8 또는 pH 6.9)의 pH 허용범위가 되도록 수행한다. 특정 구현예에서, 80% 벌크 약물 생성물 단계에서 1 N 수산화나트륨 또는 1 N 염산으로 적정을 수행하여 pH가 약 6.5 ± 0.3(예를 들어, pH 6.2, pH 6.3, pH 6.4, pH 6.5, pH 6.6, pH 6.7 또는 pH 6.8)의 허용 pH 이내가 되도록 할 수 있다.

[0300] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이종이량체 Fc-융합 단백질, 예를 들어, DF hIL12-Fc si의 표적 농도는 약 1 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 단백질 농도는 허용 기준 1.0 ± 0.2 mg/mL(예를 들어, 0.8 mg/mL, 0.9 mg/mL, 1.0 mg/mL, 1.1 mg/mL, 1.2 mg/mL)로 280 nm에서의 흡광도에 의해 검증된다. 일부 구현예에서, 샘플은 약 6.5 ± 0.3(예를 들어, pH 6.2, pH 6.3, pH 6.4, pH 6.5, pH 6.6, pH 6.7, 또는 pH 6.8)의 허용 pH 및 삼투모랄농도를 확인하기 위해 취해진다.

[0301] 일부 구현예에서, 배합된 벌크 약물 생성물 용액은 바이오버든 감소를 위해 필터, 예를 들어 멸균 0.2 μm 필터를 통해 카보이, 예를 들어 10 L 카보이 내로 통과되고, 멸균 여과 및 충전될 때까지 유지된다.

[0302] 일부 구현예에서, 벌크 약물 생성물은 각각의 필터 캡슐이 0.45 μm 폴리에테르술폰(PES) 예비-필터 막 및 0.2 μm PES 살균 막으로 구성된 2개의 직렬 필터 캡슐을 통해 여과된다. 특정 구현예에서, 약물 생성물은 충전 스위트의 제어된 등급 B 영역 내부의 멸균된 일회용 충전 백으로 여과된다. 특정 구현예에서, 두 살균 필터 캡슐은 WFI를 사용하여 3200 mbar 초과의 허용 기준으로 여과 후 기포점에 의해 무결성에 대해 테스트된다.

[0303] 일부 구현예에서, 벌크 약물 생성물 용액은 제한된 접근 장벽 시스템(RABS)의 바로 외부에 있는 일회용 백으로부터 충전된다. 특정 구현예에서, 생성물은 바이알, 예를 들어 즉시-사용가능한 2R 보로실리케이트 유형 I 바이알에 충전된다.

[0304] 특정 구현예에서, 바이알은, 예를 들어 멸균된 13 mm 혈청 마개로 마개되고 13 mm 알루미늄 오버씰로 캡핑된다. 특정 구현예에서, 바이알의 충전 부피는 1.3 mL ± 5%(즉, 1.235 mL 내지 1.365 mL)이다. 특정 구현예에서, 바이알은 2 내지 8℃ 저장소로 이동된다. 특정 구현예에서, 바이알은 2℃, 3℃, 4℃, 5℃, 6℃, 7℃ 또는 8℃에서 저장된다.

[0305] (k) 약제학적 제형

[0306] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 유효량의 단백질을 함유하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에서 사용하기 위해 제형화될 수 있다. 적절한 제형화를 위해 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 부형제(들) 또는 담체(들)가 또한 조성물에 포함될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "부형제"는 원하는 물리적 또는 화학적 특성, 예를 들어 pH, 삼투몰농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 무균, 안정성, 용해 또는 방출, 흡착 또는 침투 속도을 제공하기 위해 제형에 첨가된 임의의 비-치료적 제제를 의미한다.

[0307] (i) 부형제 및 pH

[0308] 본 발명의 약제학적 제형에서 하나 이상의 부형제는 완충제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "완충제"는 수용액

에 첨가될 때 산 또는 알칼리를 첨가할 때 또는 용매로 희석될 때 pH 변화로부터 용액을 보호할 수 있는 하나 이상의 성분을 지칭한다. 인산염 완충액 외에 글리시네이트, 탄산염, 시트르산, 히스티딘 완충액 등이 사용될 수 있으며, 이 경우 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대 이온으로 작용할 수 있다.

[0309] 특정 구현예에서, 완충액 또는 완충액 시스템은 pH 5.5 내지 7.4 범위와 완전히 또는 부분적으로 중첩되는 완충 범위를 갖는 하나 이상의 완충액를 포함한다. 특정 구현예에서, 완충액은 약 6.5 ± 0.5의 pKa를 갖는다. 특정 구현예에서, 완충액은 시트레이트 완충액를 포함한다. 특정 구현예에서, 시트레이트 완충액은 나트륨 시트레이트 이수화물 및 시트르산 일수화물을 포함한다. 특정 구현예에서, 시트레이트는 약 5 내지 약 100 mM, 약 10 내지 약 100 mM, 약 15 내지 약 100 mM, 약 20 내지 약 100 mM, 약 5 내지 약 50 mM, 약 10 내지 약 50 mM, 약 15 내지 약 100 mM, 약 20 내지 약 100 mM, 약 5 내지 약 25 mM, 약 10 내지 약 25 mM, 약 15 내지 약 25 mM, 약 20 내지 약 25 mM, 약 5 내지 약 20 mM, 약 10 내지 약 20 mM, 또는 약 15 내지 약 20 mM의 농도로 존재한다. 특정 구현예에서, 시트레이트는 약 5 mM, 약 10 mM, 약 15 mM, 약 20 mM, 약 25 mM, 또는 약 50 mM의 농도로 존재한다. 특정 구현예에서, 시트레이트는 20 mM의 농도로 존재한다.

[0310] 본 발명의 약제학적 제형은 6.0 내지 7.0의 pH를 가질 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 약제학적 제형은는 6.0 내지 7.0(즉, 6.5 ± 0.5), 6.1 내지 6.9(즉, 6.5 ± 0.4), 6.2 내지 6.8(즉, 6.5 ± 0.3), 6.3 내지 6.7(즉, 6.5 ± 0.2), 6.4 내지 6.6 (즉, 6.5 ± 0.1) 또는 6.45 내지 6.65 (즉, 6.5 ± 0.05)의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 또는 약 7.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 6.5의 pH를 갖는다. 과학적 반올림 규칙에 따라, 6.45 이상 및 6.55 이하의 pH는 6.0으로 반올림된다.

[0311] 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 완충 시스템은 6.5 ± 0.2의 pH에서 10 내지 25 mM의 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 완충 시스템은 6.5 ± 0.2의 pH에서 20 mM의 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 완충 시스템은 6.5 ± 0.05의 pH에서 10 내지 25 mM의 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 완충 시스템은 6.5 ± 0.05의 pH에서 20 mM의 시트레이트를 포함한다.

[0312] 본 발명의 약제학적 제형에서 하나 이상의 부형제는 당 또는 당 알코올을 추가로 포함한다. 당 및 당 알코올은 열 안정화제로서 약제학적 제형에 유용하다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 당, 예를 들어 단당류(예를 들어, 글루코스, 자일로스 또는 에리트리톨), 이당류(예를 들어, 수크로스, 트레할로스, 말토스, 또는 갈락토스), 또는 올리고당(예를 들어, 스타키오스)을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 수크로스를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 당 알코올, 예를 들어 단당류로부터 유래된 당 알코올(예를 들어, 만니톨, 소르비톨 또는 자일리톨), 이당류로부터 유래된 당 알코올(예를 들어, 락티톨 또는 말티톨), 또는 올리고당에서 유래된 당 알코올을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 만니톨을 포함한다.

[0313] 제형 내에 함유된 당 또는 당 알코올의 양은 제형이 사용되는 특정 상황 및 의도된 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 0% w/v 내지 약 12% w/v, 약 1% w/v 내지 약 11% w/v, 약 2% w/v 내지 약 10% w/v, 약 3% w/v 내지 약 9% w/v, 약 3% w/v 내지 약 12% w/v, 약 4% w/v 내지 약 8% w/v, 또는 약 5% w/v 내지 약 7% w/v의 당 또는 당 알코올을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 0% w/v 내지 약 2% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 1.5% w/v, 약 0.6% w/v 내지 약 1.4% w/v, 약 0.7% w/v 내지 약 1.3% w/v, 약 0.8% w/v 내지 약 1.2% w/v, 또는 약 0.9% w/v 내지 약 1.1% w/v의 당 또는 당 알코올을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0% w/v, 약 0.5% w/v, 약 1% w/v, 약 2% w/v, 약 3% w/v, 약 4% w/v, 약 5% w/v, 약 6% w/v, 약 7% w/v, 약 8% w/v, 약 9% w/v, 또는 약 10% w/v의 당 또는 당 알코올을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 6% w/v의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스)을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1% w/v의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 만니톨)을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 6% w/v의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 약 1% w/v의 제2 당 또는 당 알코올(예를 들어, 만니톨)을 포함한다.

[0314] 본원에 개시된 약제학적 제형 중 하나 이상의 부형제는 계면활성제를 추가로 포함한다. 본원에 사용된 용어 "계면활성제"는 소수성 부분(예를 들어, 알킬 사슬) 및 친수성 부분(예를 들어, 카르복실 및 카르복실레이트 기)을 모두 함유하는 표면 활성 분자를 의미한다. 계면활성제는 치료 단백질의 응집을 감소시키기 위한 약제학적 제형에 유용하다. 약제학적 제형에 사용하기에 적합한 계면활성제는 일반적으로 비-이온성 계면활성제이며, 이에 제한되는 것은 아니지만 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 20 또는 80); 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188); 소르비탄 에스테르 및 유도체; 트리톤; 나트륨 라우렐 설페이트; 나트륨 옥틸 글리코시드; 라우릴-, 미리

스틸-, 리놀레일-, 또는 스테아릴-설포베타딘; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-사르코신; 리놀레일-, 미리스틸-, 또는 세틸-베타인; 라우르아미도프로필-코카미도프로필-, 리놀레아미도프로필-, 미리스트아미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필베타인(예를 들어, 라우로아미도프로필); 미리스트아미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민; 나트륨 메틸 코코일-, 또는 이나트륨 메틸 올레일-타우레이트; 및 MONAQUATTM 시리즈(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필 글리콜, 및 에틸렌과 프로필렌 글리콜의 공중합체(예를 들어, Pluronics, PF68 등)을 포함한다. 특정 구현예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트이다. 특정 구현예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.

[0315] 본 발명의 약제학적 제형 내에 함유된 비-이온성 계면활성제의 양은 제형의 원하는 특정 특성 뿐만 아니라 제형이 사용되도록 의도된 특정 상황 및 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 0.005% 내지 약 0.5%, 약 0.005% 내지 약 0.2%, 약 0.005% 내지 약 0.1%, 약 0.005% 내지 약 0.05%, 약 0.005% 내지 약 0.02%, 약 0.005% 내지 약 0.01%, 약 0.01% 내지 약 0.5%, 약 0.01% 내지 약 0.2%, 약 0.01% 내지 약 0.1%, 약 0.01% 내지 약 0.05%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.02%의 비-이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.005%, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09%, 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.2%, 약 0.25%, 약 0.3%, 약 0.35%, 약 0.4%, 약 0.45%, 또는 약 0.5%의 비-이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80)을 포함한다.

[0316] 본 발명의 약제학적 제형은 증량제 또는 보존제와 같은 하나 이상의 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다. "증량제"는 동결건조된 혼합물에 질량을 추가하고 동결건조된 케이크의 물리적 구조에 기여하는 화합물이다(예를 들어, 개방 기공 구조를 유지하는 본질적으로 균일한 동결건조된 케이크의 생성을 촉진한다). 예시적인 증량제는 만니톨, 글리신, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨을 포함한다. 본 발명의 동결건조 제형은 이러한 증량제를 함유할 수 있다. 방부제는 박테리아 작용을 감소시키고, 예를 들어, 다용도(다회 용량) 제형의 생산을 촉진할 수 있다.

[0317] (ii) 예시적인 제형

[0318] 특정 구현예에서, 본 발명의 약제학적 제형은 pH 6.0 내지 7.0에서 이종이량체 Fc-융합 단백질, 시트레이트, 당(예를 들어, 수크로스), 당 알코올(예를 들어, 만니톨), 및 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다.

[0319] 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 pH 6.5 내지 7.5에서 0.5 내지 1.5 mg/mL의 이종이량체 Fc-융합 단백질, 10 내지 30 mM의 시트레이트, 4% w/v 내지 8% w/v의 당(예를 들어, 수크로스), 0.5% w/v 내지 1.5% w/v의 당 알코올(예를 들어, 만니톨), 및 0.005% 내지 0.05%의 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 80)을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 pH 6.0 내지 7.0에서 0.5 내지 1.5 mg/mL의 이종이량체 Fc-융합 단백질, 20 mM의 시트레이트, 6% w/v의 당(예를 들어, 수크로스), 0.5% w/v 내지 1.5% w/v의 당 알코올(예를 들어, 만니톨) 및 0.01%의 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 80)를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 pH 6.3 내지 6.7에서 0.5 내지 1.5 mg/mL의 이종이량체 Fc-융합 단백질, 20 mM의 시트레이트, 6% w/v의 당(예를 들어, 수크로스), 1% w/v의 당 알코올(예를 들어, 만니톨), 및 0.01%의 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 80)을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 pH 6.45 내지 6.55에서 0.5 내지 1.5 mg/mL의 이종이량체 Fc-융합 단백질, 20 mM의 시트레이트, 6% w/v의 당(예를 들어, 수크로스), 1% w/v의 당 알코올(예를 들어, 만니톨), 및 0.01%의 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 80)을 포함한다.

[0320] (iii) 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 제형의 안정성

[0321] 본 발명의 약제학적 제형은 높은 수준의 안정성을 나타낸다. 약제학적 제형은 제형 내의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 정의된 조건 하에 보관 후에 허용되는 정도의 물리적 특성, 화학적 구조 및/또는 생물학적 기능을 유지할 때 안정하다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 가시적 미립자가 없는 투명한 액체이다. 특정 구현예에서, 열 안정성은 5℃, 50℃에서 및 동결-해동 주기(예를 들어, 5회의 동결-해동 주기) 후에 테스트된다.

[0322] 안정성은 정의된 온도에서 정의된 시간 동안 저장 후 천연 형태로 남아 있는 제형 내 이종이량체 Fc-융합 단백질의 백분율을 결정함으로써 측정될 수 있다. 천연 형태의 단백질의 백분율은, 예를 들어 크기 배제 크로마토그래피(예를 들어, 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피, SEC-HPLC)에 의해 결정될 수 있으며, 여기서 천연 형태의 단백질은 응집(고 분자량 분획에서 용리된다) 또는 분해(저분자량 분획으로 용리된다)되지 않는다. 특정 구현예에서, 2 내지 8℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 천연 입체형태를 갖는다.

특정 구현예에서, 동결-해동 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 천연 입체형태를 갖는다. 특정 구현예에서, 50℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 75% 초과, 약 76% 초과, 약 77% 초과, 약 78% 초과, 약 79% 초과, 약 80% 초과, 약 81% 초과, 약 82% 초과, 약 83% 초과, 약 84% 초과, 또는 약 85% 초과의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 천연 형태를 갖는다. 특정 구현예에서, 2 내지 8℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 0.5% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.9% 미만, 또는 약 1% 미만의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 고분자량 복합체(즉, 천연 단백질보다 더 높은 분자량을 갖는다)를 형성한다. 특정 구현예에서, 50℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 고분자량 복합체(즉, 천연 단백질보다 더 높은 분자량을 갖는다)를 형성한다. 특정 구현예에서, 동결-해동 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 0.5% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.9% 미만, 또는 약 1% 미만의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 고분자량 복합체(즉, 천연 단백질보다 더 높은 분자량을 갖는다)를 형성한다. 특정 구현예에서, 2 내지 8℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 0.1% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.3% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.9% 미만, 또는 약 1% 미만의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 분해된다(즉, 천연 단백질보다 낮은 분자량을 갖는다). 특정 구현예에서, 50℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 1% 미만, 약 1.5% 미만, 약 2% 미만, 약 2.5% 미만, 또는 약 3% 미만의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 분해된다(즉, 천연 단백질보다 낮은 분자량을 갖는다). 특정 구현예에서, 동결-해동 후 배제 크로마토그래피로 결정될 때 약 0.1% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.3% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.9% 미만, 또는 약 1% 미만의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 분해된다(즉, 천연 단백질보다 낮은 분자량을 갖는다).

[0323] SEC-HPLC는 주요 피크에서 단백질, 예를 들어 이종이량체 Fc-융합 단백질의 백분율에 의해 약제학적 제형의 순도를 측정할 수 있다. 순도 프로파일은 SEC-HPLC 분석에서 검출된 총 면적의 백분율로서의 주요 피크 면적에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 99.0%이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 81% 초과, 약 82% 초과, 약 83% 초과, 약 84% 초과, 또는 약 85% 초과이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 85.2%이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 98.5% 초과이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 순도 프로파일은 약 98.9%이다.

[0324] 안정성은 또한 동적 광산란에 의해 단백질 용액의 매개변수를 결정함으로써 측정될 수 있다. Z-평균 및 다분산 지수(PDI) 값은 용액에 있는 입자의 평균 직경을 나타내며 이러한 측정값은 응집체가 용액에 존재할 때 증가한다. 단량체 %Pd 값은 검출된 다른 단량체의 확산을 나타내며, 낮은 값은 단분산 용액을 나타내며 선호된다. DLS에 의해 검출된 단량체 크기는 주요 집단이 단량체임을 확인하고 존재할 수 있는 고차 응집체를 특성화하는 데 유용하다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 Z-평균 값은 2 내지 8℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 5%, 10%, 또는 15% 초과 증가하지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 Z-평균 값은 동결-해동 후 2배, 3배, 4배 또는 5배 초과 증가하지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 Z-평균 값은 50℃에서 2주 동안 인큐베이션 후 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 50% 초과, 60%, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 100% 초과, 약 150% 초과, 또는 약 200% 초과 증가하지 않는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시, 약 15 nm 미만, 약 14 nm 미만, 약 13 nm 미만, 또는 약 12 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 11.6 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약제학적 제형이 50℃에서 2주 동안 인큐베이션된 후 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시, 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 약 16 nm 미만, 약 15.5 미만, 약 15 nm 미만, 또는 약 14.5 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 14.4 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약제학적 제형이 5회의 동결 해동 주기를 거친 후, 25℃에서 동적 광산란에 의해 측정시 약 20 nm 미만, 약 19 nm 미만, 약 18 nm 미만, 약 17 nm 미만, 약 16.5 nm 미만, 약 16 nm 미만, 또는 약 15.5 nm 미만의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다. 특정 구

현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 15.3 nm의 Z-평균 유체역학적 직경을 갖는다.

[0325] 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 PDI 값은 2 내지 8℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 약 2배, 약 3배, 약 4배, 또는 약 5배 초과 증가하지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 PDI 값은 동결-해동 후 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 또는 약 6배 초과 증가하지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 PDI 값은 50℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 또는 약 6배 초과 증가하지 않는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 25℃에서 동적 광 산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 약 0.27 미만, 약 0.26 미만, 또는 약 0.25 미만이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.26이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약제학적 제형을 50℃에서 2주 동안 인큐베이션한 후 25℃에서 동적 광 산란에 의해 측정시 약 0.30 미만, 약 0.29 미만, 약 0.28 미만, 약 0.27 미만, 또는 약 0.26 미만이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.25이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 5회의 동결 해동 주기 후 25℃에서 동적 광 산란에 의해 측정시 약 0.40 미만, 약 0.35 미만, 또는 약 0.34 미만이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형 중 이종이량체 Fc-융합 단백질의 다분산 지수는 약 0.33이다.

[0326] 안정성은 또한 시차 주사 형광측정법(DSF)에 의해 단백질 용액의 열적 안정성을 결정함으로써 측정될 수 있다. DSF를 사용하면 완충액 또는 pH와 같은 다양한 테스트 조건에서 열 변성 온도 및 단백질 안정성의 변화를 정량화할 수 있다. 일부 구현예에서, DSF는 2개의 열적 전개 온도(용융 온도로도 알려져있다), $T_{m1}$ 및 $T_{m2}$를 제공한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 $T_{m1}$은 약 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃ 초과, 약 65℃ 초과, 또는 약 66℃ 초과이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 $T_{m1}$은 약 70℃ 초과, 약 71℃ 초과, 약 72℃ 초과, 약 73℃ 초과, 약 74℃ 초과, 약 75℃ 초과, 약 76℃ 초과, 또는 약 77℃ 초과이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 67.0℃의 $T_{m1}$ 및 약 77.3℃의 $T_{m2}$에 의해 정의되는 열 안정성 프로파일을 갖는다. 특정 구현예에서, $T_{m1}$ 및/또는 $T_{m2}$는 5℃에서 1주일 동안 인큐베이션된 동일한 약제학적 제형과 비교하여 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션될 때 2℃ 미만, 1.5℃ 미만, 또는 1℃ 미만으로 변화된다. 특정 구현예에서, $T_{m1}$은 5℃에서 1주일 동안 인큐베이션되는 동일한 약제학적 제형과 비교하여 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션될 때 1℃ 미만으로 변화된다. 특정 구현예에서, $T_{m2}$는 5℃에서 1주일 동안 인큐베이션되는 동일한 약제학적 제형과 비교하여 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션될 때 1℃ 미만으로 변화된다.

[0327] 일부 구현예에서, DSF는 단백질 응집이 발생하기 시작하는 온도, $T_{agg}$를 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 $T_{agg}$는 60℃ 초과, 약 61℃ 초과, 약 62℃ 초과, 약 63℃ 초과, 약 64℃ 초과, 약 65℃ 초과, 약 66℃ 초과, 또는 약 67℃ 초과이다. 특정 구현예에서, $T_{agg}$는 5℃에서 1주일 동안 인큐베이션되는 동일한 약제학적 제형과 비교하여 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션될 때 약 2℃ 미만, 1.5℃ 미만, 또는 약 1℃ 미만으로 변화한다. 특정 구현예에서, $T_{agg}$는 5℃에서 1주일 동안 인큐베이션되는 동일한 약제학적 제형과 비교하여 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션될 때 약 2℃ 미만, 약 1.5℃ 미만, 또는 약 1℃ 미만으로 변화한다. 특정 구현예에서, $T_{agg}$는 5℃에서 1주일 동안 인큐베이션되는 동일한 약제학적 제형과 비교하여 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션될 때 약 1℃ 미만으로 변화된다.

[0328] 일부 구현예에서, pH는 약제학적 제형의 안정성을 결정하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.25, 약 0.2, 약 0.15, 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 5℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.25, 약 0.2, 약 0.15, 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 pH는 약제학적 제형이 50℃에서 1주 동안 인큐베이션된 후 pH 값 기준 약 0.2 또는 약 0.1 초과로는 변하지 않는다.

[0329] 약제학적 제형에서 이종이량체 Fc-융합 단백질의 안정성을 결정하기 위한 예시적인 방법은 본 개시내용의 실시예 24에 기재되어 있다.

[0330] (iv) 투여 형태

[0331] 약제학적 제형은 액체 제형 또는 동결건조된 형태로 제조 및 보관될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 가시적 미립자가 없는 투명한 무색 용액이다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 2 내지 8℃(예를 들어, 4℃)에서 보관하기 위한 액체 제형, -20℃ 이하에서 보관하기 위한 동결 제형, 또는 -65℃ 이하에서 보관하기 위한 동결 제형이다. 제형에서 당 및/또는 당 알코올은 동결 보호제로 사용된다.

[0332] 약제학적 사용 전에, 약제학적 제형은 투여 경로에 적합한 수성 담체에서 희석되거나 재구성될 수 있다. 다른 예시적인 담체는 주사용 멸균수(SWFI), 정균 주사용수(BWFI), pH 완충 용액(예를 들어, 인산염-완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 덱스트로스 용액을 포함한다. 예를 들어, 약제학적 제형이 투여용으로 제조될 때 약제학적 제형은 0.9% 염화나트륨(NaCl) 용액에 희석될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 0.01% 폴리소르베이트 80을 포함하는 0.9% 염화나트륨(NaCl) 용액에서 희석된다. 특정 구현예에서, 희석된 약제학적 제형은 등장성이며 피하 주사에 의한 투여에 적합하다.

[0333] 약제학적 제형은 저장에 적합한 농도로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.1 내지 약 2 mg/mL, 약 0.2 내지 약 1.8 mg/mL, 약 0.3 내지 약 1.7 mg/mL, 약 0.4 내지 약 1.6 mg/mL, 약 0.5 내지 약 1.5 mg/mL, 약 0.6 내지 약 1.4 mg/mL, 약 0.7 내지 약 1.3 mg/mL, 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL, 또는 약 0.9 내지 약 1.1 mg/mL 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 0.6 mg/mL, 약 0.7 mg/mL, 약 0.8 mg/mL, 약 0.9 mg/mL, 약 1 mg/mL, 약 2 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 약 3 mg/mL, 약 3.5 mg/mL mL, 약 4 mg/mL, 약 4.5 mg/mL, 약 5 mg/mL, 또는 약 10 mg/mL 농도의 이종이량체 Fc 내지 융합 단백질을 포함한다.

[0334] 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 g/L 내지 약 10 g/L, 약 2 g/L 내지 약 8 g/L, 약 4 g/L 내지 약 6 g/L, 또는 약 5 g/L의 벌크 농도로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 1 g/L, 약 2 g/L, 약 3 g/L, 약 4 g/L, 약 5 g/L, 6 g/L, 약 7 g/L, 약 8 g/L, 약 9 g/L, 또는 약 10 g/L의 벌크 농도로 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 5 g/L의 벌크 농도로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.5 g/L 내지 약 2 g/L, 약 0.75 g/L 내지 약 1.5 g/L, 또는 약 0.9 g/L 내지 약 1.1 g/L의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여를 위한 농도를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.5 g/L, 약 0.6 g/L, 약 0.7 g/L, 약 0.8 g/L, 약 0.9 g/L, 약 1 g/L, 약 1.1 g/L, 약 1.2 g/L, 약 1.3 g/L, 약 1.4 g/L, 약 1.5 g/L, 또는 약 2 g/L의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여를 위한 농도를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 g/L의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여를 위한 농도를 포함한다.

[0335] 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 용기(예를 들어, 바이알, 백, 펜 또는 주사기)에 포장된다. 특정 구현예에서, 제형은 동결건조 제형 또는 액체 제형일 수 있다. 특정 구현예에서, 용기 내의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 양은 단일 용량으로 투여하기에 적합하다. 특정 구현예에서, 용기 내의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 양은 다중 용량 투여에 적합하다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 0.1 내지 약 10 mg의 양으로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0 내지 약 2 mg, 약 0.2 내지 약 1.8 mg, 약 0.3 내지 약 1.7 mg, 약 0.4 내지 약 1.6 mg, 약 0.5 내지 1.5 mg, 약 0.6 내지 약 1.4 mg, 약 0.7 내지 약 1.3 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg, 또는 약 0.9 내지 약 1.1 mg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 또는 약 10 mg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 약 1 mg의 양으로 이종이량체 Fc-융합 단백질, 예를 들어 DF-hIL-12-Fc si를 포함한다.

[0336] (l) 투여 요법 및 치료 용도

[0337] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, DF-hIL-12-Fc si)을 최초 3주 치료 주기의 제1일에 투여하는 것을 포함하여, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 최초 3주 치료 주기의 제1일에만 대상체에게 투여된다.

[0338] 특정 구현예에서, 방법은 최초 3주 치료 주기의 제1일에 항-PD-1 항체, 예를 들어, 펨브롤리주맙과 조합된 이종이량체 Fc-융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 항-PD-1 항체는 최초 3주 치료 주기의 제1일에만 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, PD-1 항체의 투여는 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여에 선행한다.

[0339] 특정 구현예에서, 방법은 초기 치료 주기 후에 대상체에게 이종이량체 Fc-융합 단백질을 1회 이상의 후속 3주 치료 주기로 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질은 각 후속 치료 주기의 제1일에 투여된다. 대상체가 3주마다 1회 또는 4주마다 1회 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여를 받는 후속 치료 주기는 대상체에서 이종이량체 Fc-융합 단백질의 특정 수준을 유지하도록 설계된다. 특정 구현예에서, 대상체는 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 또는 6주마다 1회 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여를 받는다. 특정 구현예에서, 대상체는 6주마다 1회, 즉, 한번 걸른 치료 주기마다 1회 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여를 받는다. 특정 구현예에서, 대상체는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 후속 치료 주기를 받는다. 특정 구현예에서, 대상체는 암의 퇴행(즉, 완전한 반응)까지 후속 치료 주기를 받는다. 특정 구현예에서, 대상체는 진행된(즉, 절제불가능한 또는 전이성) 흑색종을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 진행된(즉, 절제불가능한 또는 전이성) 신세포 암종을 갖는다.

[0340] 특정 구현예에서, 방법은 초기 치료 주기 후에 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙와 조합하여 하나 이상의 후속 3주 치료 주기로 이종이량체 Fc-융합 단백질을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 항-PD-1 항체는 각각의 후속 치료 주기의 제1일에 투여된다. 대상체가 3주에 1회 이형이량체 Fc-융합 단백질 및 항-PD-1 항체의 투여를 받는 후속 치료 주기는 대상체에서 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 항-PD-1의 특정 수준을 유지하도록 설계된다. 특정 구현예에서, 대상체는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 후속 치료 주기를 받는다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체의 투여는 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여에 선행한다. 특정 구현예에서, 대상체는 암의 퇴행(즉, 완전한 반응)까지 후속 치료 주기를 받는다. 특정 구현예에서, 대상체는 진행된(즉, 절제불가능한 또는 전이성) 요로상피 암종을 갖는다.

[0341] 특정 구현예에서, 초기 및 후속 치료 주기에서 1회 이상의 용량은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 0.01 내지 약 3 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.02 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.05 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.75 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 1 μg/kg, 약 0.5 내지 약 1 μg/kg, 약 0.1 내지 약 2 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.25 μg/kg, 약 0.2 내지 약 1 μg/kg, 약 0.2 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.5 μg/kg, 약 1 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2.5 μg/kg, 약 1 내지 약 3 μg/kg, 또는 약 0.5 내지 약 3 μg/kg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 초기 및 후속 치료 주기에서 1회 이상의 용량은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0.01 μg/kg, 약 0.02 μg/kg, 약 0.03 μg/kg, 약 0.04 μg/kg, 약 0.05 μg/kg, 약 0.1 μg/kg, 약 0.15 μg/kg, 약 0.2 μg/kg, 약 0.25 μg/kg, 약 0.3 μg/kg, 약 0.35 μg/kg, 약 0.4 μg/kg, 약 0.45 μg/kg, 약 0.5 μg/kg, 약 0.6 μg/kg, 약 0.7 μg/kg, 약 0.8 μg/kg, 약 0.9 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 1.2 μg/kg 약 1.25 μg/kg, 약 1.3 μg/kg, 약 1.4 μg/kg, 약 1.5 μg/kg, 약 1.75 μg/kg, 약 2 μg/kg, 약 2.5 μg/kg, 약 3 μg/kg, 약 4 μg/kg, 또는 약 5 μg/kg의 양으로 포함한다.

[0342] 특정 구현예에서, 초기 및 후속 치료 주기에서 각각의 용량은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 0.01 내지 약 3 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.02 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.05 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.75 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 1 μg/kg, 약 0.5 내지 약 1 μg/kg, 약 0.1 내지 약 2 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.25 μg/kg, 약 0.2 내지 약 1 μg/kg, 약 0.2 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.5 μg/kg, 약 1 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2.5 μg/kg, 약 1 내지 약 3 μg/kg, 또는 약 0.5 내지 약 3 μg/kg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 초기 및 후속 치료 사이클에서 각각의 용량은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0.01 μg/kg, 약 0.02 μg/kg, 약 0.03 μg/kg, 약 0.04 μg/kg, 약 0.05 μg/kg, 약 0.1 μg/kg, 약 0.15 μg/kg, 약 0.2 μg/kg, 약 0.25 μg/kg, 약 0.3 μg/kg, 약 0.35 μg/kg, 약 0.4 μg/kg, 약 0.45 μg/kg, 약 0.5 μg/kg, 약 0.6 μg/kg, 약 0.7 μg/kg, 약 0.8 μg/kg, 약 0.9 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 1.2 μg/kg 약 1.25 μg/kg, 약 1.3 μg/kg, 약 1.4 μg/kg, 약 1.5 μg/kg, 약 1.75 μg/kg, 약 2 μg/kg, 약 2.5 μg/kg, 약 3 μg/kg, 약 4 μg/kg, 또는 약 5 μg/kg의 양으로 포함한다.

[0343] 특정 구현예에서, 초기 및 후속 치료 주기에서 각각의 용량은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 0.01 내지 약 3 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.02 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.05 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 μg/kg, 약 0.05 내

지 약 0.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.75 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 1 μg/kg, 약 0.5 내지 약 1 μg/kg, 약 0.1 내지 약 2 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.25 μg/kg, 약 0.2 내지 약 1 μg/kg, 약 0.2 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.5 μg/kg, 약 1 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2.5 μg/kg, 약 1 내지 약 3 μg/kg, 또는 약 0.5 내지 약 3 μg/kg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 초기 및 후속 치료 사이클에서 각각의 용량은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0.01 μg/kg, 약 0.02 μg/kg, 약 0.03 μg/kg, 약 0.04 μg/kg, 약 0.05 μg/kg, 약 0.1 μg/kg, 약 0.15 μg/kg, 약 0.2 μg/kg, 약 0.25 μg/kg, 약 0.3 μg/kg, 약 0.35 μg/kg, 약 0.4 μg/kg, 약 0.45 μg/kg, 약 0.5 μg/kg, 약 0.6 μg/kg, 약 0.7 μg/kg, 약 0.8 μg/kg, 약 0.9 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 1.2 μg/kg 약 1.25 μg/kg, 약 1.3 μg/kg, 약 1.4 μg/kg, 약 1.5 μg/kg, 약 1.75 μg/kg, 약 2 μg/kg, 약 2.5 μg/kg, 약 3 μg/kg, 약 4 μg/kg, 또는 약 5 μg/kg의 양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 동일한 양으로 포함한다.

[0344] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 피하 투여된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은, 예를 들어 사전충전된 펜 또는 사전충전된 주사기를 사용하여 피하 주사에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 0.1 mL, 약 0.2 mL, 약 0.3 mL, 약 0.4 mL, 약 0.5 mL, 약 0.6 mL, 약 0.7 mL, 약 0.8 mL, 약 0.9 mL, 약 1 mL, 약 1.1 mL, 또는 약 1.2 mL의 부피로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 약 1 mL의 부피로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 최대 2군데의 주사 부위(예를 들어, 1군데의 주사 부위, 또는 2군데의 주사 부위)에 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 단일 주사로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 2회 주사로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 2회의 주사로 투여되고, 두 번째 주사는 첫 번째 주사 후 10분 이내에 완료된다.

[0345] 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙은 정맥내 투여된다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여 전에 정맥내 투여된다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여 전 정맥으로 1시간 이내(예를 들어, 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 35분, 45분, 50분, 55분, 1시간) 투여한다. 특정 구현예에서, PD-1 항체는 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여와 동시에 정맥내 투여된다.

[0346] 본원에 개시된 이종이량체 Fc-융합 단백질 또는 약제학적 제형으로 치료될 수 있는 암의 유형은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 방광암, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 결장직장암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종(RCC), 자궁내막 암종, 피부 T 세포 림프종 또는 삼중 음성 유방암을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 특정 구현예에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양이다. 특정 구현예에서, 암은 흑색종이다. 특정 구현예에서, 암은 신세포 암종이다. 특정 구현예에서, 암은 요로상피 방광암이다. 특정 구현예에서, 대상체는 질병의 임상적 또는 방사선학적 증거를 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 고형 종양에 대한 반응 평가 기준(RECIST), 버전 1.1에 의해 결정된 바와 같이 측정가능한 질병을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 약제학적 제형은 단일요법으로서 투여된다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 약제학적 제형은 조합 요법으로서 투여된다. 특정 구현예에서, 확인된 완전 반응(CR)을 갖는 대상체는 중단 기준이 충족되지 않는 한 확인 후 적어도 12개월 동안 약제학적 제형으로 치료된다. 특정 구현예에서, 다중-용량 요법의 총 기간은 24개월 이하(예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월)이다. 특정 구현예에서, 다중-용량 요법의 총 기간은 24개월 초과이다.

[0347] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 대상체는 진행성 흑색종을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 적어도 6주 동안 항 PD-1 항체로 치료를 받았고 질병 진행을 확인하였다. 특정 구현예에서, 대상체는 BRAF 활성화 돌연변이를 갖고, BRAF 억제제를 받았으며, 마지막 치료 라인 후에 질병 진행을 갖는다. 특정 구현예에서, 진행성 질병은 방사선학적 또는 임상적 관찰에 의해 확인된다. 특정 구현예에서, 대상체는 BRAF 활성화 돌연변이를 갖지 않는다.

[0348] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 대상체는 진행성 신장 투명 세포 암종(RCC)을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 투명 세포 조직학 성분을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 단일요법으로서 관문 억제제, 예를 들어 항 PD-1/PD-L1 항체를 사용한 치료, 또는 VEGF 요법을 받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 관문 억제제, 예를 들어 항 PD-1/PD-L1 항체 및 VEGF 요법을 조합하여 치료를 받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 관문 억제제, 예를 들어 항 PD-1/PD-L1 항체 및 백금-기반 화학요법을 조합하여 치료를 받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 관문 억제제, 예를 들어 항 PD-1/PD-L1 항체를 사용한 치료를 받지 않았다. 특정 구현예에서,

대상체는 이전에 3개 라인 초과의 요법을 받았다.

[0349] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 대상체는 진행성 요로상피 암종을 갖는다. 특정 구현예에서, 진행된 요로상피 암종은 전이성이거나 절제불가능하다. 특정 구현예에서, 대상체는 조직학적으로 또는 세포학적으로 기록된 요로상피(신우, 요관, 요로상피 및 요도를 포함하나 이에 제한되지 않는다)의 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 암종을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 단 하나의 백금-함유 요법(예를 들어, 백금 + 젬시타빈, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 등과 같은 다른 작용제)을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 보조제로서의 백금-함유 요법의 마지막 투여 후 6개월 이내에 방사선학적 진행 또는 재발이 있는 수술불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암종에 대해 하나 이상의 백금-함유 요법을 받지 않았다. 대상체는 단일요법으로서, 또는 백금 기반 화학요법과 조합하여 관문 억제제(CPI)(예를 들어, 항-PD-1 또는 항-PD-L1)로 치료를 받지 않았다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 ≤ 2개 라인의 요법을 받았다. 특정 구현예에서, 요로상피 암종은 1차-라인 백금 함유 요법의 실패로 간주된다.

[0350] 일부 구현예에서, 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 0.01 내지 약 3 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.02 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.05 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.75 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 1 μg/kg, 약 0.5 내지 약 1 μg/kg, 약 0.1 내지 약 2 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.25 μg/kg, 약 0.2 내지 약 1 μg/kg, 약 0.2 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.5 μg/kg, 약 1 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2.5 μg/kg, 약 1 내지 약 3 μg/kg, 또는 약 0.5 내지 약 3 μg/kg의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 약 0.01 μg/kg, 약 0.02 μg/kg, 약 0.03 μg/kg, 약 0.04 μg/kg, 약 0.05 μg/kg, 약 0.1 μg/kg, 약 0.15 μg/kg, 약 0.2 μg/kg, 약 0.25 μg/kg, 약 0.3 μg/kg, 약 0.35 μg/kg, 약 0.4 μg/kg, 약 0.45 μg/kg, 약 0.5 μg/kg, 약 0.6 μg/kg, 약 0.7 μg/kg, 약 0.8 μg/kg, 약 0.9 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 1.2 μg/kg 약 1.25 μg/kg, 약 1.3 μg/kg, 약 1.4 μg/kg, 약 1.5 μg/kg, 약 1.75 μg/kg, 약 2 μg/kg, 약 2.5 μg/kg, 약 3 μg/kg, 약 4 μg/kg, 또는 약 5 μg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 이종이량체 Fc-융합 단백질의 투여를 포함한다. 특정 구현예에서, 투여되는 용량은 대상체의 체중을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 항-PD-1 항체, 예를 들어, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0351] 일부 구현예에서, 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0 내지 약 2 mg, 약 0.2 내지 약 1.8 mg, 약 0.3 내지 약 1.7 mg, 약 0.4 내지 약 1.6 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.6 내지 약 1.4 mg, 약 0.7 내지 약 1.3 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg, 또는 약 0.9 내지 약 1.1 mg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 또는 약 10 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 항-PD-1 항체, 예를 들어, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 200 mg의 항-PD-1 항체, 예를 들어, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0352] 일부 구현예에서, 진행성 흑색종이 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 0.01 내지 약 3 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.02 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.05 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.75 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 1 μg/kg, 약 0.5 내지 약 1 μg/kg, 약 0.1 내지 약 2 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.25 μg/kg, 약 0.2 내지 약 1 μg/kg, 약 0.2 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.5 μg/kg, 약 1 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2.5 μg/kg, 약 1 내지 약 3 μg/kg, 또는 약 0.5 내지 약 3 μg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 진행성 흑색종이 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 약 0.01 μg/kg, 약 0.02 μg/kg, 약 0.03 μg/kg, 약 0.04 μg/kg, 약 0.05 μg/kg, 약 0.1 μg/kg, 약 0.15 μg/kg, 약 0.2 μg/kg, 약 0.25 μg/kg, 약 0.3 μg/kg, 약

0.35 μg/kg, 약 0.4 μg/kg, 약 0.45 μg/kg, 약 0.5 μg/kg, 약 0.6 μg/kg, 약 0.7 μg/kg, 약 0.8 μg/kg, 약 0.9 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 1.2 μg/kg 약 1.25 μg/kg, 약 1.3 μg/kg, 약 1.4 μg/kg, 약 1.5 μg/kg, 약 1.75 μg/kg, 약 2 μg/kg, 약 2.5 μg/kg, 약 3 μg/kg, 약 4 μg/kg, 또는 약 5 μg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 투여된다.

[0353] 일부 구현예에서, 진행성 흑색종이 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0 내지 약 2 mg, 약 0.2 내지 약 1.8 mg, 약 0.3 내지 약 1.7 mg, 약 0.4 내지 약 1.6 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.6 내지 약 1.4 mg, 약 0.7 내지 약 1.3 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg, 또는 약 0.9 내지 약 1.1 mg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 진행성 흑색종이 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 또는 약 10 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 양으로 포함한다.

[0354] 일부 구현예에서, 진행성 RCC가 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 0.01 내지 약 3 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.02 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.05 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.75 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 1 μg/kg, 약 0.5 내지 약 1 μg/kg, 약 0.1 내지 약 2 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.25 μg/kg, 약 0.2 내지 약 1 μg/kg, 약 0.2 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.5 μg/kg, 약 1 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2.5 μg/kg, 약 1 내지 약 3 μg/kg, 또는 약 0.5 내지 약 3 μg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 진행성 RCC가 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 약 0.01 μg/kg, 약 0.02 μg/kg, 약 0.03 μg/kg, 약 0.04 μg/kg, 약 0.05 μg/kg, 약 0.1 μg/kg, 약 0.15 μg/kg, 약 0.2 μg/kg, 약 0.25 μg/kg, 약 0.3 μg/kg, 약 0.35 μg/kg, 약 0.4 μg/kg, 약 0.45 μg/kg, 약 0.5 μg/kg, 약 0.6 μg/kg, 약 0.7 μg/kg, 약 0.8 μg/kg, 약 0.9 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 1.2 μg/kg 약 1.25 μg/kg, 약 1.3 μg/kg, 약 1.4 μg/kg, 약 1.5 μg/kg, 약 1.75 μg/kg, 약 2 μg/kg, 약 2.5 μg/kg, 약 3 μg/kg, 약 4 μg/kg, 또는 약 5 μg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 투여된다.

[0355] 일부 구현예에서, 진행성 RCC가 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0 내지 약 2 mg, 약 0.2 내지 약 1.8 mg, 약 0.3 내지 약 1.7 mg, 약 0.4 내지 약 1.6 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.6 내지 약 1.4 mg, 약 0.7 내지 약 1.3 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg, 또는 약 0.9 내지 약 1.1 mg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 진행성 RCC가 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 또는 약 10 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 양으로 포함한다.

[0356] 일부 구현예에서, 진행성 요로상피 암종이 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 0.01 내지 약 3 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.02 μg/kg, 약 0.01 내지 약 0.05 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 0.75 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1 μg/kg, 약 0.05 내지 약 1.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2 μg/kg, 약 0.05 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.05 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 3 μg/kg, 약 0.1 내지 약 1 μg/kg, 약 0.5 내지 약 1 μg/kg, 약 0.1 내지 약 2 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.5 μg/kg, 약 0.1 내지 약 0.25 μg/kg, 약 0.2 내지 약 1 μg/kg, 약 0.2 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.2 μg/kg, 약 1 내지 약 1.5 μg/kg, 약 1 내지 약 2 μg/kg, 약 1 내지 약 2.5 μg/kg, 약 0.5 내지 약 2.5 μg/kg, 약 1 내지 약 3 μg/kg, 또는 약 0.5 내지 약 3 μg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 진행성 요로상피암종이 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 약 0.01 μg/kg, 약 0.02 μg/kg, 약 0.03 μg/kg, 약 0.04 μg/kg, 약 0.05 μg/kg, 약 0.1 μg/kg, 약 0.15 μg/kg, 약 0.2 μg/kg, 약 0.25 μg/kg, 약 0.3 μg/kg, 약 0.35 μg/kg, 약 0.4 μg/kg, 약 0.45 μg/kg, 약 0.5 μg/kg, 약 0.6 μg/kg, 약 0.7 μg/kg, 약 0.8 μg/kg, 약 0.9 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 1.2 μg/kg 약 1.25 μg/kg, 약 1.3 μg/kg, 약 1.4 μg/kg, 약 1.5 μg/kg, 약 1.75 μg/kg, 약 2 μg/kg, 약 2.5 μg/kg, 약 3 μg/kg, 약 4 μg/kg, 또는 약 5 μg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 투여된다.

[0357] 일부 구현예에서, 진행성 요로상피 암종이 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용

하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0 내지 약 2 mg, 약 0.2 내지 약 1.8 mg, 약 0.3 내지 약 1.7 mg, 약 0.4 내지 약 1.6 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.6 내지 약 1.4 mg, 약 0.7 내지 약 1.3 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg, 또는 약 0.9 내지 약 1.1 mg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 진행성 요로상피암종이 있는 대상체에서 암을 치료하거나 종양 성장을 억제하는 방법에 사용하기 위한 약물 전달 제형은 이종이량체 Fc-융합 단백질을 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 또는 약 10 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 양으로 포함한다.

[0358] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 대상체는 암을 치료하기 위한 사전 요법을 받지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 대상체는 암을 치료하기 위한 사전 화학요법 또는 면역요법을 받지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 대상체는 이전 요법(예를 들어, 화학요법 또는 면역요법)을 받았지만 이전 요법에도 불구하고 암 진행을 계속 경험한다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 따라 치료된 대상체는 이전 요법(예를 들어, 화학요법 또는 면역요법)을 받은 후 암 퇴행을 경험했지만, 나중에 암 재발을 경험하였다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 대상체는 이전 요법(예를 들어, 화학요법 또는 면역요법)에 과민증이 있다.

[0359] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 대상체는 실시예 26 및 29에 기재된 임상 시험 코호트(예를 들어, 용량 증량 코호트, 용량 확장 코호트, 흑색종 코호트, 신세포 암종 코호트, 요로상피 암종 코호트, 또는 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙 코호트와의 조합 요법)의 모든 포함 기준을 충족한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료된 대상체는 실시예 26 및 29에 기재된 배제 기준 중 임의의 것을 충족하지 않는다.

[0360] 본원에 개시된 이종이량체 Fc-융합 단백질은 단일요법으로서 또는 하나 이상의 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 본원에 개시된 투여 요법에 따라 단일요법으로서 사용된다. 다른 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 하나 이상의 요법과 조합되어 사용되며, 여기서 이종이량체 Fc 융합 단백질은 본원에 개시된 투여 요법에 따라 투여되고 하나 이상의 요법은 특정 암이 있는 특정 대상체를 치료하는 데 적합한 것으로 알려진 요법에 따라 투여된다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 치료 방법은 원발성 병변의 외과적 제거에 대한 부속물로서 사용된다. 특정 구현예에서, 원발성 병변의 외과적 개입은 대상체에서 암세포 용해, 종양 제거, 또는 종양 용적축소를 포함한다.

[0361] 이종이량체 Fc-융합 단백질과 조합하여 사용될 수 있는 예시적인 치료제는 예를 들어 방사선, 미토마이신, 트레티노인, 리보무스틴, 젬시타빈, 빈크리스틴, 에토포시드, 클라드리빈, 미토브로니톨, 메토트렉세이트, 독소루비신, 카르보쿠온, 펜토스타틴, 니트라크린, 지노스타틴, 세트로렐릭스, 레트로졸, 랄티트렉세드, 다우노루비신, 파드로졸, 포테무스틴, 티말파신, 소부족산, 네다플라틴, 시타라빈, 비칼루타미드, 비노렐빈, 베스나리논, 아미노글루테티미드, 암사크린, 프로글루마이드, 엘립티늄 아세테이트, 케탄세린, 독시플루리딘, 에트레티네이트, 이소트레티노인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 플루타미드, 드로게닐, 부토신, 카르모푸르, 라조산, 시조필란, 카르보플라틴, 미톨락톨, 테가푸르, 이포스파미드, 프레드니무스틴, 피시바닐, 레바미솔, 테니포시드, 임프로술판, 에노시타빈, 리수리드, 옥시메톨론, 타목시펜, 프로게스테론, 메피티오스탄, 에피티오스탄올, 포르메스탄, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마(IFN-γ), 집락 자극 인자-1, 집락 자극 인자-2, 데닐류킨 디프티톡스, 인터류킨-2, 황체형성 호르몬 방출 인자 및 동족 수용체에 대한 차등적인 결합, 또는 증가 또는 감소된 혈청 반감기을 나타낼 수 있는 전술한 제제의 변이체를 포함한다.

[0362] 암 치료에서 조합 요법의 일부로 사용될 수 있는 추가 부류의 제제는 면역 관문 억제제이다. 예시적인 면역 관문 억제제는 (i) 세포독성 T 림프구-연관 항원 4(CTLA4), (ii) 세포예정사 단백질 1(PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4, 및 (vii) TIM3 중 하나 이상을 억제하는 제제를 포함한다. CTLA4 억제제 이필리무맙은 흑색종 치료를 위해 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다.

[0363] 암 치료에서 조합 요법의 일부로 사용될 수 있는 또 다른 제제는 비-관문 표적(예를 들어, 허셉틴) 및 비-세포독성 제제(예를 들어, 티로신-키나제 억제제)를 표적으로 하는 모노클로랄 항체 제제이다.

[0364] 항암제의 또 다른 범주는 예를 들어, (i) ALK 억제제, ATR 억제제, A2A 길항제, 염기 절제 복구 억제제, Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제, 브루톤(Bruton)의 티로신 키나제 억제제, CDC7 억제제, CHK1 억제제, 사이클린-의존성 키나제 억제제, DNA-PK 억제제, DNA-PK 및 mTOR 둘 다의 억제제, DNMT1 억제제, DNMT1 억제제 + 2-클로로-데옥시아데노신, HDAC 억제제, 헤지호그(Hedgehog) 신호 경로 억제제, IDO 억제제, JAK 억제제, mTOR 억제제, MEK 억제제, MELK 억제제, MTH1 억제제, PARP 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 억제제, PARP1 및 DHODH 둘 다의 억제제, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라제-II 억제제, 티로신 키나제 억제제, VEGFR 억제제 및 WEE1 억제제로부터 선택되는 억제제; (ii) OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25, 또는 ICOS의 작용제; 및

(iii) IL-12, IL-15, GM-CSF 및 G-CSF로부터 선택되는 사이토카인을 포함한다.

[0365] 특정 구현예에서, 단일 용량 이상의 이종이량체 IL-12-Fc-융합 단백질(예를 들어, 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함)로 치료되는 암은 전이성 암이다. 특정 구현예에서, 전이성 암은 국소, 국부 또는 원격 전이성 암이다. 특정 구현예에서, 단일 또는 다중 용량의 이종이량체 IL-12-Fc-융합 단백질 (예를 들어, 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함)은 원격 암을 치료하고, 이는 압스코팔(abscopal) 효과에 의한 근원 장기나 조직의 원발성 암이 아니고 및/또는 치료 요법의 직접적인 표적이 아니다. 특정 구현예에서, 이종이량체 IL-12-Fc-융합 단백질의 압스코팔 효과는 방사선 및/또는 화학요법을 포함하는 치료 계획 동안 및/또는 후에 향상된다. 특정 구현예에서, 단일 또는 다중 용량의 이종이량체 IL-12-Fc-융합 단백질(예를 들어, 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 포함)은, 예를 들어 환자의 혈청 및/또는 종양에서 IFNɣ, CXCL9 및/또는 CXCL10의 증가된 발현에 의해 결정된 전신 항종양 반응을 유도함으로써 환자의 암을 치료한다.

[0366] *조합 요법*

[0367] 본 발명의 또 다른 양태는 조합 요법을 제공한다. 본원에 기재된 이종이량체 Fc 융합 단백질을 포함하는 약제학적 제형은 암을 치료하기 위한 추가 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0368] 특정 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, IL-12 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질)은 암으로 진단된 대상체를 치료하기 위한 조합 요법으로서 투여된다. 특정 구현예에서, 암은 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 식도암, 위암, 두경부암, 간세포 암종, 백혈병, 폐암, 림프종, 중피종, 흑색종, 골수종, 난소암, 자궁내막 암종, 전립선암, 췌장암, 신세포 암종(RCC), 비-소세포폐암(NSCLC), 소세포폐암(SCLC), 뇌암, 육종, 신경모세포종, 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 메르켈 세포 암종, 자궁내막 암종, 피부 T 세포 림프종, 삼중 음성 유방암, 또는 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)이다. 특정 구현예에서, 암은 결장암이다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 결장암으로 진단된 대상체에게 조합 요법으로서 투여된다. 특정 구현예에서, 암은 흑색종이다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 흑색종으로 진단된 대상체에게 조합 요법으로서 투여된다. 특정 구현예에서, 암은 유방암이다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 유방암으로 진단된 대상체에게 조합 요법으로서 투여된다.

[0369] 일부 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, IL-12 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질)은 다음으로부터 선택되는 또 다른 치료제와 조합하여 진행성 악성종양을 치료하는 데 사용된다: 세포독성 화학요법; 방사선 요법; CTLA-4, PD-1, PD-L1 또는 TGF-β와 같은 항종양 면역 반응에 관여하는 분자를 표적으로 하는 항체; 종양-연관 항원에 대해 ADCC에 의해 작용하는 항체; PD-1 또는 PD-L1을 표적으로 하는 항체와 조합하여 임의로 투여되는 다중특이적 항체 결합 NKG2D, CD16, 및 종양-연관 항원; 맞춤형 암 백신; 종양 용해성 암 백신; 및 PD-1 또는 PD-L1을 표적으로 하는 항체와 조합하여 투여되는 개인화 백신.

[0370] 일부 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, IL-12 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc 융합 단백질)은 NK-표적화 요법(예를 들어, CAR-NK 요법), 항체 요법, 관문 억제제 요법, 추가 사이토카인 요법, 선천성 면역계 작용제 요법, 화학요법, 표적 제제 요법, 방사선 요법, 입양 NK 요법, 줄기 세포 이식(SCT) 요법, 작용제성 항체, 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법, T-세포 수용체(TCR) 조작 요법, 다중-특이적 결합 단백질(TriNKET), 세포 노화를 유도하는 제제, 및 백신 및/또는 종양용해성 바이러스 요법을 포함하나 이로 제한되지 않는 다른 요법과 조합하여 악성종양(예를 들어, 진행성 악성종양)의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질은 NK-표적화 요법(예를 들어, CAR-NK 요법), 항체 요법, 관문 억제제 요법, 추가 사이토카인 요법, 선천 면역계 작용제 요법, 화학요법, 표적 제제 요법, 방사선 요법, 입양 NK 요법, 줄기 세포 이식(SCT) 요법, 작용 항체, 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법, T-세포 수용체(TCR) 조작 요법, 다중-특이적 결합 단백질(TriNKET), 세포 노화를 유도하는 제제, 및 백신 및/또는 종양 용해성 바이러스 요법으로부터 선택되는 2개 이상의 추가 요법과 조합하여 악성종양(예를 들어, 진행성 악성종양)을 치료하는 데 사용된다.

[0371] 일부 구현예에서, 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, IL-12를 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질)은 암 백신 또는 PD-1 또는 PD-L1을 표적으로 하는 항체와 조합하여 완전히 절제될 수 있는 국소 진행성 악성종양을 치료하는 데 사용된다.

[0372] 본 발명의 단백질은 또한 원발성 병변의 외과적 제거에 대한 부가물로 사용될 수 있다.

[0373] 본 발명의 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, IL-12를 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질) 및 추가 치료제의 양 및 상대적 투여 시점은 원하는 조합 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 이러한 투여를 필요로 하는 환자에게 조합 요법을 투여할 때, 조합 내의 치료제, 치료제를 포함하는 약제학적 제형 또는 치료제를 포함하는 제형, 또는 치료제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 조성물은, 예를 들어 순차적으로, 한 번에, 함께, 동시에 등의 임의의 순서로 투여될 수 있다. 또한, 예를 들어 이종이량체 Fc-융합 단백질은 추가 치료제(들)가 이의 예방 또는 치료 효과를 발휘하는 시간 동안 투여될 수 있거나, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0374] 본원에 개시된 바와 같이, 본 발명의 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, IL-12 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질) 및 추가 치료제의 조합의 공동 투여를 포함한다. 본원에 개시된 바와 같이, 본 발명의 방법은 IL-12 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제의 조합의 공동 투여를 포함한다.

[0375] "공동투여"는 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, IL-12 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질) 및 추가 치료제가 동시에 제공되는 방법을 포함하며, 여기서 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제 제제는 순차적으로 제공되고, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제 중 하나 또는 둘 모두가 간헐적으로 또는 연속적으로, 또는 동시에, 순차적으로, 간헐적으로 및/또는 연속적으로 제공된다. 간헐적 투여는 또한 제제의 첫 번째 투여 및 그 후에 매우 동일한 제제의 시간에 따른 또 다른 투여를 포함하기 때문에, 통상의 기술자는 간헐적 투여가 반드시 순차적 투여와 동일하지 않다는 것을 인식할 것이다. 더욱이, 당업자는 간헐적 투여가 제1 작용제가 다시 투여되기 전에 상이한 작용제의 투여로 작용제의 제1 투여의 중단을 포함하기 때문에 간헐적 투여가 또한 일부 구현예에서 순차적 투여를 포함한다는 것을 이해한다. 또한, 당업자는 연속 투여가 정맥내 점적(IV 주입) 또는 공급 튜브 등을 포함하는 다수의 경로에 의해 달성될 수 있음을 알 것이다.

[0376] 또한, 보다 일반적인 방식으로, 용어 "공동투여"는 이종이량체 Fc-융합 단백질의 개별 투여 및 대상체에 대한 추가 치료제의 개별 투여가 임의의 기간 동안 중첩되는 임의의 모든 방법을 포함한다.

[0377] 대상체에 대한 이종이량체 Fc-융합 단백질 또는 추가 치료제의 투여 빈도는 당업계에 Qnd 또는 qnd로서 공지되어 있으며, 여기서 n은 해당 제제의 연속 투여를 위한 일로서의 빈도)이다. 예를 들어, Q3d는 삼(3)일에 한 번 제제를 투여하는 것이다. 특정 구현예에서, 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 및/또는 추가 치료제 중 하나 또는 둘 모두, 또는 이들의 임의의 조합을 Q1d, Q2d, Q3d, Q4d, Q5d, Q6d, Q7d, Q8d, Q9d, Q10d, Q14d, Q21d, Q28d, Q30d, Q90d, Q120d, Q240d 또는 Q365d에 대해 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0378] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및/또는 추가 치료제 중 하나 또는 둘 모두가 간헐적으로 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 또는 추가 치료제 중 하나 또는 둘 모두를 적어도 10분, 15분, 20분, 30분, 40분, 60분, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 또는 4주 투여 사이의 지연으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 지연 투여는 이종이량체 Fc-융합 단백질 및/또는 추가 치료제 중 하나, 또는 둘 다, 또는 이들의 임의의 조합이 약 10분 내지 약 365일의 정해진 기간 동안 연속적으로 투여된 다음, 약 10분 내지 약 30일의 정해진 기간 동안 투여되지 않는 패턴을 따른다.

[0379] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및/또는 추가 치료제 중 하나 또는 이들의 임의의 조합은 간헐적으로 투여되는 반면 다른 하나는 연속적으로 제공된다. 특정 구현예에서, 제1 유효량의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 조합은 제2 유효량의 추가 치료제와 순차적으로 투여된다.

[0380] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제는 동시에 투여된다. 특정 구현예에서, 제1 유효량의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 조합은 제2 유효량의 추가 치료제와 순차적으로 투여된다. 이러한 구현예에서, 조합은 또한 대상체가 조합의 두 성분에 노출되는 임의의 모든 방법을 포함하기 때문에 "공동 투여"라고 한다. 그러나, 이러한 구현예는 하나의 제형 또는 조성물로 제공되는 조합으로 제한되지 않는다. 특정 농도의 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제는 특정 간격으로 전달하는 것이 더 유리할 수 있으며, 따라서 제1 유효량 및 제2 유효량은 투여되는 제형에 따라 변경될 수 있다.

[0381] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 유효량은 제2 유효량의 추가 치료제 후에 순차적으로 투여된다. 특정

구현예에서, 제2 유효량의 추가 치료제는 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 유효량 이후에 순차적으로 투여된다.

[0382] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, IL-12 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc 융합 단백질) 및 추가 치료제의 조합이 하나의 제형으로 투여된다. 특정 구현예에서, 조합은 제1 유효량의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 제2 유효량의 추가 치료제의 제형과 별개의 제형으로 투여되는 2개의 조성물로 투여된다. 특정 구현예에서, 조합은 제1 유효량의 이종이량체 Fc-융합 단백질이 제2 유효량의 추가 치료제의 제형과 별개의 제형으로 투여되는 2개의 조성물로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 유효량은 제2 유효량의 추가 치료제 후에 순차적으로 투여된다. 특정 구현예에서, 제2 유효량의 추가 치료제는 제1 유효량의 이종이량체 Fc-융합 단백질 이후에 순차적으로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제가 투여되고; 후속적으로 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제 둘 모두가 적어도 24시간 동안 간헐적으로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제는 비중복 격일 스케쥴로 투여된다.

[0383] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 유효량은 추가 치료제의 제2 유효량 후 4시간 이상이 지나고 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 유효량은 추가 치료제의 제2 유효량 후 10분 이상, 15분 이상, 20분 이상, 30분 이상, 40분 이상, 40분 이상, 60분, 1시간 이상, 2시간 이상, 4시간 이상, 6시간 이상, 8시간 이상, 10시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 2일 이상, 4일 이상, 6일 이상, 8일 이상, 10일 이상, 12일 이상, 14일 이상, 21일 이상, 또는 30일 이상이 지나고 투여된다. 특정 구현예에서, 추가 치료제의 제2 유효량은 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제1 유효량 후 10분 이상, 15분 이상, 20분 이상, 30분 이상, 40분 이상, 60분 이상, 1시간 이상, 2시간 이상, 4시간 이상, 6시간 이상, 8시간 이상, 10시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 2일 이상, 4일 이상, 6일 이상, 8일 이상, 10일 이상, 12일 이상, 14일 이상, 21일 이상, 또는 30일 이상이 지나고 투여된다.

[0384] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및/또는 추가 치료제 중 하나 또는 둘 모두는 정맥내, 피하, 피부, 경구, 근육내 및 복강내로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및/또는 추가 치료제 중 하나 또는 둘 모두는 정맥내로 투여된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 및/또는 추가 치료제 중 하나 또는 둘 다, 또는 이들의 임의의 조합은 경구 투여된다.

[0385] 당업자는 본 개시내용의 단위 용량 형태가 동일하거나 상이한 물리적 형태, 즉 캡슐 또는 정제를 통한 경구 및/또는 IV 주입을 통한 액체 등에 의해 투여될 수 있음을 이해한다. 또한, 각 투여에 대한 단위 투여 형태는 특정 투여 경로에 따라 다를 수 있다. 이종이량체 Fc-융합 단백질 및 추가 치료제의 조합 중 하나 또는 둘 모두에 대해 여러 다양한 투여 형태가 존재할 수 있다. 상이한 의학적 병태는 상이한 투여 경로를 보증할 수 있기 때문에, 본원에 기재된 조합의 동일한 성분은 조성 및 물리적 형태에서 정확히 유사할 수 있지만, 상이한 방식으로, 아마도 상이한 시기에 병태를 완화하기 위해 제공될 필요가 있을 수 있다. 예를 들어, 특히 구토와 함께 지속되는 메스꺼움과 같은 병태는 경구 투여 형태를 사용하기 어렵게 만들 수 있으며, 이러한 경우에는 흡입, 협측, 설하 또는 좌약 경로로 이전 또는 이후에 사용된 다른 복용 형태와 동일한 다른 단위 용량 형태를 투여하는 것이 필요할 수 있다. 화학적 안정성 또는 약동학과 같은 다양한 요인에 문제가 있을 수 있으므로 특정 투여 형태는 이종이량체 Fc 융합 단백질과 추가 치료제의 특정 조합에 대한 요구 사항일 수 있다.

[0386] (i) NK-표적 요법

[0387] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 NK 표적화 요법과 조합된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 NKp46을 표적으로 하는 치료제와 공동투여된다. 특정 구현예에서, NKp46을 표적으로 하는 치료제는 또한 CD16, 하나 이상의 종양-연관 항원, 또는 이의 조합에 결합한다. NKp46을 표적으로 하는 예시적인 치료제는 미국 출원 US2017/0198038A1에 더 상세히 기재되어 있으며, 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0388] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 NK 세포를 표적으로 하는 BiKE 및 TriKE 요법을 포함하는 이중- 및 삼중-특이적 킬러 인게이저(killer engager)(BiKE 및 TriKE) 요법과 조합된다. BiKE 및 TriKE는 각 관심 항체의 가변 영역의 단일 중쇄(VH) 및 경쇄(VL)로 구성된다. VH 및 VL 도메인은 해리를 방지하기 위해 짧은 유연한 폴리펩티드 링커에 의해 연결된다. BiKE 및 TriKE는 미국 출원 US2018/0282386A1 및 US2018/0258396A1에 더 자세히 설명되어 있으며, 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다. BiKE 및 TriKE는 NK 세포에 특이적인 결합 도메인을 포함할 수 있다.

[0389] 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 고위험 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 전신 비만세포증, 또는 비만 세포 백혈병을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 3주간의 치료 블록의 단일 과정으로 투여된다. 특정 구현예에서, 치료 블록은 4회의 연속적인 24시간 연속 주입(대략 96시간)에 이어 72시간 휴식을 포함한다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 5 μg/kg/일, 10 μg/kg/일, 25 μg/kg/일, 50 μg/kg/일, 100 μg/kg/일, 또는 200 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 적어도 5 μg/kg/일, 적어도 10 μg/kg/일, 적어도 25 μg/kg/일, 적어도 50 μg/kg/일, 적어도 100 μg/kg/일, 또는 적어도 200 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 적어도 1 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 적어도 5 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 적어도 200 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 적어도 500 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 적어도 1000 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 200 μg/kg/일 이하의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 500 μg/kg/일 이하의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 1000 μg/kg/일 이하의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 1 내지 200 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 5 내지 200 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 1 내지 500 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 1 내지 1000 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 5 내지 500 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 5 내지 1000 μg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 최대 허용 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, BiKE 및 TriKE 요법은 최대 허용 용량 미만으로 투여된다.

[0390] (ii) 다중-특이적 결합 단백질("TriNKET") 요법

[0391] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 암을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위; (b) 종양-연관 항원에 결합하는 제2 항원 결합 부위; 및 (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 이의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원 결합 부위("TriNKET")(예를 들어, 다양한 NKG2D-결합제 및 여기에 기재된 다중-특이적 결합 단백질에 관한 내용은 본원에 참고로 포함되는 국제 공개 번호 WO 2019/157332에 기재된 종양-연관 항원-결합 부위를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질)를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질을 포함하는 요법과 조합된다. 예시적인 종양-연관 항원에는 HER2, CD20, CD33, B-세포 성숙 항원(BCMA), EpCAM, CD2, CD19, CD25, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, CLL1/CLEC12A, FLT3, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, HLA-E, 및 PD-L1 이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0392] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 체중을 기준으로 하는 다중-특이적 결합 단백질의 용량을 포함하는 요법과 조합된다. 예를 들어, 체중을 기준으로 한 다중-특이적 결합 단백질의 용량은 약 0.01 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 예를 들어 약 0.01 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 100 μg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 50 μg/체중 kg, 약 0.01 μg 내지 약 10 μg/체중 kg, 약 0.01 μg 내지 약 1 μg/체중 kg, 약 0.01 μg 내지 약 0.1 μg/체중 kg, 약 0.1 μg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 0.1 μg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 0.1 μg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 0.1 μg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 0.1 μg 내지 약 100 μg/체중 kg, 약 0.1 μg 내지 약 10 μg/체중, 약 0.1 μg 내지 약 1 μg/체중, 약 1 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 1 μg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 1 μg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 1 μg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 1 μg 내지 약 100 μg/체중 kg, 약 1 μg 내지 약 50 μg/체중 체중, 약 1 μg 내지 약 10 μg/체중 kg, 약 10 μg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 10 μg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 10 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 10 μg 내지 약 100 μg/체중 kg, 약 10 μg 내지 약 50 μg/체중 kg, 약 50 μg 내지 약 100 mg /kg 체중, 약 50 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 100 μg/kg 체중, 약 100 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 100 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 100 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 100 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 10 mg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 10 mg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 50 mg 내지 약 100 mg/ 체중 kg이다.

[0393] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 매일, 매주, 매월 또는 1년에 1회 이상, 또는 심지어 2 내지 20년마다 1회 제공되는 다중-특이적 결합 단백질의 용량을 포함하는 요법과 조합된다. 당업자는 체액 또는

조직에서 표적가능한 구성물 또는 복합체의 측정된 체류 시간 및 농도에 기초하여 투여에 대한 반복률을 쉽게 추정할 수 있다. 다중-특이적 결합 단백질의 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 흉막내, 척추강내, 강내, 카테터를 통한 관류 또는 직접적인 병변내 주사일 수 있다. 이것은 매일 1회 이상, 매주 1회 이상, 매월 1회 이상, 및 매년 1회 이상 투여될 수 있다.

[0394] (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) 요법

[0395] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 CAR 요법과 조합된다. 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인(또한 본원에서 "1차 신호전달 도메인"으로서 지칭)을 포함하는 재조합 폴리펩티드 구성물을 지칭한다.

[0396] 따라서, 특정 구현예에서, CAR은 종양-연관 항원에 결합하는 세포외 항원- 결합 부위, 막횡단 도메인, 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, CAR은 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인("공동자극 신호전달 도메인"으로도 지칭)을 추가로 포함한다.

[0397] 일 구현예에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인로서 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 종양-연관 항원-결합 도메인(예를 들어, 종양-연관 항원-결합 scFv 도메인), 막횡단 도메인, 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 구현예에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인으로서 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 종양-연관 항원-결합 도메인(예를 들어, 종양-연관 항원-결합 scFv 도메인), 막횡단 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인으로서 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 종양-연관 항원-결합 도메인(예를 들어, 종양-연관 항원-결합 scFv 도메인), 막횡단 도메인, 및 2개의 공동자극 신호전달 도메인 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 구현예에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인으로서 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 종양-연관 항원-결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 적어도 2개의 공동자극 신호전달 도메인 및 1차 신호전달 영역을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다.

[0398] 막횡단 도메인과 관련하여, 다양한 구현예에서, CAR은 CAR의 세포외 도메인에 융합된 막횡단 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 구현예에서, 막횡단 도메인은 CAR 내의 도메인 중 하나와 자연적으로 회합된 것이다. 일부 경우에, 막횡단 도메인은 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 동일하거나 상이한 표면 막 단백질의 막횡단 도메인에 대한 이러한 도메인의 결합을 피하기 위해 아미노산 치환에 의해 선택되거나 변형될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 막횡단 도메인은 CAR T 세포 표면 상의 또 다른 CAR과 동종이량체화할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 동일한 CAR T 세포에 존재하는 천연 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하도록 변형되거나 치환될 수 있다.

[0399] 막횡단 도메인은 임의의 천연 발생 막-결합 또는 막횡단 단백질로부터 유래될 수 있다. 일 구현예에서, 막횡단 영역은 CAR이 표적에 결합할 때마다 세포내 도메인(들)에 신호전달할 수 있다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 TCR α 사슬, TCR β 사슬, TCR ζ 사슬, CD28, CD3ε, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 막횡단 영역(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1(CD11a, CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2Rβ, IL2Rγ, IL7Rα, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, 및 NKG2C로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 막횡단 영역(들)을 포함한다.

[0400] 세포외 종양-연관 항원-결합 도메인(예를 들어, 종양-연관 항원-결합 scFv 도메인)은 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결될 수 있다. 인간 Ig 힌지(예를 들어, IgG4 힌지, IgD 힌지), Gly-Ser 링커, $(G_4S)_4$ 링커, KIR2DS2 힌지 및 CD8α 힌지를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 힌지가 사용될 수 있다.

[0401] CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CAR이 배치된 곳에서 면역 세포의 전문화된 기능(예를 들어, T 세포의 사이토카인 분비를 포함한 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성) 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 효과기 기능 신호를 변환하고 세포가 전문화된 기능을 수행하도록 지시하는 단백질의 부분을 지칭한다. 일반적으로 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수 있지만, 많은 경우에 전체 사슬을 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 절단된 부분이 사용되는 정도까지, 이러한 절단된 부분은 효과기 기능 신호를 변환하는 한 온전한 사슬 대신에 사용될 수 있다. 따라서, 용어 세포내 신호전달 도메인은 효과기 기능 신호를 변환하기에 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 절단된 부분을 포함하는 것을 의미한다.

[0402] CAR의 세포내 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인(즉, 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인) 및 하나 이상의 공동자극 신호전달 도메인(즉, 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인)을 포함한다.

[0403] 본원에 사용된 용어 "자극 분자"는 면역 세포 신호전달 경로의 적어도 일부 양태에 대한 자극 방식에서 면역 세포의 활성화를 조절하는 세포질 신호전달 서열(들)을 제공하는 면역 세포, 예를 들어 T 세포, NK 세포 또는 B 세포에 의해 발현되는 분자를 의미한다. 일 구현예에서, 신호는, 예를 들어 펩티드가 로딩된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 개시되고 증식, 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 T 세포 반응의 매개를 유도하는 1차 신호이다.

[0404] 자극 방식으로 작용하는 1차 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 본 개시내용에서 특히 사용되는 ITAM 함유 세포질 신호전달 서열의 예는 CD3 제타, 공통 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10 및 DAP12으로부터 유래된 것들을 포함한다. 일 구현예에서, 임의의 하나 이상의 CAR에서 1차 신호전달 도메인은 CD3-제타로부터 유래된 세포질 신호전달 서열을 포함한다.

[0405] 일부 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 입실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD66d, 4-1BB 및/또는 CD3-제타이다. 일 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타, 공통 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 입실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 입실론, CD79a, CD79b, DAP10 및/또는 DAP12의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 T 세포 수용체 복합체와 연관된 제타 사슬의 기능적 신호전달 도메인이다.

[0406] 본원에 사용된 용어 "공동자극 분자"는 공동자극 리간드와 특이적으로 결합함으로써 이에 제한되지 않는 증식과 같은 T 세포에 의한 공동자극 반응을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응에 필요한 항원 수용체 또는 이의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1(LFA-1, CD11a/CD18), CD2, CD7, CD258(LIGHT), NKG2C, B7-H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 이러한 공동자극 분자의 추가 예에는 CD5, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 공동자극 신호전달 도메인은 본원에 기재된 공동자극 분자의 기능적 신호전달 도메인, 예를 들어 OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, PD-1, CD2, CD7, CD258, NKG2C, B7-H3, CD83, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS 및 4-1BB(CD137)에 결합하는 리간드 또는 이들의 조합이다.

[0407] 본원에 사용된 용어 "신호전달 도메인"은 2차 메신저를 생성하거나 이러한 메신저에 반응하여 효과기로서 기능함으로써 정의된 신호전달 경로를 통해 세포 활성을 조절하기 위해 세포 내에서 정보를 전송함으로써 작용하는 단백질의 기능적 부분을 의미한다.

[0408] CAR의 세포질 신호전달 부분 내의 세포질 신호전달 서열은 무작위 또는 특정 순서로 서로 연결될 수 있다. 임의로, 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커, 예를 들어 2 내지 10개 아미노산 길이가 연결을 형성할 수 있다.

[0409] (iv) 항체 요법

[0410] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 암을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 항체 요법과 조합된다.

[0411] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질은 항-HER2 결합 도메인, 예컨대 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체 플랫폼(예를 들어, 항-HER2 결합 도메인, 항-HER2 항체-약물 접합체, 또는 항-HER2 CAR을 포함하는 이중-특이성 또는 삼중-특이성 항체)을 포함하는 요법과 조합된다. 항-HER2 항체에는 트라스투주맙(HERCEPTIN® - Roche/Genentech; Kanjinti - Amgen), 페르투주맙(PERJETA® - Roche/Genentech) 및 MGAH22(모든 목적을 위해 참조로 본원에 포함되는 미국 특허 8,802,093에 상세히 기재됨)가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 항-HER2 항체 플랫폼에는 에르투막소맙(REXOMUN® - Creative Biolabs) 및 트라스투주맙 엠탄신(아도-트라스투주맙 엠탄신/T-DM1; KADCYLA® - Roche/Genentech)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 암을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 IV 주입에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 1 mg/kg/일, 2 mg/kg/일, 3 mg/kg/일, 4 mg/kg/일, 5 mg/kg/일, 6 mg/kg/일, 7 mg/kg/일, 8 mg/kg/일, 9 mg/kg/일, 10 mg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 적어도 1 mg/kg/일, 적어도 2 mg/kg/일, 적어도 3 mg/kg/일, 적어도 4 mg/kg/일, 적어도 5 mg/kg/일, 적어도 6 mg/kg/일, 적어도 7 mg/kg/일, 적어도 8 mg/kg/일, 적어도 9 mg/kg/일, 적어도 10mg/kg/일의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 1 mg/kg/일 미만의 용량으로 투여된다.

[0412] 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 유방암을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체, 예를 들어 전이성 HER2-과발현 유방암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 4 mg/kg/일로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 90분에 걸쳐 IV 주입에 의해 4 mg/kg/일로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 2 mg/kg/일로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 2 mg/kg/일로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 4 mg/kg/일의 초기 용량으로 투여된 다음, 후속적으로 2 mg/kg/일로 매주 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 4 mg/kg/일의 초기 용량으로 투여된 다음, 후속적으로 52주 동안 2 mg/kg/일로 매주 투여된다.

[0413] 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 위암을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체, 예를 들어 전이성 HER2-과발현 위암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 8 mg/kg/일로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 90분에 걸쳐 IV 주입에 의해 8 mg/kg/일로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 6 mg/kg/일로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 30 내지 90분에 걸쳐 IV 주입에 의해 6 mg/kg/일로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 8 mg/kg/일의 초기 용량으로 투여된 다음, 후속적으로 6 mg/kg/일로 매주 투여된다. 특정 구현예에서, 항-HER2 결합 도메인 요법은 8 mg/kg/일의 초기 용량으로 투여된 다음, 후속적으로 52주 동안 6 mg/kg/일로 매주 투여된다.

[0414] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 항-CD20 결합 도메인, 예를 들어 항-CD20 항체 또는 항-CD20 항체 플랫폼(예를 들어, 항-CD20 결합 도메인, 항-CD20 항체-약물 접합체, 또는 항-CD20 CAR을 포함하는 이중-특이적 또는 삼중-특이적 항체)을 포함하는 요법과 조합된다. 항-CD20 항체에는 리툭시맙(RITUXAN® - Roche/Genentech), 오크렐리주맙(OCREVUS® - Roche/Genentech), 오비누투주맙(GAZYVA® - Roche/Genentech), 오파투무맙(ARZERRA® - Novartis), 및 벨투주맙을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 암을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 IV 주입에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 100 mg/$m^2$, 200 mg/$m^2$, 300 mg/$m^2$, 400 mg/$m^2$, 500 mg/$m^2$, 600 mg/$m^2$, 700 mg/$m^2$, 800 mg/$m^2$, 900 mg/$m^2$ 또는 1000 mg/$m^2$의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 375 mg/$m^2$의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 적어도 100 mg/$m^2$, 적어도 200 mg/$m^2$, 적어도 300 mg/$m^2$, 적어도 400 mg/$m^2$, 적어도 500 mg/$m^2$, 적어도 600 mg/$m^2$, 적어도 700 mg/$m^2$, 적어도 800 mg/$m^2$, 적어도 900 mg/$m^2$, 또는 적어도 1000 mg/$m^2$의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서,

항-CD20 결합 도메인 요법은 400 mg/$m^2$ 미만의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 375 mg/$m^2$ 미만의 용량으로 투여된다.

[0415] 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 비-호지킨 림프종(NHL)을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 IV-주입에 의해 375 mg/$m^2$의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 IV-주입에 의해 375 mg/$m^2$ 미만의 용량으로 투여된다.

[0416] 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 1 주기에서 IV-주입에 의해 375 mg/$m^2$의 용량으로, 추가의 2-6주기에서 주기당 IV-주입에 의해 500 mg/$m^2$의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 IV-주입에 의해 375 mg/$m^2$ 미만의 용량으로 투여된다. 조합된 항-CD20 결합 도메인 및 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 플루다라빈 및 사이클로포스파미드(FC)와 함께 사용할 수 있다.

[0417] 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 류마티스 관절염(RA)을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 IV-주입에 의해 2주 간격으로 1000 mg의 2회 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 결합 도메인 요법은 최대 24주까지 IV 주입에 의해 2주 간격으로 1000 mg의 2회 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 조합된 항-CD20 결합 도메인 및 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 메토트렉세이트와 공동 투여된다.

[0418] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 작용제 항체를 포함하는 항체 요법을 포함하는 요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 작용제 항체는 항-4-1BB 항체, 항-CD137 항체, 항-FAP 항체, 항-OX40 항체, 항-CD40 항체, 항-GITR 항체, 또는 항-CD27 항체이다. 특정 구현예에서, 작용제 항체는 이중특이적 항체이다. 특정 구현예에서, 작용제 항체는 다중특이적 항체, 예를 들어 항-4-1BB 항체, 항-CD137 항체, 항-FAP 항체, 항-OX40 항체, 항-CD40 항체, 항-GITR 항체, 또는 항-CD27 항체로부터 선택되는 2개 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항체이다. 예시적인 예는 우토밀루맙(Pfizer)과 같은 4-1BB 및 CD137을 표적으로 하는 이중특이성 작용제 항체이다.

[0419] (v) 관문 억제제 요법

[0420] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 관문 억제제 요법과 조합될 수 있다. 차단 또는 억제를 위해 표적화될 수 있는 예시적인 면역 관문 분자는 CTLA-4, 4-1BB(CD137), 4-1BBL(CD137L), PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, TIM3, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4(CD2 분자 계열에 속하며 모든 NK, γδ 및 메모리 CD8+(αβ) T 세포에서 발현), CD160(BY55라고도 한다) 및 CGEN-15049을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 면역 관문 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, TIM3, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4, CD160 및 CGEN-15049 중 하나 이상에 결합하여 이들의 활성을 차단하거나 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 기타 결합 단백질을 포함한다. 예시적인 면역 관문 억제제에는 니볼루맙(항-PD-1; OPDIVO® - BMS), AMP224(항-PD-1; NCI), 펨브롤리주맙(항-PD-1; MK-3475/KEYTRUDA® - Merck), 피딜리주맙(항PD-1 항체; CT-011 - Teva/CureTech), 아테졸리주맙(항-PD-L1; TECENTRIQ® - Roche/Genentech), 더발루맙(항-PD-L1; MEDI4736/IMFINZI® - Medimmune/AstraZeneca), 아벨루맙(항 PD-L1; BAVENCIO® - Pfizer), BMS-936559(항 PD-L1 - BMS), 이필리무맙(항-CTLA-4; YERVOY® - BMS), 트레멜리무맙(항-CTLA-4; Medimmune /AstraZeneca), 리릴루맙(항-KIR; BMS), 모날리주맙(항-NKG2A; Innate Pharma/AstraZeneca), BY55(항-CD160), 항-OX40, 항-TIM3 및 항-LAG3을 포함한다.

[0421] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 많은 항-PD-1 항체가 치료 목적으로 개발되었으며, 예를 들어 문헌[Gong *et al.*, (2018) J. ImmunoTher Cancer (2018) 6:8]에 기재되어 있다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 다양한 경로를 통해, 예를 들어 정맥내, 피하, 근육내 또는 복강내 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 정맥내 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 또는 약 400 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에

서, 펨브롤리주맙은 3주마다 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 6주마다 약 400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 약 200 mg의 펨브롤리주맙이 초기 치료 주기의 1일에 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 후속 치료 주기를 받는 경우, 200 mg의 펨브롤리주맙은 제1 후속 치료 주기의 1일부터 시작하여 후속 치료 주기에서 3주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙의 투여는 약제학적 제형의 각각의 투여에 선행할 수 있거나, 약제학적 제형의 각각의 투여와 동시적일 수 있거나, 약제학적 제형의 각각의 투여 후에 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙의 투여는 약제학적 제형의 각각의 투여에 선행한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 펨브롤리주맙 투여 완료 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 2.5시간, 약 3시간, 약 3.5시간, 약 4시간, 약 4.5시간, 또는 약 5시간내에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 펨브롤리주맙 투여 완료 후 1시간 이내에 투여된다.

[0422] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙과 조합하여 투여되는 약제학적 제형은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종, 및 자궁내막 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료를 위한 것이다.

[0423] 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 다양한 경로를 통해, 예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 또는 복강내 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 니볼맙은 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 약 320 mg, 약 340 mg, 약 360 mg, 약 380 mg, 약 400 mg, 약 420 mg, 약 440 mg, 약 460 mg, 약 480 mg, 약 500 mg, 약 520 mg, 약 540 mg, 약 560 mg, 약 580 mg, 또는 약 600 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 약 240 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 약 240 mg의 용량으로 약 2주마다 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 약 360 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 약 360 mg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 약 480 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 니볼루맙은 약 4주마다 1회 약 480 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 니볼루맙의 투여는 약제학적 제형의 각각의 투여에 선행할 수 있거나, 약제학적 제형의 각각의 투여와 동시적일 수 있거나, 약제학적 제형의 각각의 투여 후에 수행될 수 있다. 특정 구현예에서, 니볼루맙의 투여는 약제학적 제형의 각각의 투여에 선행한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 니볼루맙 투여 완료 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 2.5시간, 약 3시간, 약 3.5시간, 약 4시간, 약 4.5시간, 또는 약 5시간내에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 제형은 니볼루맙의 투여 완료 후 1시간 이내에 투여된다. 일부 구현예에서, 니볼루맙과 조합하여 투여되는 약제학적 제형은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 신세포 암종, 고전적 호지킨 림프종, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 결장직장암, 간세포 암종, 방광암 및 식도암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료를 위한 것이다. 특정 구현예에서 암은 흑색종이다. 특정 구현예에서 흑색종은 절제불가능하거나 전이성이다. 일부 구현예에서 암은 결장직장암이다. 특정 구현예에서, 결장직장암은 높은 미세부수체 불안정성이 높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍(dMMR) 전이성 결장직장암이다.

[0424] 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 암을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 IV 주입에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 3주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 적어도 100 mg, 적어도 200 mg, 적어도 300 mg, 적어도 400 mg, 적어도 500 mg, 적어도 600 mg, 적어도 700 mg, 적어도 800 mg, 적어도 900 mg, 또는 적어도 1000 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 200 mg 미만의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 관문 억제제 요법은 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 방광암, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 결장직장암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포 암종, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종(RCC), 자궁내막 암종, 피부 T 세포 림프종 및 삼중 음성 유방암을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 대상체를 치료하기 위해 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 조합하여 사용된다.

[0425] (vi) 추가 사이토카인 요법

[0426] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 하나 이상의 추가 사이토카인 요법, 하나 이상의 케모카인

요법, 또는 이들의 조합과 조합된다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 하나 이상의 추가 사이토카인 요법과 조합된다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 하나 이상의 케모카인 요법과 조합된다. 일부 구현예에서, 사이토카인 요법은 호(pro)-염증성 사이토카인, Th1 사이토카인, 또는 Th2 사이토카인을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 요법은 재조합 인간 사이토카인 또는 케모카인을 포함한다.

[0427] 일부 구현예에서, 사이토카인 요법은 인터류킨(예를 들어, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21 및 IL-22)인 사이토카인을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 요법은 성장 인자(예를 들어, 종양 괴사 인자(TNF), LT, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF)인 사이토카인을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 요법은 항-염증 사이토카인(예를 들어, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF)을 포함한다.

[0428] 일부 구현예에서, 케모카인 요법은 호-염증성 케모카인(예를 들어, GRO-α, GRO-b, LIX, GCP-2, MIG, IP10, I-TAC, 및 MCP-1, RANTES, 에오탁신, SDF-1 및 MIP3a)을 포함한다. 일부 구현예에서, 케모카인 요법은 케모카인 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 케모카인 요법은 CXC 케모카인 수용체(예를 들어, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6 및 CXCR7), CC 케모카인 수용체(예를 들어, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11), CX3C 케모카인 수용체(예를 들어, CX3C11), 또는 XC 케모카인 수용체(예를 들어, XCR1)을 포함한다. 일부 구현예에서, 케모카인 요법은 G 단백질-연결된 막횡단 수용체를 포함한다.

[0429] 일부 구현예에서, 사이토카인 요법은 IL-12 신호전달과 상승작용하는 사이토카인 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 요법은 IL-2 사이토카인 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 요법은 알데스류킨(Proleukin - Prometheus Therapeutics)이다. 일부 구현예에서, IL-2 요법 및/또는 알데스류킨은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 사이토카인 요법은 IL-15 사이토카인 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, IL-15 요법은 ALT-803(Altor Bioscience) 또는 NKTR-255(Nektar)이다. 일부 구현예에서, IL-15 요법, NKTR-255, 및/또는 ALT-803은 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 케모카인 요법은 CXCL9 케모카인, CXCL10 케모카인, 또는 이들의 유도체를 포함한다.

[0430] 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 대상체에게 사이토카인 또는 케모카인을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 대상체에게 재조합 사이토카인 또는 케모카인을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 사이토카인 또는 케모카인을 생산하도록 세포를 조작하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 세포를 생체외, 시험관내 또는 생체내에서 조작하여 사이토카인 또는 케모카인을 생성하는 것을 포함한다.

[0431] 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 바이러스 벡터 기반 전달 플랫폼, 예컨대 백시니아, 계두, 자가-복제 알파바이러스, 마라바바이러스, 아데노바이러스(예를 들어, 문헌[Tatsis *et al.*, Adenoviruses, Molecular Therapy (2004) 10, 616-629] 참조), 특정 세포 유형 또는 수용체를 표적으로 하도록 설계된 임의 세대의 2, 3 또는 하이브리드 2/3세대 렌티바이러스 및 재조합 렌티바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않는 렌티바이러스(예를 들어, 문헌[Hu *et al.*, Immunization Delivered by Lentiviral Vectors for Cancer and Infectious Diseases, Immunol Rev. (2011) 239(1): 45-61], [Sakuma *et al.*, Lentiviral vectors: basic to translational, Biochem J. (2012) 443(3):603-18], [Cooper *et al.*, Rescue of splicing-mediated intron loss maximizes expression in lentiviral vectors containing the human ubiquitin C promoter, Nucl. Acids Res. (2015) 43 (1): 682-690], [Zufferey *et al.*, Self-Inactivating Lentivirus Vector for Safe and Efficient *In vivo* Gene Delivery, J. Virol. (1998) 72 (12): 9873-9880] 참조), 또는 아데노-연관 바이러스("AAV") 벡터(미국 특허 5,173,414; 문헌[Tratschin *et al*, Mol. Cell. Biol. 5:3251-3260 (1985)]; [Tratschin, *et al*, Mol. Cell, Biol. 4:2072-2081 (1984)]; [Hermonat *et al.*, PNAS 81:64666470 (1984)]; 및 [Samulski *et al*, J. Virol. 63:03822-3828 (1989)]에 더 상세히 기재되어 있음)를 사용하여 사이토카인 또는 케모카인을 생산하도록 세포를 조작하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 LNP, 리포솜, 또는 엑소솜을 사용하여 사이토카인 또는 케모카인을 생산하도록 세포를 조작하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 뉴클레아제-기반 게놈 편집 시스템(클러스터링된 규칙적으로 간격이 있는 짧은 회문 반복(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR) 계열, 전사 활성화제-유사 효과기 뉴클레아제(TALEN), 아연-핑거 뉴클레아제(ZFN) 및 귀소 엔도뉴클레아제(HE) 기반 게놈 편집 시스템 또는 이의 유도체)과 같은 게놈 편집을 사용하여 사이토카인 또는 케모카인을 생산하도록 세포를 조작하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 전기천공을 사용하여 사이토카인 또는 케모카인을 생산하도록 세포를 조작하는 것을 포함한다.

[0432] (vii) 선천 면역계 작용제 요법

[0433] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 하나 이상의 선천 면역계 작용제와 조합된다.

[0434] 일부 구현예에서, 선천 면역계 작용제는 톨-유사 수용체(TLR) 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 작용제는 TLR1/2, TLR2/6, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR7/8, 또는 TLR9 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR2/6 작용제는 Pam2CSK4와 같은 박테리아 지단백질 또는 유도체와 같은 지단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, TLR1/2 작용제는 지단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, TLR3 작용제는 린타톨리모드(AMPLIGEN® - Hemispherx Biopharma) 또는 폴리 IC-LC(예를 들어, HILTONOL®)와 같은 dsRNA 유사체를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR4 작용제는 지질다당류(LPS, 내독소로도 지칭) 또는 유도체, 예컨대 지질 A를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR7 작용제는 ssRNA 또는 유도체 또는 레시퀴모드(R848이라고도 한다), 이미퀴모드(ZYCLARA®, Aldara - Medicis), 및 가디퀴모드를 포함하나 이에 제한되지 않는 이미다조퀴놀린 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR7 자용제는 또한 이미퀴모드 또는 Medi-9197(AstraZeneca/MedImmune)과 같은 TLR8 작용제이다. 일부 구현예에서, TLR9 작용제는 CpG-함유 올리고데옥시뉴클레오티드(CpG-ODN) 또는 SD-101(Dynavax)을 포함한다.

[0435] 일부 구현예에서, 선천성 면역계 작용제는 인터페론 유전자 자극제(STING) 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, STING 작용제는 사이클릭-디-뉴클레오티드(CDN)를 포함한다. 일부 구현예에서, CDN은 사이클릭-디-AMP, 사이클릭-디-GMP, 또는 사이클릭-GMP-AMP(cGAMP)를 포함한다. 일부 구현예에서, STING 작용제는 cGAS를 자극하는 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)을 포함한다. 일부 구현예에서, STING 작용제는 ADU-S100(MIW815 - Aduro/Novartis로도 지칭됨)이다.

[0436] (viii) 화학요법

[0437] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 하나 이상의 화학요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 화학요법과 조합된다. 화학요법제의 예로는 알데스류킨, 알보시딥, 안티네오플라스톤 AS2-1, 안티네오플라스톤 A10, 항-흉선세포 글로불린, 아미포스틴 삼수화물, 아미노캄프토테신, 삼산화비소, 베타 알레틴, Bcl-2 계열 단백질 억제제 ABT-263, ABT-199, BMS-345541, 보르테조밉(VELCADE®), 브리오스타틴 1, 부설판, 카르보플라틴, 캄파스-1H, CC-5103, 카르무스틴, 카스포펀진 아세테이트, 클로파라빈, 시스플라틴, 클라드리빈(LEUSTARIN®), 클로람부실(LEUKERAN®), 커르큐민, 사이클로스포린, 사이클로포스파미드(실록산, 엔독산, 엔독사나, 사이클로스틴), 시타라빈, 데닐류킨 디프티톡스, 덱사메타손, DT PACE, 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신(ADRIAMYCIN®, ADRIBLASTINE®), 독소루비신 염산염, 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에토포사이드, 에베롤리무스(RAD001), 펜레티니드, 필그라스팀, 멜팔란, 메스나, 플라보피리돌, 플루다라빈(FLUDARA®), 겔다나마이신(17-AAG), 이포스파미드, 이리노테칸 염산염, 익사베필론, 레날리도마이드(REVLIMID®, CC-5013), 림포카인-활성화 킬러 세포, 멜팔란, 메토트렉세이트, 미톡산트론 염산염, 모텍사핀 가돌리늄, 미코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈, 오블리머센(GENASENSE®), 오바토클락스(GX15-070), 오블리머슨, 옥트레오타이드 아세테이트, 오메가-3 지방산, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, PD0332991, PEG화 리포솜 독소루비신 염산염, 페그필그라스팀, 펜스타틴(Nipent®), 페리포신, 프레드니솔론, 프레드니손, R-로스코비틴(SELICILIB®, CYC202), 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-12, 재조합 인터루킨-11, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 리툭시맙, 사그라모스팀, 실데나필 시트레이트, 심바스타틴, 시롤리무스, 스티릴 설폰, 타크로리무스, 타네스피마이신, 템시롤리무스(CC1-779), 탈리도마이드, 치료적 동종 림프구, 티오테파, 티피파르닙, VELCADE®(BORTEZOMIB® 또는 PS-341), 빈크리스틴(ONCOVIN®), 빈크리스틴 설페이트, 비노렐빈 디타르트레이트, 보리노스타트(SAHA) 및 FR(플루다라빈, 리툭시맙), CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), CVP(사이클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손), FCM(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 미톡산트론), FCR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 리툭시맙), 하이퍼CVAD(과분획화된 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 덱사메타손, 메토트렉세이트, 시타라빈), ICE(이포스파미드, 카보플라틴 및 에토포사이드), MCP(미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론), R-CHOP(리툭시맙 + CHOP), R-CVP(리툭시맙 + CVP), R-FCM(리툭시맙 + FCM), R-ICE(리툭시맙-ICE) 및 R-MCP(R-MCP)를 포함한다.

[0438] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 결장암, 직장암 또는 결장직장암(CRC)으로 진단된 대상체

를 치료하기 위해 하나 이상의 화학요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 화학요법은 FOLFOX(5-FU, 류코보린, 및 옥살리플라틴/엘록사틴), FOLFIRI(류코보린, 5-FU, 및 이리노테칸/캄프토사), FOLFOXIRI(류코보린, 5-FU, 옥살리플라틴, 및 이리노테칸), CapeOx(카페시타빈 및 옥살리플라틴), 류코보린, 카페시타빈(XELODA®) 단독 또는 트리플루리딘 및 티피라실(LONSURF®)과 공동 투여되는 5-FU를 포함한다. 특정 구현예에서, 화학요법은 베바시주맙(AVASTIN®), 지브-애플리버셉트(ZALTRAP®), 라무시루맙(CYRAMZA®) 또는 레고라페닙(STIVARGA®)과 같은 VEGF 표적화제, 또는 세툭시맙( ERBITUX) 또는 파니투무맙(VECTIBIX®)과 같은 EGFR 표적화제를 포함한다. 특정 구현예에서, 화학요법은 VEGF 표적화제 또는 EGFR 표적화제와 함께 FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, CapeOx, 류코보린, 카페시타빈 단독 및 트리플루리딘/티피라실과 공동투여되는 5-FU로부터 선택되는 화학요법을 공동투여한다.

[0439] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 유방암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 화학요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 화학요법은 독소루비신(ADRIAMYCIN®), 페길화된 리포솜 독소루비신, 에피루비신(ELLENCE®), 파클리탁셀(탁솔), 도세탁셀(TAXOTERE®), 알부민-결합 파클리탁셀(ABRAXANE®), 5-플루오로우라실(5-FU), 사이클로포스파미드(CYTOXAN®), 카르보플라틴(PARAPLATIN®), 시스플라틴, 비노렐빈(NAVELBINE®), 카페시타빈(XELODA), 젬시타빈(GEMZAR®), 익사베필론(IXEMPRA®) 또는 에리불린(HALAVEN)을 포함한다. 특정 구현예에서, 화학요법은 독소루비신(ADRIAMYCIN®), 페길화된 리포솜 독소루비신, 에피루비신(ELLENCE®), 파클리탁셀(탁솔), 도세탁셀(TAXOTERE®), 알부민-결합 파클리탁셀(ABRAXANE®), 5-플루오로우라실(5-FU), 사이클로포스파미드(CYTOXAN®), 카보플라틴(PARAPLATIN®), 시스플라틴, 비노렐빈(NAVELBINE®), 카페시타빈(XELODA®), 젬시타빈(GEMZAR®), 익사베필론(IXEMPRA®), 및 에리불린(HALAVEN®)으로부터 선택되는 2이상의 화학요법제의 조합을 포함한다.

[0440] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 흑색종/피부암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 화학요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 화학요법은 다카르바진(DTIC라고도 하다), 테모졸로미드, nab-파클리탁셀, 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 빈블라스틴을 포함한다.

[0441] (ix) 표적 제제 요법

[0442] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 하나 이상의 표적 제제와 조합된다. 일반적으로 표적 제제는 암과 연관된 표적과 같은 특정 분자 표적에 작용한다. 표적 제제는 표준 화학 요법이 빠르게 분열하는 모든 정상 및 암 세포에 작용한다는 점에서 표준 화학 요법과 구별된다. 표적 제제에는 호르몬 요법, 신호 전달 억제제, 유전자 발현 조절제, 세포자연사 유도제, 혈관신생 억제제, 면역요법, 독소 전달 분자(예를 들어, 항체 약물-접합체), 및 키나제 억제제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 표적 제제는 수용체 작용제 또는 리간드를 포함한다.

[0443] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 결장암, 직장암 또는 결장직장암(CRC)으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 표적 제제와 조합된다. 특정 구현예에서, 표적 제제는 세툭시맙(ERBITUX®), 파니투무맙(VECTIBIX®), 베바시주맙(AVASTIN®), 지브-애플리베르셉트(ZALTRAP®), 레고라페닙(STIVARGA®), 라무시루맙(CYRAMZA®), 니볼루맙(OPDIVO®), 또는 이필리무맙(YERVOY®)을 포함한다.

[0444] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 유방암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 표적 제제와 조합된다. 특정 구현예에서, 표적 제제는 에베롤리무스(AFINITOR®), 타목시펜(NOLVADEX®), 토레미펜(FARESTON®), 트라스투주맙(HERCEPTIN®), 풀베스트란트(FASLODEX®), 아나스트로졸(ARIMIDEX®), 엑세메스탄(AROMASIN®), 라파티닙(TYKERB®), 레트로졸(FEMARA®), 페르투주맙(PERJETA®), 아도-트라스투주맙 엠탄신(KADCYLA®), 팔보시클립(IBRANCE®), 리보시클립(KISQALI®), 네라티닙 말레에이트(NERLYNX™), 아베마시클립(VERZENIO™), 올라파립(LYNPARZA™), 아테졸리주맙(TECENTRIQ®) 또는 알펠리십(PIQRAY®)을 포함한다.

[0445] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 흑색종/피부암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나

이상의 표적 제제와 조합된다. 특정 구현예에서, 표적 제제는 비스모데깁(ERIVEDGE®), 소니데깁(ODOMZO®), 이필리무맙(YERVOY®), 베무라페닙(ZELBORAF®), 트라메티닙(MEKINIST®), 다브라페닙(TAFINLAR®), 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®), 니볼루맙(OPDIVO®), 코비메티닙(COTELLIC™), 알리트레티노인(PANRETIN®), 아벨루맙(BAVENCIO®), 엔코라페닙(BRAFTOVI™), 비니메티닙(MEKTOVI®) 또는 세미플리맙-rwlc(LIBTAYO®)을 포함한다.

[0446] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 수용체 작용제 또는 리간드 요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 수용체 작용제 또는 리간드 요법은 작용제 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 수용체 작용제 또는 리간드 요법은 4-1BBL 또는 CD40L과 같은 수용체 리간드를 포함한다.

[0447] (x) 방사선 요법

[0448] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 방사선 요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 인듐 In-111, 이트륨 Y-90, 또는 요오드 I-131과 같은 방사성동위원소 입자와 조합된다. 조합 요법의 예에는 요오드-131 토시투모맙(BEXXAR®), 이트륨-90 이브리투모맙 티욱세탄(ZEVALIN®) 및 CHOP와 함께 BEXXAR®가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 방사선 요법은 외부-빔 방사선 요법(EBRT), 내부 방사선 요법(근접 요법), 강내 방사선 요법, 간질 근접 요법, 방사성색전술, 저분할 방사선 요법, 수술 중 방사선 요법(IORT), 3D-등각 방사선 요법, 정위 방사선 수술(SRS) 또는 정위 신체 방사선 요법(SBRT)을 포함한다.

[0449] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 결장암, 직장암 또는 결장직장암(CRC)으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 방사선 요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 방사선 요법은 외부-빔 방사선 요법(EBRT), 내부 방사선 요법(근접 요법), 강내 방사선 요법, 간질 근접 요법, 또는 방사선색전술을 포함한다.

[0450] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 유방암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 방사선 요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 방사선 요법은 외부-빔 방사선 요법, 저분할 방사선 요법, 수술 중 방사선 요법(IORT), 또는 3D-등각 방사선 요법을 포함한다.

[0451] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 흑색종/피부암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 하나 이상의 방사선 요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 방사선 요법은 정위 방사선 수술(SRS; 예를 들어, 감마 나이프 또는 선형 가속기를 사용) 또는 정위 신체 방사선 요법(SBRT)을 포함한다.

[0452] (xi) 백신 및 종양용해성 바이러스 요법

[0453] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 특이적 면역 반응, 예를 들어 종양-특이적 면역 반응을 일으킬 수 있는 하나 이상의 면역원성 조성물, 예를 들어 백신 조성물 또는 종양용해성 바이러스와 조합된다.

[0454] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 백신 조성물과 조합된다. 백신 조성물은 표적화될 종양에 특이적인 다수의 항원 및/또는 신생항원을 통상적으로 포함한다. 백신 조성물은 또한 백신으로 지칭될 수 있다.

[0455] 일부 구현예에서, 백신 조성물은 보조제 및/또는 담체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 백신 조성물은 단백질 또는 T-세포에 펩티드를 제시할 수 있는 수지상 세포(DC)와 같은 항원-제시 세포와 같은 담체와 회합한다. 일부 구현예에서, 담체는 항원 또는 신생항원이 회합될 수 있는 스캐폴드 구조, 예를 들어 폴리펩티드 또는 다당류이다.

[0456] 일반적으로, 보조제는 백신 조성물로의 혼합이 항원 또는 신생항원에 대한 면역 반응을 증가시키거나 달리 변형시키는 임의의 물질이다. 임의로, 보조제는 공유적으로 또는 비공유적으로 접합된다. 항원에 대한 면역 반응을 증가시키는 보조제의 능력은 일반적으로 면역-매개 반응의 상당한 또는 실질적인 증가 또는 질병 증상의 감소에 의해 나타난다. 예를 들어, 체액성 면역의 증가는 통상적으로 항원에 대해 증가된 항체 역가의 상당한 증가에 의해 나타나고, T-세포 활성의 증가는 통상적으로 증가된 세포 증식, 또는 세포 세포독성 또는 사이토카인 분비로 나타난다. 보조제는 또한, 예를 들어 주로 체액성 또는 Th 반응을 주로 세포성 또는 Th 반응으로 변경함으로써 면역 반응을 변경할 수 있다. 적합한 보조제는 1018 ISS, 명반, 알루미늄 염, 앰플리백스, AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, GM-CSF, IC30, IC31, 이미퀴모드, 이뮤팩트 IMP321, IS 패치, ISCOMATRIX, 쥬브이뮨, 리포백, MF59, 모노포스포릴 지질 A, 몬타니드 IMS 1312, 몬타니드 ISA 206, 몬타니드 ISA 50V, 몬타니드 ISA-51, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, PepTel 벡터 시스템, PLG 마이크로입자, 레시퀴모드, SRL172, 비로좀 및 기타 바이러스-유사 입자, YF-17D, VEGF 트랩, R848, 베타-글루칸, Pam3Cys, 사포닌, 마이

코박테리아 추출물 및 합성 박테리아 세포벽 모방체로부터 유래된 아퀼라의 QS21 자극제(Aquila Biotech, Worcester, MA, USA) 및 리비의 데톡스(Ribi's Detox), 퀼 또는 슈퍼포스와 같은 기타 독점 보조제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 불완전 프로인트 또는 GM-CSF와 같은 보조제가 유용하다. 수지상 세포 및 이의 제조에 특이적인 여러 면역학적 보조제(예를 들어, MF59)는 이전에 기재된 바 있다(Dupuis M, et al., Cell Immunol. 1998; 186(1):18-27; Allison A C; Dev Biol Stand. 1998; 92:3-11). 사이토카인도 사용할 수 있다. 여러 사이토카인이 직접적으로 연결되어 림프 조직(예를 들어, TNF-알파)으로의 수지상 세포 이동에 영향을 미치고, 수지상 세포가 T-림프구(예를 들어, GM-CSF, IL-1 및 IL)에 대한 효율적인 항원-제시 세포로의 성숙을 가속화하고(그 전문이 본원에 참조로 구체적으로 포함되는 미국 특허 5,849,589), 면역보조제(예를 들어, IL-12)로서 작용하게 한다(Gabrilovich D I, et al., J Immunother Emphasis Tumor Immunol. 1996 (6):414-418). 일부 구현예에서, 보조제는 CpG 면역자극 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 보조제는 TLR 작용제를 포함한다.

[0457] 유용한 보조제의 다른 예에는 화학적으로 변형된 CpG(예를 들어, CpR, Idera), 폴리(I:C)(예를 들어, polyi:C12U), 비-CpG 박테리아 DNA 또는 RNA 및 면역활성 소분자 및 사이클로포스파미드, 수니티닙, 베바시주맙, 셀레콕시브, NCX-4016, 실데나필, 타다라필, 바르데나필, 소라페닙, XL-999, CP-547632, 파조파닙, ZD2171, AZD2171, 이필리무맙, 트레멜리무맙 및 SC58175과 같은 항체가 포함되지만 이에 제한되지 않으며, 이는 치료적으로 및/또는 보조제로서 작용할 수 있다. 보조제 및 첨가제의 양 및 농도는 과도한 실험 없이 숙련된 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 추가 보조제는 과립구 대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF, 사그라모스팀)와 같은 집락-자극 인자를 포함한다.

[0458] 일부 구현예에서, 백신 조성물은 하나 이상의 상이한 보조제를 포함한다. 일부 구현예에서, 백신 조성물은 상기 중 임의의 것 또는 이의 조합을 포함하는 임의의 보조제 물질을 포함한다. 백신 및 보조제가 임의의 적절한 순서로 함께 또는 별도로 투여될 수 있음이 또한 고려된다.

[0459] 일부 구현예에서, 담체(또는 부형제)는 보조제와 독립적으로 존재한다. 일부 구현예에서, 담체의 기능은 분자량을 증가시키고, 활성 또는 면역원성을 증가시키고, 안정성을 부여하거나, 생물학적 활성을 증가시키거나, 혈청 반감기를 증가시키는 것이다. 일부 구현예에서, 담체는 펩티드를 T-세포에 제시하는 것을 보조한다. 일부 구현예에서, 담체는 당업자에게 공지된 임의의 적합한 담체, 예를 들어 단백질 또는 항원 제시 세포를 포함한다. 담체 단백질의 예는 키홀 림펫 헤모시아닌, 트랜스페린과 같은 혈청 단백질, 소 혈청 알부민, 인간 혈청 알부민, 티로글로불린 또는 오브알부민, 면역글로불린, 또는 호르몬, 예컨대 인슐린 또는 팔미트산을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 인간의 면역화를 위해, 담체는 일반적으로 인간에게 허용되고 안전한 생리학적으로 허용되는 담체이다. 그러나 파상풍 톡소이드 및/또는 디프테리아 톡소이드가 적합한 담체이다. 대안적으로, 담체는 덱스트란, 예를 들어 세파로스일 수 있다.

[0460] 일부 구현예에서, 백신은 바이러스 벡터-기반 백신 플랫폼, 예컨대 백시니아, 계두, 자가-복제 알파바이러스, 마라바 바이러스, 아데노바이러스(예를 들어, 문헌[Tatsis et al., Adenoviruses, *Molecular Therapy*(2004) 10, 616-629] 참조), 또는 특정 세포 유형 또는 수용체를 표적으로 하도록 설계된 2세대, 3세대 또는 하이브리드 2세대/3세대 렌티바이러스 및 재조합 렌티바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않는 렌티바이러스(예를 들어, 문헌[Hu et al., Immunization Delivered by Lentiviral Vectors for Cancer and Infectious Diseases, *Immunol Rev.* (2011) 239(1): 45-61], [Sakuma et al., Lentiviral vectors: basic to translational, *Biochem J.* (2012) 443(3):603-18], [Cooper et al., Rescue of splicing-mediated intron loss maximizes expression in lentiviral vectors containing the human ubiquitin C promoter, *Nucl. Acids Res.* (2015) 43 (1): 682-690], [Zufferey et al., Self-Inactivating Lentivirus Vector for Safe and Efficient *In vivo* Gene Delivery, *J. Virol.* (1998) 72 (12): 9873-9880] 참조)를 포함한다. 일반적으로, 숙주 내로 도입시, 감염된 세포는 항원 또는 신생항원을 발현하고 이에 의해 펩티드(들)에 대한 숙주 면역(예를 들어, CTL) 반응을 유도한다.

[0461] 상기 언급된 바이러스 벡터-기반 백신 플랫폼의 패키징 용량에 따라, 일부 구현예에서, 백신 조성물은 하나 이상의 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이러스-벡터는 돌연변이되지 않은 서열이 플랭킹되거나, 링커에 의해 분리되거나, 세포하 구획을 표적으로 하는 하나 이상의 서열이 선행되는 서열을 포함한다(예를 들어, 문헌[Gros et al., Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients, *Nat Med.* (2016) 22 (4):433-8], [Stronen et al., Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires, *Science.* (2016) 352 (6291):1337-41], [Lu et al., Efficient identification of mutated cancer antigens recognized by T cells associated with

durable tumor regressions, *Clin Cancer Res.* (2014) 20(13):3401-10] 참조). 면역화 프로토콜에 유용한 백시니아 벡터 및 방법은, 예를 들어 미국 특허 4,722,848에 기재되어 있다. 또 다른 벡터는 BCG(Bacille Calmette Guerin)이다. BCG 벡터는 문헌[Stover et al., Nature 351:456-460(1991)]에 기재되어 있다. 치료적 투여 또는 신생항원의 면역화에 유용한 매우 다양한 다른 백신 벡터, 예를 들어 살모넬라 타이피 벡터 등은 본원의 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0462] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 종양용해성 바이러스 요법과 조합된다. 일반적으로 종양용해성 바이러스는 주로 암세포를 감염시키고 사멸시키도록 조작된 바이러스이다. 일부 구현예에서, 암세포를 사멸시키는 종양용해성 바이러스에 더하여, 종양용해성 바이러스는 암세포에 대한 면역 반응을 유도한다.

[0463] 특정 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 흑색종/피부암으로 진단된 대상체를 치료하기 위해 종양용해성 바이러스 요법과 조합된다. 특정 구현예에서, 종양용해성 바이러스는 T-VEC로도 지칭되는 탈리모진 라헤르파렙벡(IMLYGIC®)을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-12의 서브유닛을 포함하는 이종이량체 Fc-융합 단백질은 종양용해성 바이러스(예를 들어, 탈리모진 라헤르파렙벡(IMLYGIC®) 또는 T-VEC와 조합하여 암(예를 들어, 진행성 악성종양)을 치료하는 데 사용된다.

[0464] (xii) 외과적 개입

[0465] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 비정상 조직(예를 들어, 종양)이 외과적으로 제거되는 외과적 개입과 조합된다. 일부 구현예에서, 종양 및/또는 주변 조직을 절단하기 위해 메스 또는 다른 날카로운 도구를 사용하여 종양을 대상체의 신체에서 절단한다. 일부 구현예에서, 레이저를 사용하여 비정상 조직(예를 들어, 종양)을 절단할 수 있다. 일부 구현예에서, 외과적 개입은 비정상 조직(예를 들어, 종양)을 노출시켜 비정상 조직의 세포를 죽이거나 방사선 및 특정 화학요법 약물에 더 민감하게 만드는 고열 치료의 사용을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 외과적 개입은 특정 약물이 광에 의해 활성화되어 암세포를 죽이는 광역학 요법의 사용을 포함할 수 있다. 외과 개입에는 개복 수술 또는 최소 침습 수술이 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 외과적 개입을 사용하여 전체 종양을 제거하거나, 종양의 부피를 줄이거나, 암 증상을 완화할 수 있다.

[0466] 일부 구현예에서, 외과적 개입은 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법을 투여하기 전에 대상체에서 수행될 수 있다. 다른 구현예에서, 외과적 개입은 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 동시에 대상체에서 수행될 수 있다. 다른 구현예에서, 외과적 개입은 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법 후에 대상체에서 수행될 수 있다.

[0467] (xiii) 냉동요법

[0468] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법은 냉동요법(동온절제 또는 동결수술이라고도 한다)과 조합된다. 일부 구현예에서, 냉동요법은 비정상 조직(예를 들어, 종양)을 파괴하기 위해 액체 질소 또는 아르곤 기체를 적용하여 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 신체 내부 종양의 경우, 냉동 프로브를 사용하여 냉동요법을 투여할 수 있고, 초음파 또는 MRI와 같은 이미징 절차를 사용하여 냉동 프로브를 안내하고/하거나 표적 조직의 동결을 모니터링할 수 있다.

[0469] 일부 구현예에서, 냉동요법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법 전에 환자에게 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 냉동요법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법과 동시에 환자에게 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 냉동요법은 이종이량체 Fc-융합 단백질 요법 후에 대상체에게 투여될 수 있다.

[0470] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 치료 방법은 대상체 또는 환자의 질병 반응 또는 개선된 생존을 초래한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 질병 반응은 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질병이다. 특정 구현예에서, 개선된 생존은 개선된 무진행 생존(PFS) 또는 전체 생존이다. 개선(예를 들어, PFS에서)은 본 개시내용의 치료 개시 전 기간과 관련하여 결정될 수 있다. BTC(예를 들어, 진행성 BTC, 전이성 BTC) 또는 담도 종양 요법에 대한 질병 반응(예를 들어, 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질병) 및 환자 생존(예를 들어, PFS, 전체 생존)을 결정하는 방법은 당해 분야에서 일상적이며 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 질병 반응은 치료된 환자에게 환부(예를 들어, 흉부 입구의 위쪽 범위에서 치골 결합까지의 영역을 덮는 가슴/복부 및 골반)의 조영-증강 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기공명영상촬영(MRI)을 받은 후 RECIST 1.1에 따라 평가된다.

[0471] 일부 구현예에서, 생물학적 활성을 평가하기 위해 면역 활성화의 바이오마커를 측정한다. 특정 구현예에서, 세포 매개변수, 예를 들어 유세포 분석법에 의한 면역 표현형분석(IPT)을 위한 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)가 평가된다. 특정 구현예에서, 가용성 인자, 예를 들어 혈청 샘플에서 사이토카인 및 케모카인이 평가된다. 특정 구현예에서, C-반응성 단백질(CRP)의 혈청 수준은 독성을 결정하기 위해 평가된다. 특정 구현예에서, 대상체의 혈액

내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인된다. 특정 구현예에서, 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 C-반응성 단백질 농도와 거의 동일하거나 더 낮은 경우, 대상체는 약물 유해반응이 발생할 위험이 있는 것으로 확인되지 않는다. 특정 구현예에서, 대상체의 혈액 내 CRP 농도가 임계값 CRP 농도보다 높으면, 약제학적 제형의 투여가 일시 중지되고; 이종이량체 Fc-융합 단백질은 더 낮은 용량으로 투여되고; 또는 대상체에서 제형의 독성 효과를 줄이거나 완화하기 위한 교정 조치가 취해진다.

[0472] 특정 구현예에서, 생체외 IL12 반응 검정을 사용하여 활성을 평가하고, 여기서 PBMC는 생체외 자극에 이어 IFN □ 생산의 분석을 위해 수집된다. 특정 구현예에서, 순환 종양(ct) 데옥시리보핵산(DNA)이 평가될 수 있다. 특정 구현예에서, 조직 유래 바이오마커는, 예를 들어 임상 효능 및 분석된 마커 사이의 가능한 상관관계를 조사하기 위해 치료 전 및 치료 후 생검에 대해 평가된다. 특정 구현예에서, PD-L1 발현 수준은, 예를 들어 상업적으로 입수가능한 키트(예를 들어, Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx)를 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, T 세포 침윤에 대한 검정으로서의 CD3 양성은 면역조직화학(IHC)에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 종양-침윤성 백혈구(예를 들어, CD8 T-세포, CD4 T-세포, $T_{reg}$, NK 세포, 대식세포[M1/2 프로파일])의 빈도 및/또는 국소화는 IHC 또는 면역형광 현미경(IF)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 유전자 발현 프로파일이 수행된다. 일부 구현예에서, 약물유전체학이 수행된다.

[0473] (m) 키트

[0474] DF hIL12-Fc si의 제형은 동결건조 제형 또는 액체 제형으로 제조된다. 동결건조 제형을 제조하기 위해 동결건조된 DF hIL12-Fc si를 멸균하여 일회용 유리 바이알에 보관한다. 그런 다음 여러 개의 이러한 유리 바이알이 암 또는 종양으로 진단된 대상체에게 용량을 전달하기 위한 키트에 포장된다.

[0475] 일 양태에서, 본 개시내용은 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 또는 약 10 mg 이종이량체 Fc 융합 단백질의 제형을 집합적으로 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제형을 집합적으로 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질의 제형을 집합적으로 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트를 제공한다.

[0476] 특정 구현예에서, 제형은 액체 제형으로 제조 및 포장되고 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알(예를 들어, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/ 바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알)로 저장된다. 특정 구현예에서, 제형은 액체 제형이고 약 1 mg/바이알로 저장된다.

[0477] 특정 구현예에서, 제형은 동결건조된 제형으로 제조 및 포장되고 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알(예를 들어, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.5 mg/ 바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.5 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.6 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.3

mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.7 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.8 mg/바이알 내지 약 1.1 mg, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.5 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.4 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.3 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.2 mg/바이알, 약 0.9 mg/바이알 내지 약 1.1 mg/바이알)로 저장된다. 특정 구현예에서, 제형은 동결건조된 제형이고 약 1 mg/바이알로 저장된다.

[0478] 특정 구현예에서, 용기는 집합적으로 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 또는 약 100 mg의 본 개시내용의 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, DF hIL12-Fc si)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 용기는 약 1 mg의 본 개시내용의 이종이량체 Fc-융합 단백질(예를 들어, DF hIL12-Fc si)을 포함한다. 특정 구현예에서, 용기는 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 약 1 mg의 이종이량체 Fc-융합 단백질을 포함한다.

[0479] 특정 구현예에서, 용기의 제형은 동결건조 제형일 수 있다. 특정 구현예에서, 용기의 제형은 액체 제형일 수 있다.

[0480] 특정 구현예에서, 제형은 적합한 수의 바이알을 함유하는 키트에 포장될 수 있다. 승인된 제출 서류에 따라 의약품에 대한 정보가 포함될 수 있다. 키트는 온도 제어 장치로 모니터링되는 차가운 운송 용기(2℃-8℃)로 배송될 수 있다.

[0481] 제형은 사용할 때까지 2℃ 내지 8℃에서 보관될 수 있다. 제형의 바이알은 멸균 및 비발열성일 수 있으며 정균 보존제를 함유하지 않을 수 있다.

[0482] 위의 설명은 본 발명의 여러 양태 및 실시예를 설명한다. 특허 출원은 양태 및 구현예의 모든 조합 및 순열을 구체적으로 고려한다.

[0483] **실시예**

[0484] 이제 일반적으로 설명되는 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더 쉽게 이해될 것이며, 이는 단지 본 발명의 특정 양태 및 구현예의 예시 목적으로 포함되고 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다.

[0485] **실시예 1 - 제조 방법**

[0486] 본 발명의 단백질은 통상적으로 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조된다. 하나의 예시적인 구현예에서, 제1 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 다중서브유닛 단백질의 제1 서브유닛(인간 IL-12의 p40 서브유닛)을 포함하는 제1 폴리펩티드를 코딩하는 제1 핵산 서열을 제1 발현 벡터(pET-pSURE-Puro)에; 제2 항체 Fc 도메인 폴리펩티드에 융합된 다중서브유닛 단백질의 상이한 제2 서브유닛(인간 IL-12의 p35 서브유닛)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 코딩하는 제2 핵산 서열을 제2 발현 벡터(pET-pSURE-Puro)에 클로닝하였다; 제1 및 제2 발현 벡터를 숙주 세포(예를 들어, 차이니즈 햄스터 난소 세포)에 함께 안정적으로 형질주입시켜 이종이량체 Fc-융합 단백질을 생산하였다.

[0487] 제1 발현 벡터에 의해 코딩되는 예시적인 아미노산 서열은 서열번호 292에 제시되어 있다. 제1 발현 벡터는 Y349C 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 서열에 융합된 인간 IL-12의 p40 서브유닛을 포함하는 제1 폴리펩티드를 코딩하였다. 제1 폴리펩티드는 또한 이종이량체화를 촉진하는 K360E 및 K409W 돌연변이와 효과기 기능을 감소시키는 LALAPA(L234A, L235A 및 P329A) 돌연변이를 포함했다. 서열번호 292에서, 리더 서열은 이탤릭체로 표시하고, 인간 IL-12의 p40 서브유닛 서열은 밑줄을 긋고, 돌연변이는 굵은 글꼴로 표시하였다.

*MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC*IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLT
CDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSH
SLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTIS
TDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC
PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQ
VEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR
KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALA**A**PIEKTISK
AKGQPREPQV**C**TLPPSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYS**W**LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG ( 서열번호 292)

[0488]

[0489] 제2 발현 벡터에 의해 코딩되는 예시적인 아미노산 서열은 서열번호 293에 제시되어 있다. 제2 발현 벡터는 S354C 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 서열에 융합된 인간 IL-12의 p35 서브유닛을 포함하는 제2 폴리펩티드를 코딩하였다. 제2 폴리펩티드는 또한 이종이량체화를 촉진하는 Q347R, D399V, 및 F405T 돌연변이와 효과기 기능을 감소시키는 LALAPA(L234A, L235A 및 P329A) 돌연변이를 포함했다. 서열번호 293에서, 리더 서열은 이탤릭체로 표시하고, 인간 IL-12의 p35 서브유닛 서열은 밑줄을 긋고, 돌연변이는 굵은 글꼴로 표시하였다.

*MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC*RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN
MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRE
TSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKR
QIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAF
RIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPE
**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALA**A**P
IEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPG ( 서열번호 293)

[0490]

[0491] 단백질의 최고 수율을 달성하기 위해, 제1 및 제2 발현 벡터의 상이한 비율을 조사하여 숙주 세포로의 형질주입을 위한 최적 비율을 결정한다. 형질주입 후, 제한 희석, ELISA, FACS, 현미경 또는 클론픽스(Clonepix)와 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 세포 은행 생성을 위해 단일 클론을 분리한다.

[0492] 클론은 생물반응기 규모 확대 및 단백질의 유지된 발현에 적합한 조건 하에 배양된다. 단백질은 원심분리, 심층 여과, 세포 용해, 균질화, 동결-해동, 친화성 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피 및 혼합 모드 크로마토그래피를 포함하는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 분리 및 정제된다.

[0493] **실시예 2 - CT26 종양 모델에서 침묵 Fc 도메인 폴리펩티드와 융합된 IL-12에 의한 종양 억제**

[0494] 이 실시예는 마우스 결장암 모델에서 종양 진행을 제어하기 위한 재조합 뮤린 IL-12(rmIL-12)의 2개의 IL-12-Fc 융합 구성물의 상대적 능력을 설명한다. 이 실시예에서 사용된 2개의 IL-12-Fc 융합 변이체는 mIL-12-Fc 야생형(DF-mIL-12-Fc wt)이었고, 여기에는 야생형 뮤린 IgG2a Fc 도메인 폴리펩티드의 N-말단에 융합된 야생형 뮤린 IL-12 p40 및 p35 서브유닛, 및 mIL-12-Fc 침묵(DF-mIL-12-Fc si)을 포함하고, 이는 돌연변이 L234A, L235A 및 P329G가 있는 뮤린 IgG2a Fc 도메인 폴리펩티드의 N-말단에 융합된 야생형 뮤린 IL-12 p40 및 p35 서브유닛을 포함한다. 단백질의 아미노산 서열은 다음과 같다.

[0495] *mIL-12-p40-mIgG2A-EW (DF-mIL-12-Fc wt의 제1 사슬)*

MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGS
GKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKN
KTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL
SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYS
TSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRI
QRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSS
CSKWACVPCRVRSPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMIS
LSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS
ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPP
EEEMTEKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGS
YFMYSWLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG ( 서열
[0496] 번호286)

[0497] *mIL-12-p35-mIgG2A-RVT (DF-mIL-12-Fc wt의 제2사슬)*

RVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITR
DQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI
YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGET
LRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGGSG
GGGSGGGGSPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIV
TCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPI
QHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPRVYVLPPPEEEM
TKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLVSDGSYTM
YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG ( 서열
[0498] 번호287)

[0499] *mIL-12-p40-mIgG2A-EW-LALAPG (DF-mIL-12-Fc si의 제1 사슬)*

MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGS
GKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKN
KTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL
SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYS
TSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRI
QRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSS
CSKWACVPCRVRSPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMIS
LSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS
ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPP
EEEMTEKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGS
YFMYSWLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG ( 서열
[0500] 번호 288)

[0501] *mIL-12-p35-mIgG2A-RVT-LALAPG (DF-mIL-12-Fc si의 제2 사슬)*

RVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITR
DQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI
YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGET
LRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGGSG
GGGSGGGGSPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIV
TCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPI
QHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPRVYVLPPPEEE
MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLVSDGSYT
MYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG ( 서열
번호289)

[0502]

[0503] 간략하게, $10^6$개의 CT26-Tyrp1 결장 암종 세포를 Balb/c 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 14일째에, 종양 부피가 270 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스를 다른 처리 군으로 무작위화하고(군 당 n = 10), 1 μg의 rmIL-12, 1 μg의 rmIL-12의 몰 당량 용량의 DF-mIL-12-Fc wt, 1 μg rmIL-12의 몰 당량 용량의 DF-mIL-12-Fc si, 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 주 1회 복강내 처리하였다. 종양 성장을 60일 동안 평가하였다.

[0504] **도 2a 내지 2c**에 나타낸 바와 같이, IL-12(**도 2a**) 및 DF-mIL-12-Fc wt(**도 2b**)가 일부 마우스에서 종양 진행을 제어하는 데 효율적이었지만, DF-mIL-12-Fc si만이 강력한 종양 퇴행을 유도하였고 100% 완전한 종양 퇴행을 나타냈다(**도 2c**). 더욱이, DF-mIL-12-Fc si 요법의 치료에 의해 전체 생존이 상당히 연장되었다. 처리된 마우스의 100%가 60일째에 여전히 생존한 반면, 이소타입 대조군, DF-mIL-12-Fc wt 및 IL-12로 처리된 마우스의 중앙 생존 시간은 각각 27일, 33일 및 46일이었다(**도 3**).

[0505] 다음으로, 종양 진행을 제어하는 데 있어서 DF-mIL-12-Fc wt 및 DF-mIL-12-Fc si의 상이한 용량을 비교하였다. 간단히 말해서, $10^6$개의 CT26-Tyrp1 결장암종 세포를 Balb/c 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 14일째에, 종양 부피가 300 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스를 다른 처리 군으로 무작위화하고(군 당 n = 10) 1 μg 또는 0.1 μg의 rmIL-12의 몰 당량 용량으로 DF-mIL-12-Fc wt로, 또는 1 μg 또는 0.1 μg IL-12의 몰 당량 용량으로 DF-mIL-12-Fc si로 주 1회 복강 내 처리하였다. 종양 성장을 55일 동안 평가하였다.

[0506] **도 4a 내지 4d**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc wt로 처리하면 일부 마우스에서 종양 진행이 감소하고 1 μg rmIL-12 몰 당량 용량에서 2마리 마우스에서 완전한 퇴행이 나타났지만(**도 4a**), 0.1 μg IL-12 몰 당량 용량에서(**도 4c**) 종양 억제는 관찰되지 않았다. 대조적으로, 1 μg IL-12 몰 당량 용량에서의 DF-mIL-12-Fc si 처리는 100% 완전한 종양 퇴행을 산출하고(**도 4b**), 0.1 μg IL-12 몰 당량 용량의 더 낮은 용량에서 종양 성장의 강력한 지연을 유도하였다(**도 4d**). DF-mIL-12-Fc wt의 1 μg IL-12 몰 당량으로 처리된 마우스의 중앙 생존 기간은 32일이었고, 이는 0.1 μg IL-12 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si로 처리된 마우스의 중앙 생존 기간 34일과 유사하였고, 이는 DF-mIL-12-Fc si가 야생형 변이체보다 10배 더 강력함을 시사한다(**도 5**). DF-mIL-12-Fc wt는 0.1 μg IL-12 몰 당량의 용량에서 효율적이지 않았고, 이소타입 처리군과 동일한 24일의 중앙 생존을 나타냈다.

[0507] 다음으로, DF-mIL-12-Fc si를 상이한 경로로 투여에 대한 생체내 효능을 비교하였다. 간단히 말해서, $10^6$개의 CT26-Tyrp1 결장암종 세포를 Balb/c 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 14일째에, 종양 부피가 270 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스를 다른 처리 군으로 무작위화하고(군 당 n = 10), DF-mIL-12-Fc si를 일주일에 한 번 1 μg IL-12의 몰 당량으로 또는 mIgG2a 이소타입 대조군의 몰 당량으로 복강 내 또는 피하로 처리하였다. 종양 성장은 60일 이상 동안 평가되었다.

[0508] **도 19a 내지 19b**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si의 복강내(**도 19a**) 및 피하(**도 19b**) 투여 둘 모두는 강력한 종양 퇴행을 유도하고 100% 완전한 종양 퇴행을 산출하였다. 따라서, DF-mIL-12-Fc si 처리는 다양한 투여 경로를 사용하여 효능을 입증하였다.

[0509] **실시예 3 - B16F10 종양 모델에서 침묵 Fc 도메인 폴리펩티드와 융합된 IL-12에 의한 종양 억제**

[0510] 이 실시예는 마우스 흑색종 모델에서 종양 진행을 제어하는 데 있어서 DF-mIL-12-Fc wt 및 DF-mIL-12-Fc si의 상대적 능력을 설명한다. 간략하게, $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 C57BL/6 마우스에 피하 주사하였다. 종양 접

종 후 8일째에 종양 부피가 250 $mm^3$에 도달했을 때 마우스를 다른 처리 군(n = 10)으로 무작위화하고 0.5 μg의 IL-12, 0.5 μg의 IL-12 몰 용량 당량에서 DF-mIL-12-Fc wt, 0.5 μg의 IL-12의 몰당량의 DF-mIL-12-Fc si, 또는 0.5 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리하였다. 종양 성장을 32일 동안 평가하였다.

[0511] **도 6a 내지 6c**에 나타낸 바와 같이, IL-12-Fc 구성물 각각이 종양 진행 지연을 테스트하였지만, DF-mIL-12-Fc si는 종양 성장을 조절하는 데 가장 효율적이었다. DF-mIL-12-Fc si로 처리된 마우스의 중앙 생존 시간은 29일이었고, 이는 이소타입 대조군, DF-mIL-12-Fc wt 및 IL-12로 처리된 마우스의 중앙 생존 시간보다 더 길었고, 각각 16일, 26일, 22일이었다(**도 7**).

[0512] 다음으로, 종양 진행을 제어하는 데 있어서 DF-mIL-12-Fc wt 및 DF-mIL-12-Fc si의 상이한 용량을 비교하였다. 간략하게, $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 C57BL/6 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 8일째에, 마우스를 다른 처리 군으로 무작위화하고(군 당 n = 10), 0.5 μg 또는 0.1 μg IL-12 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc wt, 또는 0.5 μg 또는 0.5 μg IL-12 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si로 주 1회 복강내 처리하였다. 종양 성장을 30일 동안 평가하였다.

[0513] **도 8a 내지 8d**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si는 두 용량 모두에서 종양 성장의 억제에서 DF-mIL-12-Fc wt보다 우수하였다. 더욱이, 각 용량에서, DF-mIL-12-Fc wt로 처리된 마우스의 중앙값 생존은 20일이었다. 대조적으로, 0.1 μg의 IL-12 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si로 처리한 마우스의 중앙 생존 기간은 21일이었고, 0.5μg의 IL-12 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si로 처리한 마우스의 중앙 생존 기간은 28일이었다(**도 9**). 이러한 결과는 DF-mIL-12-Fc si의 고용량(0.5 μg IL-12 몰 당량)이 야생형 대응물 또는 이소타입 대조군과 비교하여 마우스의 생존을 상당히 증가시켰다는 것을 입증하였다.

[0514] 다음으로, DF-mIL-12-Fc si 치료의 단일 용량 투여를 이전에 기재된 주간 처리와 비교하였다. 간략하게, $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 C57BL/6 마우스에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 8일째에 종양 부피가 200 $mm^3$에 도달했을 때 마우스를 다른 처리 군(n = 10)으로 무작위화하고 0.5 μg IL-12의 몰당량의 DF-mIL-12-Fc si 또는 0.5 μg IL-12의 몰당량의 mIgG2a 이소타입 대조군으로 주 1회 처리하였다. 종양 성장을 39일 동안 평가하였다.

[0515] **도 20**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si의 단일 투여는 100% 마우스에서 종양 성장을 감소시켰지만, 매주 투여와 비교할 때 종양 성장이 더 빨리 발생하였다(**도 6c**). 또한, 첫 번째 투여 후에만(데이터는 표시되지 않음) 마우스는 일시적인 체중 감소를 나타내었다. 따라서, DF-mIL-12-Fc si의 단일 투여는 치료하기 어려운 종양 모델에서 초기 효능을 입증했지만, 후속 매주 투여는 이 모델에서 종양 성장을 지연시키는 데 더 우수하다.

[0516] 다음으로, DF-mIL-12-Fc si를 투여하는 상이한 경로에 대한 생체내 효능을 비교하였다. 간략하게, $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 C57BL/6 마우스에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 7일째에 종양 부피가 260 $mm^3$에 도달했을 때 마우스를 다른 처리 군(n = 10)으로 무작위화하고 1 μg의 IL-12의 몰 당량 용량의 DF-mIL-12-Fc si로 또는 또는 몰 당량의 mIgG2a 동형 대조군으로 주 1회 복강내 또는 피하 처리하였다. 종양 성장을 40일 동안 평가하였다.

[0517] **도 21a 내지 21b** 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si의 복강내(**도 21a**) 및 피하(**도 21b**) 투여는 모두 마우스의 100%에서 종양 퇴행을 유도하였다. 따라서, DF-mIL-12-Fc si 처리는 다양한 투여 경로를 사용하여 효능을 입증하였다.

[0518] **실시예 4 - DF-hIL-12-Fc wt 및 rhIL-12의 시험관내 효능**

[0519] rhIL-12와 비교하여 DF-hIL-12-Fc si의 효능을 시험관내 생물검정을 사용하여 평가하였다.

[0520] IL-12 효능은 HEK-Blue IL-12 리포터 검정을 사용하여 평가되었다. IL-12R+ HEK-Blue 리포터 세포(InvivoGen)를 배양물에서 수확하고 배양 배지에서 $1x10^6$ 세포/mL로 조정했다. DF-hIL-12-Fc si(DF IL-12-Fc) 및 재조합 인간 IL-12(rhIL-12; PeproTech)를 배지에서 희석하였다. 100 μL의 PBMC 현탁액을 100 μL의 희석된 테스트 물품과 혼합하고 48시간 동안 인큐베이션하였다. 상청액을 채취하고 리포터 세포에 의해 안정적으로 발현된 IL-12 수용체 및 신호전달 성분의 결합을 제조사 지침에 따라 세포로부터 분비된 배아 알칼리성 포스파타제의 측정에 의해 검출하였다. 간단히 말해서, 25 μL의 샘플 상층액을 200 μL의 QUANTI-Blue 시약과 혼합하고 RT에서 10분 동안 암실에서 인큐베이션했다. 그런 다음 플레이트를 620 nM에서 스펙트라맥스(SpectraMax) i3x 플레이트 판독기로 판독했고 광학 밀도는 상대적인 IL-12 활성을 나타내는 것으로 보고되었다.

[0521] **도 10a**에 나타낸 바와 같이, IL-12R+ HEK 리포터 세포에 의한 SEAP의 생산은 DF-hIL-12-Fc si 또는 rhIL-12의 농도가 증가함에 따라 증가하였다. HEK-Blue 리포터 검정에서 측정된 IL-12 반응은 조사된 농도에서 DF-hIL-12-Fc si 및 rhIL-12 사이에서 비슷했다.

[0522] 다음으로, 인간 PBMC로부터의 IFNɣ 생산을 정량화함으로써 IL-12 효능을 평가하였다. PBMC를 밀도 구배 원심분리를 사용하여 인간 말초 혈액 버피 코트로부터 분리하고 배양 배지에서 $1x10^6$ 세포/mL로 조정하였다. DF-hIL-12-Fc si 및 재조합 인간 IL-12(rhIL-12)를 배지에서 희석하였다. 100 µL의 PBMC 현탁액을 100 µL의 희석된 테스트 물품과 혼합하고 48시간 동안 인큐베이션하였다. 상층액을 수확하고 인간 IFN-ɣ ELISA MAX 키트(BioLegend)를 사용하여 IFNɣ를 정량화했다. IFNɣ의 ELISA 플레이트를 전개한 후, 540 nm에서의 배경 제거 설정으로 450 nm에서 스펙트라맥스 i3x 기기를 사용하여 판독했다. 샘플 웰의 IFNɣ 함량은 검정 표준 곡선에서 샘플 판독값을 보간하여 근사화했다.

[0523] **도 10b**에 나타낸 바와 같이, 인간 PBMC를 DF-hIL-12-Fc si 또는 rhIL-12와 함께 배양하고 IFNɣ 반응의 크기를 증폭하기 위해 5 µg/ml의 PHA로 동시 처리하는 경우 IFNɣ 생산이 증가하였다. IL-12 자극 후 IFN-ɣ 생산은 조사된 농도에서 DF-hIL-12-Fc si 및 rhIL-12 사이에 비슷하였다.

[0524] 따라서, 2개의 세포 유형 및 자극 조건에 따른 EC50 값이 10배 이상 차이가 났지만, DF-hIL-12-Fc si 및 rhIL-12의 필적할만한 활성은 2가지 검정 모두에서 입증되었고, DF-hIL-12-Fc si 구성물은 천연 재조합 인간 IL-12와 유사한 효능을 나타낸다.

[0525] **실시예 5 - DF-hIL-12-Fc si 또는 rhIL-12의 IV 주입 후 원숭이 혈장에서 IL-12, DF-hIL-12-Fc si 및 IFNɣ 농도**

[0526] 약력학(PD) 및 약력학(PK)은 DF-hIL-12-Fc si 또는 rhIL-12의 IV 주입 후 사이노몰구스 원숭이에서 평가되었다.

[0527] 사이노몰구스 원숭이에게 IV-주입에 의해 DF-hIL-12-Fc si 및 재조합 인간 IL-12를 10 µg/kg으로 투여하였다.

[0528] 콴티카인(Quantikine) ELISA 인간 IL-12 p70 면역검정 키트에 기초하여 DF-hIL-12-Fc si 및 인간 IL-12를 검출하기 위해 면역검정을 사용하였다: 이 검정은 정량적 샌드위치 효소 면역검정 기술을 사용하였다. 인간 IL-12 p70에 특이적인 모노클로날 항체를 고체상 포획으로 사용하고 항체 HRP-태그된 리포터를 사용하여 검출을 달성하였다. rhIL-12 또는 DF-hIL-12-Fc si 참조 표준물로 스파이킹된 표준 및 QC를 테스트 샘플과 함께 미세역가 플레이트의 웰에 피펫팅하고 샘플에 존재하는 모든 IL-12 p70을 고체상에서 고정된 항체에 의해 결합시켰다. 결합되지 않은 물질을 씻어내고 인간 IL-12 p70에 특이적인 효소-결합 폴리클로날 항체를 웰에 첨가하였다. 결합되지 않은 항체-효소 시약을 세척하고 TMB 기질을 각 웰에 첨가하였다. 생성된 효소 반응은 산 정지 용액이 첨가될 때 노란색으로 변하는 파란색 생성물을 생성한다. 각 웰에서 측정된 색상의 강도는 초기 단계에서 결합된 rhIL-12 또는 DF-hIL-12-Fc si의 양에 정비례한다. 데이터 수집 소프트웨어인 소프트맥스 프로 엔터프라이즈(SoftMax Pro Enterprise) 버전 4.6이 포함된 스펙트라맥스 마이크로플레이트 판독기에서 540 nm를 기준으로 450 nm에서 플레이트를 판독했다. 데이터를 텍스트 파일로 변환하고 왓슨(Watson) LIMS v.7.2.0.02에서 가져오기/처리하였다. 가중 인자가 1인 로지스틱(자동 추정) 곡선 피팅을 사용하여 회귀를 수행했다.

[0529] 원숭이-흡착 염소 항-인간 IgG로 처리되지 않은 MSD 미세역가 플레이트를 코팅하고 실온에서 인큐베이션하는 것을 포함하여, DF-hIL-12-Fc si를 검출하기 위해 면역검정(중규모 발견(MSD) - ELISA 유사 면역검정)도 사용되었다. 플레이트를 세척하고, 차단하고, 세척하고, 테스트 샘플과 함께 표준 곡선 및 DF-hIL-12-Fc si 참조 표준으로 스파이킹된 품질 제어 샘플과 함께 인큐베이션했다. 이 인큐베이션 후, 플레이트를 세척하고 비오틴 항-인간 IL-12/IL-23 p40을 1차 검출 항체로서 플레이트에 첨가하였다. 또 다른 세척 단계 후, 스트렙타비딘-접합된 설포-태그를 2차 검출 항체로 첨가했다. 플레이트를 마지막으로 세척하고 MSD 판독 완충액(Read Buffer) T를 플레이트에 첨가하고 MSD 섹터 이미저(Sector Imager) S600을 사용하여 플레이트를 판독했다. 원시 MSD 데이터를 텍스트 파일로 내보낸 다음 엔비고(Envigo)에서 맞춤 설계된 프로그래밍된 엑셀 스프레드시트를 사용하여 왓슨 LIMS 호환 파일로 변환했다. 데이터를 가져오고 왓슨 LIMS 소프트웨어 v.7.2.0.02에서 회귀했다.

[0530] 사이노몰구스 원숭이 혈장에서 NHP 호-염증성 바이오마커의 상대적 정량적 측정을 위해 중간 규모 발견 방법을 수행하였다. 방법은 사이노몰구스 원숭이 K2 EDTA 혈장(원숭이 혈장으로 지칭)에서 호-염증성 패널 1 바이오마커: IFNɣ, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, 및 IL-10의 상대적 정량적 측정을 위해 샌드위치 면역검정절차를 사용했다. 이 방법은 V-PLEX 및 V-PLEX Plus에 대한 MSD 비인간 영장류(NHP) 키트, 카탈로그 번호 K15056D-1, K15056D-2, K15056D-4, K15056D-6, K15056G-1, K15056G-2, K15056G-4, K15056G-6를 기반으로 한다. 이 방법은 사이노몰구스 원숭이와 반응하는 인간 포획 및 검출 항체를 사용한다. 이 키트는 96-웰 다중-스팟 플레이트의

각 웰에서 독립적인 웰-정의된 스팟에 포획 항체로 미리 코팅된 플레이트를 제공한다. 플레이트를 원숭이 혈장 샘플과 함께 인큐베이션하고, 세척한 다음, 전기화학발광(ECL) 표지(MSD SULFO-TAG)와 접합된 검출 항체(각 분석물에 대해 특이적인)와 함께 인큐베이션했다. 샘플의 분석물은 작업 전극 표면에 고정된 항체를 포획하기 위해 결합한다; 결합된 분석물에 의한 검출 항체의 모집은 샌드위치를 완성한다. 플레이트를 세척하고 MSD 판독 완충액를 첨가하여 전기화학발광(ECL)에 적합한 화학적 환경을 생성했다. 플레이트를 MSD 섹터 이미저 600(SI600) 기기에 로드하여 플레이트 전극에 전압을 가하여 포획된 표지가 빛을 방출하도록 했다. 기기는 방출된 빛의 강도를 상대 광도 단위(RLU)로 측정하여 샘플의 분석물에 대한 상대적 정량적 측정을 제공한다. 원시 RLU 데이터를 텍스트 파일로 내보낸 다음 엔비고(Envigo)에서 맞춤 설계된 프로그래밍된 엑셀 스프레드시트를 사용하여 왓슨 LIMS 호환 파일로 변환했다. 데이터를 가져오고 왓슨 LIMS 소프트웨어 v.7.2.0.02에서 회귀했다.

[0531] **도 11**은 IV 투여 후 시간 경과에 따른 DF-hIL-12-Fc si 및 재조합 인간 IL-12의 상대 혈장 농도를 나타낸다. 데이터는 예상대로 DF-hIL-12-Fc si 및 rhIL-12의 농도가 시간이 지남에 따라 감소했음을 나타낸다. 그러나, DF-hIL-12-Fc si는 시간 경과에 따라 rhIL-12에 비해 연장된 반감기와 전반적으로 더 큰 노출을 보여주었다.

[0532] **도 11**은 또한 IV-투여 후 원숭이 혈장에서 IFNγ(PD)의 상대 농도를 나타낸다. 데이터는 IFNγ 생산에 의해 평가된 DF-hIL-12-Fc si 및 rhIL-12의 약력학이 둘 다 IV-투여 후 활성을 입증했음을 나타낸다. 그러나, DF-hIL-12-Fc si는 rhIL-12에 비해 더 높은 피크 활성과 더 긴 지속시간을 보여주었다.

[0533] **실시예 6 - 마우스 대리 DF-mIL-12-Fc si의 약리학적 특성화**

[0534] DF-mIL-12-Fc si로 명명된, 반감기가 연장된 뮤린 IL-12 변이체의 혈청 반감기 및 생체내 약력학을 조사하였다.

[0535] 1 μg IL-12에 상응하는 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si를 비-종양 보유 Balb/c 마우스에 정맥내 주사하고 PK/PD 특성을 IL-12와 비교하였다. 미경험 Balb/c(n=6)에 1 μg DF-mIL-12-Fc si 및 IL-12(1 μg IL-12에 해당하는 몰)를 정맥 주사하였다. 혈액은 주사 후 0.017, 0.5, 3, 6, 24, 48, 72, 96, 144 및 219시간에 샘플링되었다. 혈청 내 IL-12 및 IFNγ 수준은 이전에 설명된 바와 같이 ELISA에 의해 분석되었다.

[0536] **도 12a 및 12b**에 나타내고 표 15에서 정량화된 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si는 약 30시간의 연장된 혈청 반감기를 나타내었으며(**도 12b**, DF-mIL-12-Fc si $T_{1/2}$ = 29.85시간), 이는 IL-12보다 5배 더 길다(**도 12a**; IL-12 $T_{1/2}$ = 6.05시간). 연장된 반감기 외에도 DF-mIL-12-Fc si 매개 IFNγ 생산(AUC = 916654)도 또한 IL-12(AUC = 20304)에 비해 연장되었다.

[0537] 다음으로, DF-mIL-12-Fc si를 투여하는 상이한 경로에 대한 PK/PD 특성을 비교하였다. 1 μg IL-12에 해당하는 몰 당량의 DF-mIL-12-Fc si를 비-종양 보유 Balb/c 마우스에 단일 용량으로 정맥내, 복강내 또는 피하 투여로 주사하고 설명된 대로 PK/PD 특성을 평가하였다.

[0538] **도 12c 내지 12e**에 나타내고 표 16에서 정량화된 바와 같이, 정맥내(**도 12c**), 복강내(**도 12d**), 또는 피하(**도 12e**) 투여는 모두 상이한 투여 경로 전반에 걸쳐 필적할만한 DF-mIL-12-Fc si-매개 IFNγ 생산을 초래하였다. 특히, 피하 투여는 더 낮은 IL-12 $C_{max}$를 초래하였다. 따라서, DF-mIL-12-Fc si 투여의 약동학적 특성(예를 들어, IL-12 농도)은 투여 경로에 따라 달라지는 반면, 약력학적 특성(IFNγ 생성)은 장기간 지속되고 다른 경로에 걸쳐 비교적 유사하게 유지되었다.

*표 15*

[0539] DF-mIL-12-Fc si 및 rmIL-12의 약리학적 특성

| | IL-12 | | | | | IFNγ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $T_{1/2}$ | 기간 | $T_{max}$ | $C_{max}$ | AUC | AUC |
| rmIL-12 | 6.05 | 9.15 | 0.13 | 358.65 | 999.81 | 20304 |
| DF-mIL-12-Fc | 29.85 | 6.92 | 0.19 | 258.20 | 5636.49 | 916654 |

*표 16*

IV, IP 및 SC를 통한 DF-mIL-12-Fc si의 약리학적 특성

[0540]

| | $T_{1/2}$ | 기간 | $T_{max}$ | $C_{max}$ | AUC |
|---|---|---|---|---|---|
| **정맥내** | 31.5 | 6.4 | 0.2 | 257.2 | 5985.6 |
| **복강내** | 34.70 | 5.19 | N/A | 75.09 | 3964.21 |
| **피하** | 37.5 | 4.1 | 36.0 | 23.1 | 1938.1 |

[0541] **실시예 7 - B16F10 마우스 모델에서 DF-mIL-12-Fc si 및 PD-1 차단의 조합**

[0542] 항-종양 면역 반응이 확립된 B16F10 종양에서 증폭될 수 있는지 여부를 분석하기 위해 DF-mIL-12-Fc si 및 PD-1 차단의 조합 요법을 수행하였다.

[0543] C57BL/6 마우스에 $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 마우스 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 8일째에, 마우스를 무작위화하였다(군당 n=10). 평균 종양 부피가 약 245 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스는 0.5 μg 이소타입 대조군, 0.5 μg DF-mIL-12-Fc si, 200 μg 항-PD-1 클론 RMP1-14 또는 조합된 DF-mIL-12-Fc si/항-PD-1로 복강 내 처리되었다. 동물에게 DF-mIL-12-Fc si를 주 1회 주사하고 항-PD-1을 주 2회 주사하였다. 60일 동안 종양 성장을 평가하고 생존 및 체중을 모니터링했다.

[0544] **도 13a 내지 13c**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si 단독의 투여는 종양 퇴행을 지연시키고(**도 13a**) PD-1 단독의 투여는 종양 성장에 대한 최소한의 효과를 나타내었지만(**도 13b**), DF-mIL-12-Fc si 및 PD-1 차단의 조합은 종양 성장을 추가로 지연시켰고(**도 13c**), 이는 항-PD-1 치료가 DF-mIL-12-Fc si 치료에 대한 항-종양 반응을 추가로 증폭시킴을 시사한다.

[0545] **도 14a** 및 **14b**에 나타낸 바와 같이, 15일의 이소타입 및 17.5일의 200 μg 항-PD-1 처리 마우스와 비교하여(**도 14a**), PD-1 차단과 조합된 DF-mIL-12-Fc si 요법의 전체 생존은 연장되어 29일(DF-mIL-12-Fc si 단일요법) 및 36일(조합)의 중앙 생존을 나타냈다. 특히, 높은 반응률에도 불구하고, DF-mIL-12-Fc si의 요법 및 조합 요법은 B16F10 종양-보유 마우스에 의해 내약성이 좋은 것으로 나타났다(**도 14b**).

[0546] 따라서, DF-mIL-12-Fc si 및 PD-1 차단의 조합 요법은 단독 요법과 비교하여 개선된 효능을 입증하였다.

[0547] **실시예 8 - B16F10 마우스 모델에서 DF-mIL-12-Fc si 및 mcFAE-C26.99 TriNKET와의 조합**

[0548] 항-종양 면역 반응이 확립된 B16F10 종양에서 증폭될 수 있는지 여부를 분석하기 위해 DF-mIL-12-Fc si 및 mcFAE-C26.99 TriNKET의 조합 요법을 수행하였다.

[0549] C57BL/6 마우스에 $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 마우스 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 7일째에 마우스를 무작위화하였다(군당 n=10). 종양 평균이 200 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스는 150 μg 이소타입 대조군 또는 0.5 μg DF-mIL-12-Fc si, 150 μg TriNKET 또는 DF-mIL-12-Fc si/TriNKET 조합으로 복강 내 처리되었다. 60일 동안 종양 성장을 평가하고 생존 및 체중을 모니터링했다.

[0550] **도 15a**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si를 사용한 단일요법은 종양 성장을 감소시켰다. 200 $mm^3$의 시작 종양 부피에서 단일 작용제로서 mcFAE-C26.99 TriNKET을 사용한 치료는 지연된 종양 진행을 초래하지 않았다(**도 15b**). 대조적으로, DF-mIL-12-Fc si와 mcFAE-C26.99의 조합은 DF-mIL-12-Fc si 단독과 비교하여 항-종양 반응을 추가로 향상시켰고(**도 15c**) 30% 완전 반응자(CR) (n=3)를 생성하였으며, 이는 TriNKET 치료가 DF-mIL-12-Fc si 치료에 대한 항-종양 반응을 추가로 증폭시켰음을 시사한다.

[0551] **도 16a**에 나타낸 바와 같이, 16일의 이소타입 및 17일의 TriNKET 처리된 마우스와 비교하여 DF-mIL-12-Fc si 요법 및 mcFAE-C26.99 TriNKET과의 조합으로 전체 생존 기간이 연장되어 29일(DF-mIL-12-Fc si 단독 요법) 및 60일(TriNKET 조합)의 중앙 생존을 나타냈다. 특히, 높은 반응률에도 불구하고, DF-mIL-12-Fc si의 요법 및 조합 요법은 B16F10 종양-보유 마우스에 의해 내약성이 좋은 것으로 나타났다(**도 16b**).

[0552] 3마리의 완전한 반응자(상기한 실험으로부터의 CR 및 **도 15c**에 제시된 데이터)는 첫 번째 종양 접종 72일 후에 $2x10^6$ B16F10 흑색종 세포로 재투여되었다. 연령-일치된 미경험 C57BL/6 마우스를 대조군으로 사용했다. 초기

DF-mIL-12-Fc si /TriNKET 조합 처리 군의 3마리 중 1마리는 종양이 없는 상태로 유지되었고, 다른 마우스는 95일째에 종양 형성을 보였고 세 번째 마우스의 종양 진행은 연령-일치된 대조군(**도 17**)과 유사했으며, 이는 조합 요법에 따른 면역학적 기억의 형성을 시사한다.

[0553] 따라서, DF-mIL-12-Fc si 및 TriNKETs의 조합 요법은 마우스 집단에서 완전하고 지속적인 반응을 나타내는 것을 포함하여 단독 요법과 비교하여 개선된 효능을 입증했다.

[0554] **실시예 9 - DF-mIL-12-Fc si를 사용한 처리는 CT26 종양 모델에서 완전한 회복을 촉진한다**

[0555] 이 실시예는 DF-mIL-12-Fc si를 사용한 처리가 CT26 종양을 보유 마우스에서 회복을 촉진한다는 것을 보여준다.

[0556] 간략하게, $10^6$개의 CT26-Tyrp1 결장 암종 세포를 Balb/c 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 14일째에 종양 부피가 270 $mm^3$에 도달했을 때 마우스를 다른 처리 군으로 무작위 배정하고 1 μg rmIL-12의 몰 당량 용량으로 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군를 주 1회 복강내 주사하였다. 종양 성장을 60일 동안 평가하였다. 완전한 반응자는 첫 번째 종양 접종 72일 후 $10^6$개의 CT26 세포로 재투여되었다. 연령-일치 미경험 Balb/C 마우스를 대조군으로 사용했다.

[0557] **도 18a**는 CT26 종양 세포를 접종하고 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2a 이소타입의 단일 용량을 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 18b**는 CT26 종양 세포를 접종하고 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2a 이소타입을 매주 투여한 마우스 개체의 체중을 보여주는 그래프이다. **도 18c**는 CT26 종양 세포의 접종으로 재투여된 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

[0558] **도 18a 내지 18b**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si의 투여는 mIgG2a 이소타입과 비교하여 처리 동물의 체중에 영향을 미치는 관찰가능한 독성이 없는 강력한 종양 퇴행을 초래하였다. **도 18c**에 나타낸 바와 같이, 초기 DF-mIL-12-Fc si로 처리된 마우스는 종양이 없는 상태로 유지되어 DF-mIL-12-Fc si 처리로 면역학적 기억이 형성되었음을 시사한다.

[0559] **실시예 10 - CT26 종양 모델에서 복강내 또는 피하로 전달된 DF mIL-12-Fc si는 종양 부피를 감소시키는 데 효과적이다**

[0560] 이 실시예는 DF-mIL-12-Fc si의 복강내 또는 피하 투여가 CT26 종양을 보유하는 마우스에서 100% 완전한 회복을 보장한다는 것을 보여준다.

[0561] 간략하게, $10^6$개의 CT26-Tyrp1 결장암 세포를 Balb/c 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 14일째에, 종양 부피가 270 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스를 다른 처리 군으로 무작위화하고 1 μg의 IL-12의 몰 당량 용량으로 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 주 1회 복강내, 또는 1 μg의 IL-12의 몰 당량 용량으로 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 주 1회 피하 주사하였다. 60일 이상 동안 종양 성장을 평가하였다.

[0562] **도 19a**는 CT26 종양 세포를 접종하고 복강 내로 전달되는 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 매주 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 19b**는 CT26 종양 세포를 접종하고 피하로 전달된 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 매주 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

[0563] **도 19a 내지 19b**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si의 복강내 또는 피하 전달은 CT26 종양 부피를 감소시키는 데 효과적이었다.

[0564] **실시예 11 - DF-mIL-12-Fc si의 단일 용량 투여는 B16F10 마우스 모델에서 종양 부피를 감소시키는 데 효과적이다**

[0565] 이 실시예는 DF-mI12-Fc si의 단일 용량이 B16F10 흑색종 종양을 보유하는 마우스에서 종양 부피를 감소시키는 데 효과적임을 보여준다.

[0566] 간단히 말해서, C57BL/6 마우스에 $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 마우스 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 7일째에 마우스를 무작위화하였다. 종양 평균이 200 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스는 단일 용량의 이소타입 대조군 또는 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si로 복강내 처리를 받았다. 종양 성장을 50일 동안 평가하였다.

[0567] **도 20**에 나타낸 바와 같이, μg의 DF-mIL-12-Fc si의 단일 투여는 B16F10 종양-보유 마우스에서 종양 부피를 감소시키는 데 효과적이다.

[0568] **실시예 12 - 복강내 또는 피하로 전달된 DF-mIL-12-Fc si는 B16F10 마우스 모델에서 종양 부피를 감소시키는 데 효과적이다**

[0569] 이 실시예는 DF-mIL-12-Fc si의 복강내 또는 피하 투여가 B16F10 흑색종 종양을 보유하는 마우스에서 100% 완전한 회복을 유도함을 보여준다.

[0570] 간략하게, $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 C57BL/6 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 7일째에, 마우스를 무작위화하였다. 종양 평균이 200 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스에 1 μg IL-12의 몰 당량 용량에서 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 주 1회 복강 내 주사하거나 1 μg IL-12의 몰 당량 용량에서 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 주 1회 피하 주사하였다. 종양 성장을 40일 동안 평가하였다.

[0571] **도 21a 내지 21b**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si의 복강내 또는 피하 전달은 이소타입 대조군과 비교하여 B16F10 종양 부피를 감소시키는 데 효과적이었다.

[0572] **실시예 13 - DF-mIL-12-Fc si는 단일 용량으로 효과적이다.**

[0573] 이 실시예는 DF-mIL-12-Fc si가 단일 용량으로 투여될 때 CT26 종양 부피를 감소시키는 데 효과적이며 반복 투여를 통해 투여될 때 훨씬 더 효과적임을 보여준다.

[0574] 간략하게, $10^6$개의 CT26-Tyrp1 결장암 세포를 Balb/c 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양 접종 후 14일째에 종양 부피가 270$mm^3$에 도달했을 때 마우스를 다른 처리 군(군당 n = 10)으로 무작위화하고 0.1 μg IL-12의 몰 당량 용량에서 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 단일 용량으로 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 복강내 주사하였다. 대안적으로, 마우스에 1 μg IL-12의 몰 당량 용량에서 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 1 μg의 mIgG2a 이소타입 대조군을 주 1회 복강내 주사하였다. 60일 이상 동안 종양 성장을 평가하였다.

[0575] **도 22a**는 CT26 종양 세포를 접종하고 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2a 이소타입의 단일 용량을 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 22b**는 CT26 종양 세포를 접종하고 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si 또는 mIgG2a 이소타입을 매주 투여한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

[0576] **도 18a** 및 **도 22a**에 나타낸 바와 같이, 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si의 단일 투여는 mIgG2a 이소타입과 비교하여 종양-보유 마우스의 강력한 70% 완전한 회복을 초래하였다. 그러나, **도 2c** 및 **도 22b**에 나타낸 바와 같이, 1 μg의 DF-mIL-12-Fc si의 반복적인 매주 투여는 mIgG2a 이소형과 비교하여 종양-보유 마우스의 100% 완전한 회복을 보장하였다. **도 18b**에 나타낸 바와 같이, 체중으로 평가할 때 DF-mIL-12-Fc si의 반복 투여조차도 독성이 관찰되지 않고 내약성이 우수하였다.

[0577] 추가로, 완전 반응자(CR)를 $5\times10^5$ CT26-Tyrp1 결장 암종 세포로 반대쪽 옆구리에 재투여하고 종양 진행을 동일한 종양 용량으로 투여된 미경험 마우스와 비교하였다. **도 18c**에 나타낸 바와 같이, 미경험 마우스에서 종양이 성장한 반면, 완전한 반응자의 100%는 재투여 후 종양이 없었다. 따라서, DF-mIL-12-Fc si의 단일 투여는 마우스 집단에서 완전하고 지속적인 반응을 입증하였다.

[0578] **실시예 14 - 단일 피하 용량의 DF-hIL-12-Fc si로 처리된 사이노몰구스 원숭이의 약동학**

[0579] 약동학은 사이노몰구스 원숭이에서 면역검정-메조 스케일 발견(Meso Scale Discovery, MSD) 면역검정 방법과 같은 ELISA를 사용하여 1 μg/kg(**도 25a**), 2 μg/kg(**도 25b**), 또는 4 μg/kg(**도 25c**)에서 DF-hIL-12-Fc si의 피하 주사 후 결정되었다. 간단히 말해서, 처리되지 않은 MSD 미세역가 플레이트를 원숭이-흡착 염소 항-인간 IgG로 코팅하고 실온에서 인큐베이션하였다. 코팅 및 인큐베이션 후, 플레이트를 세척, 차단, 세척하고 테스트 샘플과 함께 DF-hIL-12-Fc si 참조 표준으로 스파이킹된 표준 곡선 및 품질 제어 샘플과 함께 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척하고 비오틴 항-인간 IL-12/IL-23 p40을 1차 검출 항체로서 플레이트에 첨가하였다. 또 다른 세척 단계 후, 스트렙타비딘-접합된 설포-태그를 2차 검출 항체로 첨가했다. 플레이트에 MSD 판독 완충액 T를 첨가하기 전에 플레이트를 마지막으로 세척하였다. 플레이트는 MSD 섹터 이미저 S6000을 사용하여 판독되었다.

[0580] **도 25a 내지 25c**는 DF-hIL-12-Fc si의 1 μg/kg(**도 25a**), 2 μg/kg(**도 25b**) 또는 4 μg/kg(**도 25c**)의 단일 피하 용량으로 처리된 사이노몰구스 원숭이의 약동학을 보여주는 선 그래프이다.

[0581] 데이터는 DF-hIL-12-Fc si 및 rhIL-12의 농도가 테스트된 모든 용량에서 유사한 약동학적 프로파일과 함께 예상대로 시간이 지남에 따라 감소했음을 나타낸다.

[0582] **실시예 15 - 단일 피하 용량의 DF-hIL-12-Fc si로 처리된 사이노몰구스 원숭이에서의 사이토카인 방출**

[0583] 1 μg/kg(**도 26a** 및 **26b**), 2 μg/kg(**도 26c** 및 **26d**), 또는 4 μg/kg(**도 26e** 및 **26f**)에서 DF-hIL-12-Fc si의 피하 주사 후 사이토카인의 정량적 측정은 사이노몰구스 원숭이에서 MSD 면역검정 키트를 사용하여 결정하였다. 이 방법은 사이노몰구스 원숭이 K2 EDTA 혈장(원숭이 혈장이라고 지칭)에서 호-염증성 패널 1 바이오마커: IFNγ, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 및 IL-10의 상대적 정량적 측정을 위해 샌드위치 면역검정 키트(호-염증성 패널 1 바이오마커 및 V-PLEX + 케모카인 패널 1 NHP 키트)를 사용했다. 이 방법은 V-PLEX 및 V-PLEX Plus용, 카탈로그 번호 K15056D-1, K15056D-2, K15056D-4, K15056D-6, K15056G-1, K15056G-2, K15056G-4, K15056G-6에 대해 MSD 비-인간 영장류(NHP) 키트를 기반으로 한다. 이 방법은 사이노몰구스 원숭이와 반응하는 인간 포획 및 검출 항체를 사용한다. 이 키트는 96-웰 다중스팟 플레이트의 각 웰 내 웰-정의된 독립적인 스팟에 포획 항체로 사전 코팅된 플레이트를 제공한다. 플레이트를 원숭이 혈장 샘플과 함께 인큐베이션하고, 세척한 다음, 전기화학발광(ECL) 표지(MSD SULFO-TAG)와 접합된 검출 항체(각 분석물에 대해 특이적인)와 함께 인큐베이션했다. 샘플의 분석물은 작업 전극 표면 상에 고정된 항체를 포획하기 위해 결합한다; 결합된 분석물에 의한 검출 항체의 모집은 샌드위치를 완성한다. 플레이트를 세척하고 MSD 판독 완충액을 첨가하여 전기화학발광(ECL)에 적합한 화학적 환경을 생성했다. 플레이트를 MSD 섹터 이미저 600(SI600) 기기에 로딩하여 플레이트 전극에 전압을 가하여 포획된 표지가 빛을 방출하도록 했다. 기기는 방출된 빛의 강도를 상대 광도 단위(RLU)로 측정하여 샘플의 분석물에 대한 상대적 정량적 측정을 제공한다. 원시 RLU 데이터를 텍스트 파일로 내보낸 다음 에비고에서 맞춤 설계된 프로그래밍된 엑셀 스프레드시트를 사용하여 왓슨 LIMS 호환 파일로 변환했다. 이후 데이터를 가져와서 왓슨 LIMS 소프트웨어 v.7.2.0.02로 회귀시켰다.

[0584] **도 26a 내지 26f**는 1 μg/kg(**29a** 및 **29b**), 2 μg/kg(**도 26c** 및 **26d**), 또는 4 μg/kg(**도 26e** 및 **26f**)의 DF-hIL-12-Fc si의 단일 피하 용량으로 처리된 사이노몰구스 원숭이에서 IFNγ(**도 26a, 26c**, 및 **26e**) 및 IP10/CXCL10(**도 26b, 26d** 및 **26f**)의 농도를 나타내는 선 그래프이다.

[0585] **도 26a**에 나타낸 바와 같이, 1 μg/kg의 DF-hIL-12-Fc si의 단일 피하 용량은 IFNγ의 검출가능한 수준을 초래하지 않았다. 2 μg/kg 및 4 μg/kg에서 DF-hIL-12-Fc si의 피하 투여량은 일부 동물에서 IFNγ 수준의 증가를 초래했으며 이는 투여 후 4일째에 피크에 달했다(**도 26c** 및 **26e**). 1 μg/kg, 2 μg/kg 및 4 μg/kg에서 DF-hIL-12-Fc si의 피하 용량은 모두 IP10/CXCL10을 증가시켰으며, 투여 후 4일째에 피크에 달했다(**도 26b, 26d, 26f**).

[0586] **실시예 16 - 4T1 동소 마우스 모델에서 방사선 또는 화학요법을 사용한 DF-mIL-12-Fc si 조합 요법**

[0587] DF-mIL-12-Fc si의 투여에 의해 유도된 항-종양 활성이 증폭될 수 있는지 여부를 나타내기 위해, 방사선 또는 화학요법을 사용한 조합 연구가 수행되었다. 간단히 말해서, Balb/c 마우스에 5 × $10^5$ 4T1-luc 종양 세포가 있는 유방 지방 패드에 동소적으로 주사되었다. 종양 접종 후 14일째에, 마우스를 무작위화했다(군당 n = 10). 마우스를 이소타입, DF-mIL-12-Fc si(둘 다 1 μg IL-12에 몰 당량)피하 처리하거나, 5 mg/kg Doxil®(화학요법)로 정맥내로, 단독 요법으로 10 Gy를 조사하거나 또는 DF-mIL-12-Fc si와 Doxil® 또는 방사선과 함께 조합하여 사용하였다. 시간 경과에 따라 종양 성장을 평가하였다. **도 27**은 유방암 세포를 접종하고 이소타입 대조군, DF-mIL-12-Fc si, Doxil(화학요법)을 매주 투여하거나 10 Gy를 단일요법 또는 DF-mIL-12-Fc si 및 Doxil® 또는 방사선과 함께 조합하여 조사한 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. 그래프는 종양 성장 ± 표준 오차 평균의 군 평균을 보여준다.

[0588] **도 27**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si를 사용한 단일 요법이 4T1 종양-보유 마우스에서 그 자체로 효과적이기는 했지만, 조합 요법은 마우스의 10-30%에서 완전한 종양 퇴행으로 이어지는 항-종양 면역 반응을 증폭시켰다.

[0589] **실시예 17 - 대형 PD-1 차단-내성 CT26 결장암종 종양에 대한 DF-mIL-12-Fc si 매개 항-종양 효능**

[0590] 이 실시예는 DF-mIL-12-Fc si가 PD-1 차단-내성 CT26-Tyrp1 종양에 대해 강력한 항-종양 반응을 유도하는지 여

부를 분석한다. 간단히 말해서, Balb/c 마우스에 0.5 × $10^6$ CT26-Tyrp1 종양 세포를 주사하였다. 접종 후, 평균 종양 부피가 약 120 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스를 9일에 무작위화하였다. 마우스를 200 μg 이소타입 또는 항-PD-1 항체(주 2회)로 처리하였다. **도 28a**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 이소타입 대조군 또는 항-PD-1 항체로 처리(격주)한 Balb/c 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. 17일에 항-PD-1(평균 종양 부피 약 800 $mm^3$)으로 이전에 처리한 군을 두 개의 처리 군으로 세분했다. 군 1은 주 2회 PD-1 차단 치료를 계속 받았고, 군 2는 DF-mIL-12-Fc si(주 1 μg)와 함께 PD-1 차단(주 2회)을 받았다. **도 28b**는 DF-mIL-12-Fc si 1 μg을 사용한 매주 처리와 함께 항-PD-1 항체로 처리된(격주) 이전에 항-PD-1 항체 처리된 Balb/c 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

[0591] **도 28a**에 나타낸 바와 같이, 항-PD-1 단일요법은 종양 진행을 제어하는 데 실패하였다. 그러나, **도 28b**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si의 첨가는 효과적인 종양 퇴행을 초래하였다.

[0592] **실시예 18 - 대형 CT26 결장암종 종양에 대한 DF-mIL-12-Fc si의 국소 처리는 압스코팔 항-종양 반응을 유도한다**

[0593] 이 실시예는 DF-mIL-12-Fc si 처리가 압스코팔 치료 효과를 유도할 수 있는지 여부를 보여준다. 간단히 말해서, Balb/c는 왼쪽(0.8 × $10^6$ 종양 세포) 및 오른쪽(0.4 × $10^6$ 종양 세포) 옆구리 모두에 CT26-Tyrp1 결장 암종 세포가 피하 이식되었다. 종양 접종 후 13일에, 좌측 종양에 0.1 μg 이소타입 대조군 또는 0.1 μg DF-mIL-12-Fc si를 2-3주 동안 매주 1회 주사하였다. **도 29A**는 CT26-Tyrp1 종양 세포로 접종되고 이소타입 대조군 또는 DF-mIL-12-Fc si로 1회(매주) 처리된 Balb/c 마우스에서 처리된(Tr) 종양의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. 오른쪽 종양은 비처리로 남겨졌다(NT).

[0594] **도 29B**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종한 Balb/c 마우스에서 비처리(NT) 종양의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다.

[0595] **도 29A 내지 29B**에 나타낸 바와 같이, 대조군 이소타입 처리된 종양은 오른쪽 및 왼쪽 부위 모두에서 점진적으로 성장했다. **도 29A 내지 29B**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si는 국소 주사 부위(**도 29A**) 및 원거리의 비처리 종양(**도 29B**)에서 효과적인 항-종양 반응을 유발하여 압스코팔 치료 효과를 나타냈다.

[0596] **실시예 19 - 대형 CT26 결장암종 종양에 대한 DF-mIL-12-Fc si 매개된 항-종양 효능**

[0597] 이 실시예는 돌연변이 L234A, L235A, 및 P329G를 갖는 뮤린 IgG2a Fc 도메인 폴리펩티드의 N-말단에 융합된 야생형 뮤린 IL-12 p40 및 p35 서브유닛을 포함하는 DF-mIL-12-Fc si가(실시예 2에서 논의) 더 큰 종양 부피에 대해 효과적임을 보여준다.

[0598] 대형 CT26 결장암종 종양에 대한 DF-mIL-12-Fc si-매개된 항-종양 효능을 테스트하였다. 간단히 말해서, Balb/c 마우스에 $10^6$개의 CT26-Tyrp1 결장암 세포를 피하 주사하였다. 종양 접종 후 18일에, 종양 부피가 800 $mm^3$에 도달했을 때, 마우스를 다른 처리 군(군당 n=10)으로 무작위화하고 DF-mIL-12-Fc si를 1 μg 또는 2 μg IL-12의 몰 당량으로, 또는 mIgG2a 이소타입의 몰 당량으로 1회 또는 주 1회 처리하였다.

[0599] 종양 성장을 65일 동안 평가하였다. **도 23a**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 2 μg mIgG2a 이소타입 대조군 또는 1 μg DF-mIL-12-Fc si로 1회(매주) 처리한 Balb/c 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 23b**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 2 μg mIgG2a 이소타입 대조군 또는 2 μg DF-mIL-12-Fc si로 1회(매주) 처리한 Balb/c 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 30a**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 2 μg mIgG2a 이소타입 대조군 또는 2 μg DF-mIL-12-Fc si로 1회 처리한 Balb/c 마우스의 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 30b**는 CT26-Tyrp1 종양 세포를 접종하고 2 μg mIgG2a 이소타입 대조군, 1 μg DF-mIL-12-Fc si(매주 투여), 2 μg DF-mIL-12-Fc si(매주 투여) 또는 2 μg DF-mIL-12-Fc si(1회)로 처리한 Balb/c 마우스의 평균 종양 성장 곡선을 보여주는 그래프이다. **도 23a, 23b** 및 **30a**는 마우스 개체의 종양 성장 곡선을 보여준다. **도 30b**는 종양 평균 ± 표준 오차 평균을 나타낸다.

[0600] **도 23a, 23b** 및 **30b**에 나타낸 바와 같이, DF-mIL-12-Fc si의 매주 용량(1 μg 또는 2 μg)은 종양 진행을 제어하는 데 효율적이었고 마우스의 100%가 DF-mIL-12-Fc si 처리에 반응하였다. 또한, **도 30a**에 나타낸 바와 같이, 2 μg DF-mIL-12-Fc si를 사용한 단일 처리는 100% 반응률을 산출하는 종양 퇴행을 나타내었다. 이 실시예에 기술된 데이터 및 수치는 DF-mIL-12-Fc si가 단일 용량으로 투여될 때 더 큰 CT26 종양 부피를 감소시키는 데 효

과적일 뿐만 아니라 CT26 종양 부피를 감소시키는 데에도 효과적임을 보여준다.

[0601] **실시예 20 - B16F10 흑색종에 대한 DF-mIL-12-Fc si 처리는 혈청 및 종양에서 사이토카인 및 케모카인 생성을 유도한다**

[0602] 이 실시예는 DF-mIL-12-Fc si 처리가 B16F10 종양을 보유하는 C57BL/6 마우스의 혈액 및 종양에서 IFNɣ, CXCL9 및 CXCL10의 상승된 수준을 초래한다는 것을 보여준다. 간략하게, C57BL/6 마우스에 $10^6$개의 B16F10 흑색종 세포를 피하 주사하였다. 종양 접종 후 7일에(평균 종양 부피가 150 $mm^3$에 도달했을 때), 마우스를 무작위화했다(군당 n = 8). 마우스를 1 μg IL-12의 등몰량으로 이소타입 대조군, IL-12 또는 DF-mIL-12-Fc로 복강내 처리하였다.

[0603] 처리 후 72시간 후, 혈청 및 종양 용해물을 제조하고 멀티플렉스 기술을 사용하여 IFNɣ(**도 24a**), CXCL9(**도 24b**) 및 CXCL10(**도 24c**) 발현에 대해 분석하였다. **도 31a-c**는 마우스에서 평균 사이토카인/케모카인 수준을 보여준다.

[0604] **도 24a 내지 24c**에 나타낸 바와 같이, 0.5 μg의 DF-mIL-12-Fc si의 단일 투여는 혈청(좌측 패널) 및 종양 내(오른쪽 패널)에서 IFNɣ(**도 24a**), CXCL9(**도 24b**) 및 CXCL10(**도 24c**)의 증가된 발현을 초래한 반면, IL-12 치료는 효과가 거의 또는 전혀 없었다.

[0605] **실시예 21 - LALAPA 및 LALAPG 돌연변이를 갖는 DF hIL-12-Fc si는 유사한 IFNɣ-자극 활성 및 폐지된 FcɣR 결합을 갖는다**

[0606] 이 실시예는 LALAPA(L234A, L235A, 및 P329A) 돌연변이, 또는 LALAPG(L234A, L235A, 및 P329G) 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc를 갖는 DF hIL-12-Fc si의 IFNɣ-자극 및 FcɣR-결합 활성을 나타낸다. 간단히 말해서, 인간 PBMC를 5 μg/ml 파이토헤마글루티닌(PHA) 및 LALAPA 또는 LALAPG 돌연변이를 갖는 DF hIL-12-Fc-si의 용량-적정으로 2일 동안 배양했다. 2일 자극 후, 상청액을 수확하고 IFNɣ 함량을 ELISA로 측정했다. FcɣR-결합 활성을 결정하기 위해, 고친화성 FcɣR CD32 및 CD64를 발현하는 THP-1 세포에 결합된 형광단-접합 hIgG1 이소타입 항체(83 nM)를 유세포 분석에 의해 검출하였다.

[0607] **도 31a**에 나타낸 바와 같이, hIL-12-Fc-LALAPA 및 hIL-12-Fc-LALAPG는 PHA 단독으로 생성된 양보다 훨씬 높은 PHA와 동시에 PBMC로부터 IFNɣ 생성을 자극하는 유사한 능력을 갖는다.

[0608] **도 31b**에 나타낸 바와 같이, 표지된 hIgG1 이소타입 항체와의 혼합물에 16배 몰 과량의 hIL-12-Fc-wt(1.3 μM)를 동시에 포함하면 결합 신호가 실질적으로 감소했으며, 이는 아마도 CD32 및 CD64에 대한 IgG1 결합에 대한 경쟁으로 인한 것 같다. 대조적으로, 동일한 농도에서 hIL-12-Fc-LALAPA 또는 hIL-12-Fc-LALAPG와의 인큐베이션은 어느 것도 검출가능한 IgG1 이소타입 결합을 초래하지 않았으며, 이는 LALAPA 및 LALAPG 돌연변이에 기인하는 두 단백질에 대한 FcɣR 결합이 폐지되었음을 시사한다.

[0609] **실시예 22: DF hIL12-Fc si에 대한 제조 공정 및 공정 제어**

[0610] DF hIL12-Fc si는 현탁 배양물에서 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포에서 발현된다. 마스터 세포 은행(Master Cell Bank, MCB)로부터의 세포는 동물 성분이 없는 화학적으로 정의된 배지가 포함된 진탕 플라스크를 접종하는 데 사용된다. 그런 다음 세포는 생산 생물반응기의 접종을 가능하게 하기 위해 세포 수를 확장하기 위해 점진적으로 더 큰 부피의 배양물을 접종하는 데 사용된다.

[0611] 생산 생물반응기는 DF hIL12-Fc si 단백질의 발현을 증가시키기 위해 유가식으로 작동된다. 약 14일 후, 초기 정제 전에 세포 및 세포 파편을 제거하기 위해 심층 여과에 의해 배양물을 수확한다. DF hIL12-Fc si는 단백질 A 포획 크로마토그래피, 혼합 모드 크로마토그래피 및 양이온 교환 크로마토그래피(CEX)를 포함하는 일련의 크로마토그래피 및 여과 단계를 사용하여 CHO 수확 배지로부터 정제된다.

[0612] 2개의 전용 직교 바이러스 불활성화 및 제거 단계가 포함된다 - 낮은 pH 불활성화 및 나노여과. 바이러스 불활성화 단계는 pH를 약 3.65로 조정하기 위해 여과된 DF hIL12-Fc si 용액에 아세테이트를 첨가하고, 적어도 60분 동안 인큐베이션하는 것을 포함하였다.

[0613] 마지막으로, DF hIL12-Fc si를 농축하고 20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨 및 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80의 최종 조성물로 제형화한다. ≤ -65℃에서 보관하기 전에 0.2 μm 막을 통해 폴리카보네이트 병으로 여과한다. 전체 DF hIL12-Fc si 약물 물질 제조 공정의 개략도가 **도 32**에 제공된다.

[0614] *배치 규모 및 정의*

[0615] DF hIL12-Fc si MCB의 단일 바이알은 하나의 생산 생물반응기로 확장되고 각 수확물은 하나의 약물 물질 로트로 정제된다.

[0616] *세포 배양 및 업스트림 제조 공정*

[0617] DF hIL12-Fc si에 대한 업스트림 약물 물질 제조 공정을 **도 33**에 나타내었고 각 단위 작업에 대한 추가 세부 정보가 제공된다.

[0618] *진탕 플라스크 계대*

[0619] 마스터 세포 은행의 바이알을 37℃ 수조에서 해동하고 내용물을 피펫으로 천천히 혼합한 다음 6 mM L-글루타민이 보충된 미리-평형화된 성장 배지(BalanCD CHO 성장 배지 A, Irvine Scientific)를 포함하는 125mL 진탕 플라스크에 첨가한다. 접종 후 세포수를 측정하고, 필요에 따라 세포 밀도를 0.30 × $10^6$ 내지 0.50 × $10^6$ 생존 세포/mL의 목표로 희석한다. 그런 다음 플라스크를 온도 및 %$CO_2$(g)가 제어되는 인큐베이터의 오비탈 진탕기에 놓는다. 세포 밀도 및 생존력은 계대 2 전 3일에 확인한다.

[0620] 계대 2의 경우, 500mL 진탕 플라스크를 6 mM L-글루타민이 보충된 성장 배지로 미리-평형화한다. 그런 다음 플라스크에 계대 1의 세포를 접종하고 온도 및 %$CO_2$(g)가 제어되는 인큐베이터의 오비탈 진탕기에 둔다. 세포 밀도 및 생존력이 측정되고, 일단 정방향 처리 기준이 충족되면 세포를 사용하여 계대 3을 접종한다.

[0621] 계대 3의 경우, 3개의 1000 mL 진탕 플라스크를 6 mM L-글루타민이 보충된 성장 배지로 미리-평형화한다. 그런 다음 플라스크에 계대 2의 세포를 접종한 다음 온도 및 %$CO_2$(g)가 제어되는 인큐베이터의 오비탈 진탕기에 둔다. 세포 밀도 및 생존력이 측정되고, 일단 정방향 처리 기준이 충족되면 세포를 사용하여 계대 4를 접종한다.

[0622] 계대 4의 경우, 4개의 5000 mL 진탕 플라스크를 6 mM L-글루타민이 보충된 성장 배지로 미리-평형화한다. 그런 다음 플라스크에 계대 2의 세포를 접종한 다음 온도 및 %$CO_2$(g)가 제어되는 인큐베이터의 오비탈 진탕기에 둔다. 세포 밀도와 생존력이 측정되고 세포는 정방향 처리 기준이 충족되면 50 L 웨이브 생물반응기를 접종하는 데 사용된다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 17에 요약되어 있다.

*표 17*

[0623] 진탕 플라스크 계대 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 계대 #1:<br>125 mL 진탕 플라스크 | 30 mL 작업 부피; 36.5℃<br>5% $CO_2$(g); 120 rpm | 생존가능한 세포 밀도<br>생존력 |
| 계대 #2:<br>500 mL 진탕 플라스크 | 150 mL 작업 부피; 36.5℃<br>5% $CO_2$(g); 120 rpm | 생존가능한 세포 밀도<br>생존력 |
| 계대 #3:<br>3 × 1000 mL 진탕 플라스크 | 400 mL 작업 부피; 36.5℃<br>5% $CO_2$(g); 120 rpm | 생존가능한 세포 밀도<br>생존력 |
| 계대 #4:<br>4 × 5000 mL 진탕 플라스크 | 1500 mL 작업 부피; 36.5℃<br>5% $CO_2$(g); 120 rpm | 생존가능한 세포 밀도<br>생존력 |

[0624] *웨이브 생물반응기*

[0625] 50 L 웨이브 생물반응기™ 플랫폼(GE Healthcare LifeSciences)을 설정하고 6 mM L-글루타민이 보충된 성장 배지(BalanCD CHO 성장 배지 A, Irvine Scientific)로 접종한다. 배지는 36.5℃ 및 5% $CO_2$(g)에서 사전-조절된 다음 계대 4의 배양물로 접종된다. 생물반응기는 세포 밀도 및 생존력에 대해 매일 샘플링되고 일단 전달 세포 밀도 기준이 달성되면 배양물을 사용하여 200 L 생산 생물반응기를 접종한다. 대사산물 농도(예를 들어, 포도당 및 락테이트) 및 pH도 정보를 위해 매일 모니터링된다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 18에 요약

되어 있다.

표 18

[0626] 웨이브 생물반응기 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 웨이브 생물반응기 | 20 L 작업 부피; 36.5℃;<br>5% $CO_2$(g) | 생존가능한 세포 밀도<br>생존력 |

[0627] *생산 생물반응기*

[0628] 200 L 일회용 생물반응기가 설정되고 6 mM L-글루타민이 보충된 성장 배지로 접종된다. 배지를 37℃에서 미리-평형화한 다음 50 L 웨이브 생물반응기의 배양물로 접종한다. 초기 접종 부피는 약 130 L이고 최종 배양 부피는 약 180 L이다. 용존 산소는 공기 및 산소 보충으로 제어되고 pH는 이산화탄소 가스 및/또는 탄산나트륨 염기의 첨가로 제어된다. 생산 생물반응기는 세포 밀도 및 생존력에 대해 매일 샘플링되며, 일단 생존 세포 밀도가 ≥ 14 x$10^6$개 생존 세포/mL이면 온도 설정점이 37℃에서 33℃로 이동하고 수확 기준이 충족될 때까지 33℃에서 유지된다. 생존율이 ≤85%이거나 배양 14일 중 먼저 도래하는 시점에 배양물을 수확한다. 대사 산물 농도(예를 들어, 포도당 및 락테이트) 및 DF hIL12-Fc 역가(8일부터 시작)를 배양 기간 동안 모니터링한다.

[0629] 배양 3일부터 시작하여, 농축 영양 공급물을 13일까지 매일 첨가한다. 또한, 공급 후 생물반응기에서 글루코스의 최소 농도를 유지하기 위해 필요에 따라 농축된 글루코스 용액을 첨가한다. 3일부터 시작하여, 거품 축적을 최소화하기 위해 매일 생물반응기에 소포제를 첨가한다. 수확일에 생물반응기 배양 샘플을 외래성 제제 테스트를 위해 채취한다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 19에 요약되어 있다.

표 19

[0630] 생산 생물반응기 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 생산 생물반응 | 130 L 초기 작업 부피<br>36.5 ± 0.5℃(온도 이동 전)<br>6.75 내지 7.05 pH(온도 이동 전)<br>33.0 ± 0.5℃(온도 이동 후)<br>6.80 내지 7.20 pH(온도 이동 후) 40% 용존 산소 | 생존가능한 세포 밀도<br>생존력<br>미코플라스마<br>비-숙주 오염<br>qPCR에 의한 마우스 미닛 바이러스<br>시험관내 외래 제제<br>투과 전자 현미경<br>DF hIL12-Fc si 역가 |

[0631] *수확물 정화*

[0632] 생물반응기는 심층 여과에 의해 정화되어 추가 정제 단계를 위한 준비에서 세포 및 세포 파편을 제거한다. 정화를 위해 DOHC 및 XOHC 필터로 구성된 2-단계 일회용 심층 여과 시스템이 사용된다. 여과를 시작하기 전에 생물반응기 온도를 18℃로 조정하고 용존 산소 설정값을 포화도의 70%로 높인다.

[0633] 수확 필터를 주사용수(WFI)로 헹군 다음 완충액으로 평형화한다. 세포 현탁액은 연동 펌프를 사용하여 수확 필터를 통과하고 필터는 생성물을 수집하기 위해 플러시된다. 압력은 ≤ 15 psig에서 모니터링되고 유지된다. 그런 다음 여액을 0.45/0.2 μm 막을 통해 여과하여 멸균 백에 넣는다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 20에 요약되어 있다.

[0634] 정화된 수확물은 즉시 처리되지 않는 한 포획 크로마토그래피 단계 전에 2 내지 8℃에서 보관된다.

표 20

[0635] 수확물 정화 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 정화 | ≤ 25 psig | 단백질 A HPLC 바이오버든에 의한 DF hIL12-Fc si 농도; 내독소 |

[0636] *다운스트림 정제 제조 공정*

[0637] DF hIL12-Fc si에 대한 다운스트림 약물 물질 제조 공정을 **도 32**에 나타내었고 각 단위 작업에 대한 추가 세부 정보는 아래 텍스트에 제공된다. 다운스트림 정제는 3개의 크로마토그래피 단계와 2개의 전용 바이러스 제거 단계, 낮은 pH 비활성화 및 나노여과로 구성된다. 각 공정 중간체에 대해 허용된 유지 시간 및 온도를 설정하기 위해 유지 시간 연구가 수행되었다.

[0638] *단백질 A 포획 크로마토그래피*

[0639] 정화된 수확물은 암스피어(Amsphere) 3 단백질 A(JSR Life Sciences) 수지로 포획되어 공정-관련 불순물(예를 들어, DNA 및 숙주 세포 단백질), 배지 첨가제를 제거하고 후속 정제 전에 부피 감소 단계로 작용한다. 필요에 따라 각 로트에 대해 여러 주기가 수행된다. 각 로드 전에 수지는 먼저 20 mM 트리스, 150 mM NaCl, pH 7.5로 평형화된다. 로딩 후, 컬럼을 평형 완충액으로 세척하여 결합되지 않거나 느슨하게 결합된 불순물을 제거한 다음, 50 mM 아세테이트, pH 5.4로 두 번째 세척을 수행하여 pH를 낮추고 용리를 위한 컬럼을 준비한다. DF hIL12-Fc si는 50 mM 아세테이트, 100 mM 아르기닌, pH 3.7로 용리되고 1.25 AU/cm 상승에서 시작하여 1.25 AU/cm 하강에서 끝나는 280 nm UV 파장에 의해 수집된다. 용리액은 하나의 풀에 수집되고 각 컬럼 주기는 낮은 pH 바이러스 비활성화에 의해 개별적으로 처리된다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 21에 요약되어 있다.

*표 21*

[0640] 단백질 A 포획 크로마토그래피 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 단백질 A 포획 크로마토그래피 | 20 내지 33 g/L 수지; 15 내지 25℃; 평형화 pH: 7.5; 용리 pH: 3.7; 로딩/세척/용리 유량: 180 cm/hr | 바이오버든<br>내독소 |

[0641] *낮은 pH 바이러스 비활성화*

[0642] 단백질 A 용리액은 잠재적으로 존재하는 바이러스를 비활성화하기 위해 낮은 pH에서 인큐베이션된다. 포획 용리액의 pH는 필요에 따라 0.5 M 아세트산으로 조정하고 최소 60분 동안 배양한다. 인큐베이션 기간이 끝난 후 비활성화된 풀은 2M 트리스 염기로 중화되고 물질은 0.2㎛ 여과 어셈블리를 통과한다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 22에 요약되어 있다.

*표 22*

[0643] 낮은 pH 바이러스 비활성화 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 낮은 pH 바이러스 비활성화 | 산성화 pH: 3.65 ± 0.05 pH<br>60 내지 75분 | 바이오버든<br>내독소 |
| | 중성화 pH: 5.2 ± 0.1; 15 내지 25℃ | |

[0644] *XOSP 심층 여과*

[0645] 바이러스 비활성화 중화(VIN) 풀은 XOSP 중간 깊이 필터를 통해 처리되어 공정 관련 불순물(예를 들어, 숙주 세포 단백질(HCP), 숙주 세포 DNA)을 제거한다. 시스템은 500 내지 1000 g/$m^2$ 범위 내에서 DF hIL12-Fc si를 로딩하기 전에 WFI로 플러시된다. 로딩 후 시스템은 50 mM 아세테이트, pH 5.2로 추적되어 생성물 유지 회복을 완료한다. XOSP 풀 전도도는 후속적으로 첫 번째 크로마토그래피 단계에 로딩하기 전에 50 mM 아세테이트 pH 5.2를

사용하여 ≤ 6.0mS/cm로 조정된다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 23에 요약되어 있다.

*표 23*

[0646] XOSP 심층 여과

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| XOSP 심층 여과 | 500 내지 1000 g/m2; ≤ 30 psig; 15 내지 25℃<br>전도도 조정: ≤ 6.0 mS/cm | 바이오버든<br>내독소 |

[0647] *혼합 모드 크로마토그래피*

[0648] 캡토어드히어 임프레스(CaptoAdhere ImpRes)(GE Healthcare)에 의한 혼합 모드 크로마토그래피를 결합-용리 모드로 수행하여 고분자량(HMW) 종을 제거한다. XOSP 여액 전도도는 위에서 설명한 대로 50 mM 아세테이트 pH 5.2를 사용하여 ≤ 6.0 mS/cm로 조정하고 필요에 따라 여러 로드 주기로 분할한다. 로딩하기 전에 컬럼을 50 mM 아세테이트 pH 5.2로 평형화하고 로딩한다. 로딩 후, 컬럼을 50 mM 아세테이트 pH 5.2로 세척한 다음 50 mM 아세테이트 250 mM NaCl pH 5.2로 용리한다. 수집은 0.625 AU/cm 상승에서 280 nm UV 검출에 의해 시작되고 1.50 AU/cm 하강에서 종료된다. 수집 후 각 주기는 말단 0.2 μm 필터가 함유된 필터 트레인을 통과한다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 24에 요약되어 있다.

*표 24*

[0649] 혼합 모드 크로마토그래피 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 혼합 모드 크로마토그래피 | 로딩 전도도: 3.0 내지 6.0 mS/cm; 로딩 pH: 5.1 내지 5.3; 유량: 150 cm/hr 15 내지 23.5 g/L 수지 로딩 15 내지 25℃ | 바이오버든<br>내독소 |

[0650] *양이온 교환 크로마토그래피*

[0651] 에쉬무노(Eshmuno) CPX 수지(EMD Millipore)를 사용한 양이온 교환 크로마토그래피를 수행하여 생성물-관련 불순물(예를 들어, 고분자량 종, 저분자량 종) 및 추가 공정 관련 불순물 제거를 제거한다. 필요에 따라 각 로트에 대해 여러 주기가 수행된다. 로딩하기 전에 캡토어드히어 임프레스(CaptoAdhere ImpRes) 주기를 풀링하고 50 mM 트리스, pH 7.4 완충액으로 희석하고 2 M 트리스 염기로 pH를 7.50 ± 0.20으로 조정한다. 컬럼은 희석되고 pH 조정된 캡토어드히어 임프레스(CaptoAdhere ImpRes) 풀을 로딩하기 전에 50 mM 트리스, pH 7.4로 평형화된다. 그런 다음 컬럼을 50 mM 트리스, pH 7.4로 세척한 다음 50mM 트리스, pH 7.4(완충액 A) 및 50 mM 트리스, 0.5M NaCl, pH 7.4(완충액 B)의 구배로 용리한다.

[0652] 생성물 수집은 2.5 AU/cm 상승에서 시작하여 4.5 AU/cm 하강에서 끝나는 280 nm UV 검출에 의해 시작된다. 수집 후, 각 주기는 말단 0.2 μm 필터가 함유된 필터 트레인을 통과한다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 25에 요약되어 있다.

*표 25*

[0653] 에쉬무노 CPX - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 양이온 교환 크로마토그래피 | 10 내지 14 g/L 수지; 로딩 pH: 7.50 ± 0.20 ; 로딩/용리 유량: 200 cm/h 15 내지 25℃ | 바이오버든<br>내독소 |

[0654] *나노여과*

[0655] 나노여과를 수행하여 크기를 기준으로 잠재적으로 존재하는 바이러스를 제거한다. 에쉬무노(Eshmuno) CPX 용출액은 사전필터(Viresolve Prefilter Pod, EMD Millipore)를 통과한 다음 20 nm 공칭 필터(Viresolve Pro Modus, EMD Millipore)를 통과한다. 로딩 전에 시스템을 WFI로 플러시하고 50 mM 트리스, 265 mM NaCl, pH 7.4로 평형화한다. 로딩 후, 시스템은 시스템 지체를 회복하기 위해 평형 완충액으로 헹군다. 여액은 다음 단계 전

에 0.2 μm 막을 통과한다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 26에 요약되어 있다.

*표 26*

[0656] 나노여과 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 나노여과 | ≤ 500 L/m$^2$ 로딩<br>≤ 30 psig<br>15 내지 25℃ | 바이오버든<br>내독소<br>필터 무결성 테스트 |

[0657] *한외여과 및 정용여과(UF/DF)*

[0658] 한외여과 및 정용여과는 펠리콘 울트라셀(Pellicon Ultracel) D 스크린 재생 셀룰로오스 30 kDa 분자량 컷오프 막을 사용하여 수행된다. 이 단계는 DF hIL12-Fc si를 농축하고 최종 여과 및 병입 전에 의도된 농도에서 최종 제형 완충액로 교환한다. 시스템을 먼저 50 mM 트리스, 265 mM NaCl, pH 7.4로 평형화한 다음 바이러스 여액 풀을 5.0 g/L의 목표로 농축한다. 그 다음 완충액 교환은 pH 6.5의 20 mM 시트레이트의 최소 7 투석부피에 대해 수행된다. 정용여과 후, 11.0 g/L를 표적으로 하는 두 번째 농도가 수행된 다음, 정용여과 완충액을 사용하여 생성물을 최종 잔류물 목표 농도 7.5 g/L로 희석한다.

[0659] 20 mM 시트레이트, 18%(w/v) 수크로스, 3%(w/v) 만니톨, 0.03%(w/v) 폴리소르베이트-80, pH 6.5 스톡 용액을 UF/DF 풀에 스파이크하여 약물 물질에서 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트-80의 최종 농도를 목표로 한다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 27에 요약되어 있다.

*표 27*

[0660] UF/DF - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 한외여과 및<br>정용여과 | ≤ 250 g/m$^2$ 로딩; 12.0 내지 18.0 psig 막횡단 압력 7 내지 9 투석부피; 15 내지 25℃ | 바이오버든<br>내독소<br>DF hIL12-Fc si 농도 |

[0661] *대량 약물 물질의 여과, 병입 및 보관*

[0662] 제형화된 UF/DF 잔류물을 0.2 μm 막을 통해 최종 약물 물질 저장 용기, 폴리프로필렌 마개(Nalgene Biotainer)가 있는 2 L 폴리카보네이트 병으로 여과한다. 여과는 ISO 5/등급 A 영역에서 수행된다. 여과 후, 각 병은 무균적으로 샘플링되고, 라벨이 부착되고 ≤ -65℃에서 냉동된다. 공정 매개변수 범위 및 공정 중 테스트는 표 28에 요약되어 있다.

*표 28*

[0663] 여과, 병입 및 BDS 저장 - 공정 매개변수 및 공정 중 테스트

| 단위 작업 | 매개변수 세트포인트/범위 | 공정 중 테스트 |
|---|---|---|
| 여과, 병입 및 BDS 저장 | 1.0 L 충전 부피<br>≤ -65℃에서 저장 | 필터 무결성 테스트 |

[0664] **실시예 23: DF hIL12-Fc si 의 제형화, 포장 및 보관**

[0665] 제조 단계 및 공정 중 제어(IPC)를 나타내는 DF hIL12-Fc si 약물 생성물 제조 공정 흐름도가 **도 32**에 도시되어 있다. 여과 및 충전은 ICH 가이드라인 및 현행 우수 제조 기준에 설명된 해당 표준을 충족하는 무균 절차에 따라 수행된다.

[0666] *대량 약물 물질 해동*

[0667] DF hIL12-Fc si 약물 물질(DS)은 암실에서 2 내지 8℃에서 ≤96시간 동안 해동된다. DS의 완전한 해동은 병(들)의 육안 검사에 의해 확인된다.

[0668] *목표 배치 부피의 80%까지 희석*

[0669] 20 mM 시트레이트, 6%(w/v) 수크로스, 1%(w/v) 만니톨, 0.01% 폴리소르베이트 80(w/v), pH 6.0으로 구성된 완충액을 10 L 유리 카보이에서 제조한다. 고체 나트륨 시트레이트 이수화물, 시트르산 일수화물, 수크로스 및 만니톨을 칭량하고 WFI에 첨가하고 혼합하여 용해시킨다. 폴리소르베이트 80 스톡 용액을 WFI에서 준비하고 완충액에 첨가한다. 완충액의 pH를 테스트한다(허용 기준 6.5 ± 0.4). 완충액을 WFI로 목표 부피로 희석하고 혼합하고 pH(6.5 ± 0.4) 및 삼투모랄 농도를 확인하기 위해 테스트한 다음 0.2 μm 막을 통해 여과한다.

[0670] 약물 물질의 중량은 목표 배치 부피를 계산하는 데 사용된다. 약물 물질을 계산된 배치 부피의 약 80%까지 깨끗한 10 L 유리 카보이의 완충액에 첨가하고 혼합한다. 80% 약물 생성물 용액은 1.44 L/(g*cm)의 소광 계수를 사용하여 280 nm에서 흡광도에 의한 pH(허용 기준 6.5 ± 0.3) 및 단백질 농도에 대해 테스트된다.

[0671] 완충액 성분은 pH 6.5를 산출하도록 설계되었다. pH가 완충액 또는 80% 벌크 약물 생성물 단계에서 허용 기준을 충족하지 않는 경우, 1 N 수산화나트륨 또는 1 N 염산으로 적정을 수행하여 pH를 허용 기준 내로 만들 수 있다.

[0672] *DF hIL12-Fc si의 1 mg/mL로 희석*

[0673] 이전 단계의 단백질 농도 결과는 1 mg/mL의 DF HIL12-FC SI 농도에 도달하는 데 필요한 완충액의 양을 계산하는 데 사용된다. 농도는 280 nm에서의 흡광도(허용 기준 1.0 ± 0.2 mg/mL)로 확인하고 샘플을 채취하여 pH(허용 기준 6.5 ± 0.3) 및 삼투모랄 농도를 확인한다.

[0674] 배합된 벌크 약물 생성물 용액을 멸균 0.2 μm 필터를 통해 바이오버든 감소를 위한 깨끗한 10 L 유리 카보이 내로 통과시키고, 멸균 여과 및 충전될 때까지 유지한다. 사전-여과 바이오버든에 대한 샘플은 10 L 유리 카보이에서 제거된다.

[0675] *멸균 여과*

[0676] 벌크 약물 생성물을 직렬로 연결된 2개의 필터 캡슐을 통해 여과하고, 각 필터 캡슐은 0.45 μm 폴리에테르설폰(PES) 사전-필터 막 및 0.2 μm PES 살균 막으로 구성된다. 약물 생성물은 충전 제품군의 통제된 B등급 구역 내부에 있는 멸균 일회용 필 백으로 여과된다. 두 살균 필터 캡슐 모두 여과 후 기포점으로 무결성 테스트를 거쳤다(허용 기준 ≥ 3200 mbar, WFI 사용).

[0677] *바이알 충전*

[0678] 벌크 약물 생성물 용액은 접근 제한 장벽 시스템(RABS) 바로 외부에 있는 일회용 백에서 채워진다. 이 생성물은 충전 제품군의 통제된 A 등급 RABS 영역 내부에 바로 사용가능한 2R 보로실리케이트 유형 I 바이알에 채워져 있다.

[0679] 바이알은 멸균된 13 mm 혈청 마개로 막고 13 mm 알루미늄 오버씰로 덮는다. 바이알의 충전 부피는 충전 작업 중 배치의 100% 중량 검사로 확인된다(허용 기준 1.3 mL ± 5%). 충전 후, 바이알은 2 내지 8℃ 저장소로 이동된다.

[0680] *육안 검사, 포장 및 보관*

[0681] 채워진 바이알은 용기, 마개 및 생성물 결함에 대해 100% 수동 육안 검사를 거친 후 수락 품질 한계 검사(AQL)를 받는다. 검사된 바이알은 대량 포장되어 선적 전에 2 내지 8℃에서 보관된다.

[0682] **실시예 24: 제형 분석**

[0683] *완충액 분석*

[0684] DF hIL12-Fc si의 안정성에 대한 다양한 완충액 및 pH 조건의 효과를 평가하기 위해 표 29에 열거된 제형을 평가하였다. DF hIL12-Fc si를 원심 한외여과 장치(Amicon Ultra-4 30k MWCO)를 사용하여 1 mg/mL의 표적 단백질 농도로 표 29에 나열된 완충액으로 완충액 교환했다. 최종 완충액-교환 후, 후원자가 제공한 소광 계수(1.43 mL/cm*mg)로 UV-가시광선 분광법을 사용하여 단백질 농도를 측정했다. 그런 다음 샘플을 동일한 크기의 3개로 분할했다. 하나의 분취량은 2 내지 8℃에서 보관하고 나머지 두 개는 50℃에서 보관했다. 2 내지 8℃에서 보관된 분취량과 50℃에서 보관된 분취량 중 하나는 표 30에 나열된 대로 테스트를 위해 1주에 모두 옮겨졌다. 50℃

의 다른 바이알은 2주 후에 옮겨져서 -75℃에서 보관되었다.

*표 29*

[0685] DF hIL12-Fc si 예비제형을 위해 선별된 완충액

| 완충액 | pH |
|---|---|
| 숙시네이트(20 mM)<br>pKa = 5.64 | 5.5 |
| | 6.5 |
| 시트레이트(20 mM)<br>pKa = 6.4 | 5.5 |
| | 6.0 |
| | 7.0 |
| 히스티딘(20 mM)<br>pKa = 6.04 | 6.5 |
| | 7.0 |
| 포스페이트(20 mM)<br>pKa = 7.2 | 6.5 |
| | 7.0 |
| | 7.5 |
| 트리스(20 mM)<br>pKa = 8.1 | 7.5 |
| | 8.0 |

*표 30*

[0686] 검정 패널

| 테스트 패널 | 검정 부피(μL) |
|---|---|
| 시각적 외관 | 바이알 중 |
| DSF | 100 |
| $^{A}280$ | 100 |
| DLS | 100 |
| SEC-HPLC ATM-2606 | 100 |
| CE (감소된) ATM-2747 | 100 |

[0687] *결과*

[0688] DF hIL12-Fc si의 샘플을 12 완충액/pH 조건으로 완충액 교환하였다. 샘플의 pH와 농도를 즉시 평가하였다. 그 후, 샘플을 분취하여 2 내지 8℃ 및 50℃에서 보관했다. 1주 인큐베이션 후, 샘플을 표 30의 검정 패널에 따라 평가하였다. 그 결과를 하기 및 **도 34a 내지 42b**에 나타내었다.

*표 31*

[0689] DF hIL12-Fc si의 농도(완충액 교환)

| 완충액 | 표적 pH | 농도(mg/mL) |
|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM)<br>pKa = 5.64 | 5.5 | 1.08 |
| | 6.5 | 1.07 |
| 시트레이트(20 mM)<br>pKa = 6.4 | 5.5 | 1.09 |
| | 6.0 | 1.09 |
| | 7.0 | 1.09 |
| 히스티딘(20 mM)<br>pKa = 6.04 | 6.5 | 1.08 |
| | 7.0 | 1.11 |
| 포스페이트(20 mM)<br>pKa = 7.2 | 6.5 | 1.05 |
| | 7.0 | 1.09 |
| | 7.5 | 1.07 |
| 트리스(20 mM)<br>pKa = 8.1 | 7.5 | 1.12 |
| | 8.0 | 1.15 |

[0690] 참고: 농도 = (($A_{280}$-$A_{320}$)/1.43)*1.0(cm 경로 길이) * 희석 계수(해당되는 경우)

*표 32*

[0691] pH 값(완충액 교환)

| 완충액 | 표적 pH | 완충액 pH | 샘플 pH |
|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) pKa = 5.64 | 5.5 | 5.4 | 5.4 |
| | 6.5 | 6.4 | 6.5 |
| 시트레이트(20 mM) pKa = 6.4 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| | 6.0 | 5.9 | 5.9 |
| | 7.0 | 6.9 | 7.0 |
| 히스티딘(20 mM) pKa = 6.04 | 6.5 | 6.4 | 6.4 |
| | 7.0 | 6.9 | 6.8 |
| 포스페이트(20 mM) pKa = 7.2 | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| | 7.0 | 6.9 | 7.0 |
| | 7.5 | 7.5 | 7.4 |
| 트리스(20 mM) pKa = 8.1 | 7.5 | 7.4 | 7.4 |
| | 8.0 | 7.9 | 7.9 |

[0692] *시각적 외관(1주 배양)*

[0693] 5℃ 또는 50℃에서 샘플을 인큐베이션한 후 1주 동안 모든 샘플의 시각적 외관을 평가하였다. 모든 샘플은 가시적인 미립자가 없는 무색 투명한 액체였다(**도 35a 내지 35b** 참조).

[0694] *시차 주사형광법(DSF)(1주 배양)*

[0695] DSF 실험은 언체인드 랩(Unchained Labs) UNcle을 사용하여 수행되었다. 열 안정성에 대해 샘플을 평가하였다. DF hIL12-Fc si 열 전개($T_m$) 및 응집 개시($T_{agg}$)는 온도의 함수로서 각각 고유 단백질 형광 및 정적 광산란(266 nm에서 SLS)의 변화를 평가하여 모니터링했다. 샘플을 3회 평가하고 3회 결과의 평균을 구했다. 샘플은 0.5℃/분의 일정한 선형 램프 속도로 25℃ 내지 95℃의 온도 램프에 걸쳐 분석되었다. 아래의 표 33 내지 36 및 **도 36a 내지 37d**를 참조한다.

*표 33*

[0696] 결정된 DSF $T_m$ 온도(5℃에서 1주 배양)

| 완충액 | pH | 평균 $T_{m1}$(℃) | 평균 $T_{m2}$(℃) | 평균 $T_{m3}$(℃) |
|---|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) pKa = 5.64 | 5.5 | 61.0 | 76.7 | 85.8 |
| | 6.5 | 64.4 | 75.9 | N/A |
| 시트레이트(20 mM) pKa = 6.4 | 5.5 | 62.0 | 78.6 | N/A |
| | 6.0 | 64.6 | 75.7 | N/A |
| | 7.0 | 65.8 | 74.7 | N/A |
| 히스티딘(20 mM) pKa = 6.04 | 6.5 | 61.3 | 76.5 | N/A |
| | 7.0 | 61.3 | 78.8 | N/A |
| 포스페이트(20 mM) pKa = 7.2 | 6.5 | 64.0[1] | 76.8[1] | N/A[1] |
| | 7.0 | 65.1 | 76.0 | N/A |
| | 7.5 | 64.8 | 75.4 | N/A |
| 트리스(20 mM) pKa = 8.1 | 7.5 | 62.9 | 75.0 | 80.6 |
| | 8.0 | 62.2 | 76.8 | N/A |

[0697] [1]3중 웰 중 하나는 분석에서 제외되었다. $T_{m1}$ 주변에서 낮은 강도의 판독이 발생하여 차등에 부정적인 영향을 미치고 $T_{m1}$의 적절한 분석을 방해했다.

표 34

[0698] 결정된 DSF Tm 온도(50℃에서 1주 배양)

| 완충액 | pH | 평균 $T_{m1}$(℃) | 평균 $T_{m2}$(℃) | 평균 $T_{m3}$(℃) |
|---|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) pKa = 5.64 | 5.5 | 63.0 | 83.3 | N/A |
| | 6.5 | 65.1 | 76.7 | N/A |
| 시트레이트(20 mM) pKa = 6.4 | 5.5 | 63.0 | 79.1 | N/A |
| | 6.0 | 65.0[1] | 76.5[1] | N/A[1] |
| | 7.0 | 66.4 | 75.5 | N/A |
| 히스티딘(20 mM) pKa = 6.04 | 6.5 | 62.8 | 77.3 | N/A |
| | 7.0 | 62.4 | 80.5[2] | N/A[1] |
| 포스페이트(20 mM) pKa = 7.2 | 6.5 | 64.8 | 77.5 | N/A |
| | 7.0 | 65.5 | 76.4 | N/A |
| | 7.5 | 64.9 | 75.1 | N/A |
| 트리스(20 mM) pKa = 8.1 | 7.5 | 63.9 | 76.0 | 83.4 |
| | 8.0 | 62.4 | 76.8 | N/A |

[0699] [1]3중 웰 중 하나는 분석에서 제외되었다. 이 웰에 대해 수집된 데이터는 기포 또는 잘못된 판독을 나타내어 적절한 분석을 방해했다.

[0700] [2]$T_{m1}$와 $T_{m2}$ 사이에 추가 $T_m$(67.4℃)가 확인되었다. 낮은 온도와 $T_{m1}$와의 차이 및 분리가 불량하기 때문에 이 $T_m$은 $T_{m2}$으로 보고되지 않았다.

표 35

[0701] 결정된 DSF $T_{agg}$ 266 온도(5℃에서 1주 인큐베이션)

| 완충액 | pH | $T_{agg}$ 266(℃) 평균 |
|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) pKa = 5.64 | 5.5 | 70.7 |
| | 6.5 | 75.3 |
| 시트레이트(20 mM) pKa = 6.4 | 5.5 | 72.9 |
| | 6.0 | 76.1 |
| | 7.0 | 63.9 |
| 히스티딘(20 mM) pKa = 6.04 | 6.5 | 65.4 |
| | 7.0 | 70.1 |
| 포스페이트(20 mM) pKa = 7.2 | 6.5 | 75.8 |
| | 7.0 | 63.7 |
| | 7.5 | 63.2 |
| 트리스(20 mM) pKa = 8.1 | 7.5 | 74.8 |
| | 8.0 | 63.4 |

표 36

[0702] 결정된 DSF $T_{agg}$ 266 온도(50℃에서 1주 인큐베이션)

| 완충액 | pH | $T_{agg}$ 266(℃) 평균 |
|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) pKa = 5.64 | 5.5 | 64.7 |
| | 6.5 | 74.9 |

| | | |
|---|---|---|
| | 5.5 | 70.1 |
| 시트레이트(20 mM) | 6.0 | 76.7 |
| pKa = 6.4 | 7.0 | 63.3 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 62.2 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 71.5 |
| | 6.5 | 76.0 |
| 포스페이트(20 mM) | 7.0 | 63.4 |
| pKa = 7.2 | 7.5 | 61.8 |
| 트리스(20 mM) | 7.5 | 75.8 |
| pKa = 8.1 | 8.0 | 63.1 |

[0703] DF hIL12-Fc si의 농도 및 pH는 5℃ 및 50℃에서 1주 인큐베이션 후 다양한 완충액 제형에서 평가되었다. 표 37 내지 40 및 **도 38a 내지 39b**를 참조한다.

*표 37*

[0704] DF hIL12-Fc si의 농도(5℃에서 1주 인큐베이션)

| **완충액** | **표적 pH** | **농도(mg/mL)** |
|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) | 5.5 | 0.80 |
| pKa = 5.64 | 6.5 | 0.83 |
| | 5.5 | 0.92 |
| 시트레이트(20 mM) | 6.0 | 0.92 |
| pKa = 6.4 | 7.0 | 0.89 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 0.89 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 0.97 |
| | 6.5 | 0.91 |
| 포스페이트(20 mM) | 7.0 | 0.89 |
| pKa = 7.2 | 7.5 | 0.96 |
| 트리스(20 mM) | 7.5 | 0.96 |
| pKa = 8.1 | 8.0 | 1.02 |

[0705] 참고: 농도 = $((A_{280}-A_{320})/1.43)*1.0$(cm 경로 길이) * 희석 계수(해당되는 경우)

*표 38*

[0706] DF hIL12-Fc si의 농도(50℃에서 1주 인큐베이션)

| **완충액** | **표적 pH** | **농도(mg/mL)** |
|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) | 5.5 | 0.91 |
| pKa = 5.64 | 6.5 | 0.93 |
| | 5.5 | 0.97 |
| 시트레이트(20 mM) | 6.0 | 0.98 |
| pKa = 6.4 | 7.0 | 0.96 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 0.90 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 1.01 |
| | 6.5 | 0.91 |
| 포스페이트(20 mM) | 7.0 | 0.98 |
| pKa = 7.2 | 7.5 | 1.01 |
| 트리스(20 mM) | 7.5 | 1.00 |
| pKa = 8.1 | 8.0 | 1.06 |

[0707] 참고: 농도 = $((A_{280}-A_{320})/1.43)*1.0$(cm 경로 길이) * 희석 계수(해당되는 경우)

*표 39*

[0708] pH 값(5℃에서 1주 인큐베이션)

| 완충액 | 표적 pH | 완충액 pH | 샘플 pH |
|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) | 5.5 | 5.4 | 5.4 |
| pKa = 5.64 | 6.5 | 6.4 | 6.5 |
| | 5.5 | 5.5 | 5.6 |
| 시트레이트(20 mM) | 6.0 | 5.9 | 6.0 |
| pKa = 6.4 | 7.0 | 6.9 | 7.1 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 6.4 | 6.5 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 6.9 | 6.9 |
| | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| 포스페이트(20 mM) | 7.0 | 6.9 | 7.0 |
| pKa = 7.2 | 7.5 | 7.5 | 7.5 |
| 트리스(20 mM) | 7.5 | 7.4 | 7.4 |
| pKa = 8.1 | 8.0 | 7.9 | 8.0 |

*표 40*

[0709] pH 값(50℃에서 1주 인큐베이션)

| 완충액 | 표적 pH | 완충액 pH | 샘플 pH |
|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) | 5.5 | 5.4 | 5.5 |
| pKa = 5.64 | 6.5 | 6.4 | 6.6 |
| | 5.5 | 5.5 | 5.6 |
| 시트레이트(20 mM) | 6.0 | 5.9 | 6.0 |
| pKa = 6.4 | 7.0 | 6.9 | 7.1 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 6.4 | 6.5 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 6.9 | 7.0 |
| | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| 포스페이트(20 mM) | 7.0 | 6.9 | 7.0 |
| pKa = 7.2 | 7.5 | 7.5 | 7.5 |
| 트리스(20 mM) | 7.5 | 7.4 | 7.5 |
| pKa = 8.1 | 8.0 | 7.9 | 8.0 |

[0710] *동적 광산란(DLS)(1주 배양)*

[0711] 말번 제타(Malvern Zeta)사이저를 사용하여 DLS 실험을 수행했다. 각 샘플 측정에 대해 25℃에서 5회의 연속 스캔을 획득했다. Z-평균 유체역학적 직경 및 다분산 지수(PDI)는 누적 분석 및 스톡스 아인슈타인 방정식에서 결정되었다. 다분산성는 샘플의 불-균일성의 척도이다. 입자의 크기가 균일하지 않으면, 더 높은 다분산성가 측정된다. 낮은 다분산 지수(PDI)(≤ 0.200)는 입자 크기의 더 큰 균일성을 나타낸다. 표 41 내지 42 및 **도 40a 내지 40l**을 참조한다.

*표 41*

[0712] 결정된 DLS 크기(5℃에서 1주 배양)

| 완충액 | pH | 평균 크기(d.nm) | PdI | 단량체 크기(d.nm) | 단량체 %Pd |
|---|---|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) | 5.5 | 13.71 | 0.16 | 15.33 | 37.70 |
| pKa = 5.64 | 6.5 | 13.55 | 0.20 | 15.35 | 42.60 |
| 시트레이트(20 mM) | 5.5 | 18.94 | 0.20 | 22.52 | 47.10 |
| pKa = 6.4 | 6.0 | 11.22 | 0.07 | 12.17 | 28.80 |
| | 7.0 | 11.62 | 0.17 | 12.93 | 35.20 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 15.98 | 0.10 | 17.75 | 33.00 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 14.88 | 0.06 | 15.92 | 26.90 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 포스페이트(20 mM)<br>pKa = 7.2 | 6.5 | 13.38 | 0.17 | 14.81 | 36.50 |
| | 7.0 | 14.66 | 0.25 | 16.00 | 43.50 |
| | 7.5 | 21.24 | 0.36 | 18.42 | 29.40 |
| 트리스(20 mM)<br>pKa = 8.1 | 7.5 | 85.19 | 0.15 | 20.42 | 27.10 |
| | 8.0 | 13.41 | 0.14 | 15.01 | 36.00 |

*표 42*

[0713] 결정된 DLS 크기(50℃에서 1주 배양)

| 완충액 | pH | 평균 크기(d.nm) | PdI | 단량체 크기(d.nm) | 단량체 %Pd |
|---|---|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM)<br>pKa = 5.64 | 5.5 | 63.12 | 0.21 | 80.95 | 50.20 |
| | 6.5 | 14.46 | 0.12 | 15.76 | 30.10 |
| 시트레이트(20 mM)<br>pKa = 6.4 | 5.5 | 44.20 | 0.28 | 76.39 | 49.30 |
| | 6.0 | 16.46 | 0.25 | 15.99 | 33.00 |
| | 7.0 | 14.31 | 0.25 | 14.13 | 28.90 |
| 히스티딘(20 mM)<br>pKa = 6.04 | 6.5 | 98.61 | 0.44 | 185.60 | 46.10 |
| | 7.0 | 22.52 | 0.13 | 24.23 | 30.30 |
| 포스페이트(20 mM)<br>pKa = 7.2 | 6.5 | 27.91 | 0.33 | 26.08 | 38.40 |
| | 7.0 | 14.69 | 0.20 | 15.46 | 32.00 |
| | 7.5 | 12.06 | 0.11 | 13.39 | 33.50 |
| 트리스(20 mM)<br>pKa = 8.1 | 7.5 | 16.22 | 0.16 | 17.20 | 31.00 |
| | 8.0 | 17.42 | 0.25 | 17.25 | 32.50 |

[0714] *크기 배제 크로마토그래피 고성능 액체 크로마토그래피(SEC-HPLC)*

[0715] SEC 실험은 TOSOH G3000SWxl(7.8 × 300 mm)을 사용하여 수행되었다. 각 샘플에 대해 90 μL를 주입하여 90 μg의 컬럼 로드를 달성했다(1 mg/mL의 낮은 농도에서는 100 μg의 목표 컬럼 로드를 달성할 수 없었다). 과거 데이터가 부족하여 가장 큰 피크를 주요 피크로 정의했다. 주요 피크 이전의 피크를 고분자량(HMW) 종으로 정의하고 이후의 피크를 저분자량(LMW) 종으로 정의했다. 표 43 내지 44 및 **도 41**을 참조한다. 주요 피크의 순도는 5℃ 1주 배양에 대해 테스트된 모든 조건에서 93% 이상이었다.

*표 43*

[0716] SEC-HPLC 순도(5℃에서 1주 인큐베이션)

| 완충액 | pH | % HMW | % 주요 | % LMW |
|---|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM)<br>pKa = 5.64 | 5.5 | 1.0 | 96.6 | 2.4 |
| | 6.5 | 1.9 | 96.0 | 2.2 |
| 시트레이트(20 mM)<br>pKa = 6.4 | 5.5 | 1.1 | 97.0 | 1.9 |
| | 6.0 | 0.4 | 96.7 | 2.8 |
| | 7.0 | 1.1 | 97.4 | 1.4 |
| 히스티딘(20 mM)<br>pKa = 6.04 | 6.5 | 3.9 | 93.7 | 2.4 |
| | 7.0 | 2.0 | 96.5 | 1.5 |
| 포스페이트(20 mM)<br>pKa = 7.2 | 6.5 | 1.4 | 97.4 | 1.2 |
| | 7.0 | 1.4 | 95.2 | 3.5 |
| | 7.5 | 1.3 | 95.2 | 3.5 |
| 트리스(20 mM)<br>pKa = 8.1 | 7.5 | 2.2 | 96.8 | 1.0 |
| | 8.0 | 2.0 | 95.5 | 2.5 |

*표 44*

[0717] SEC-HPLC 순도(50℃에서 1주 인큐베이션)

| 완충액 | pH | % HMW | % 주요 | % LMW |
|---|---|---|---|---|
| 숙시네이트(20 mM) | 5.5 | 46.9 | 51.0 | 2.1 |
| pKa = 5.64 | 6.5 | 11.4 | 86.9 | 1.7 |
| 시트레이트(20 mM) | 5.5 | 26.7 | 71.9 | 1.4 |
| pKa = 6.4 | 6.0 | 6.4 | 92.0 | 1.5 |
| | 7.0 | 4.2 | 94.3 | 1.5 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 44.7 | 53.7 | 1.7 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 41.2 | 57.8 | 1.0 |
| 포스페이트(20 mM) | 6.5 | 17.2 | 81.0 | 1.8 |
| pKa = 7.2 | 7.0 | 8.8 | 89.7 | 1.5 |
| | 7.5 | 8.8 | 89.4 | 1.8 |
| 트리스(20 mM) | 7.5 | 21.2 | 77.4 | 1.4 |
| pKa = 8.1 | 8.0 | 22.0 | 76.6 | 1.4 |

[0718] *모세관 전기영동 나트륨 도데실 설페이트(CE-SDS)(감소된)*

[0719] CE-SDS 실험은 베크만 쿨터(Beckman Coulter) PA 800 플러스 모세관 전기영동 시스템을 사용하여 수행되었다. 과거 데이터가 부족하여, 가장 큰 피크를 주요 피크(피크 7)로 정의했다. 주요 피크 이전의 피크를 LMW 종으로 정의하고 이후의 피크를 HMW 종으로 정의했다. 표 45 내지 46 및 **도 42**를 참조한다. 주요 피크의 순도는 5℃ 1주 배양에 대해 테스트된 모든 조건에서 49% 이상이었다.

*표 45*

[0720] CE-SDS 순도(5℃에서 1주 인큐베이션)

| | | % 순도/불순도 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 완충액 | pH | 피크 1 | 피크 2 | 피크 3 | 피크 4 | 피크 5 | 피크 6 | 피크 7 | 피크 8 |
| 숙시네이트(20 mM) | 5.5 | 0.2 | 6.9 | 8.0 | 1.3 | 5.6 | 24.8 | 52.8 | 0.4 |
| pKa = 5.64 | 6.5 | 0.3 | 6.9 | 7.9 | 1.2 | 5.7 | 25.0 | 52.5 | 0.4 |
| 시트레이트(20 mM) | 5.5 | 0.2 | 6.9 | 7.9 | 1.2 | 5.8 | 25.0 | 52.5 | 0.4 |
| pKa = 6.4 | 6.0 | 0.2 | 6.8 | 7.9 | 1.2 | 5.8 | 24.9 | 52.8 | 0.4 |
| | 7.0 | 0.2 | 6.8 | 7.8 | 1.2 | 5.7 | 24.8 | 53.1 | 0.4 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 0.2 | 7.0 | 7.7 | 1.2 | 5.4 | 25.2 | 52.8 | 0.4 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 0.3 | 7.1 | 7.8 | 1.1 | 5.4 | 25.1 | 52.8 | 0.4 |
| 포스페이트(20 mM) | 6.5 | 2.2 | 8.5 | 10.1 | 1.0 | 5.2 | 22.9 | 49.1 | 0.4 |
| pKa = 7.2 | 7.0 | 0.3 | 7.0 | 7.7 | 1.1 | 5.5 | 25.3 | 52.7 | 0.4 |
| | 7.5 | 0.3 | 7.0 | 7.8 | 1.2 | 5.7 | 24.9 | 52.8 | 0.4 |
| 트리스(20 mM) | 7.5 | 0.3 | 7.0 | 7.9 | 1.2 | 5.5 | 25.1 | 52.6 | 0.5 |
| pKa = 8.1 | 8.0 | 0.3 | 7.0 | 7.9 | 1.3 | 5.5 | 24.6 | 52.0 | 0.9 |

*표 46*

[0721] CE-SDS 순도(50℃에서 1주 인큐베이션)

| | | % 순도/불순도 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 완충액 | pH | 피크 1 | 피크 2 | 피크 3 | 피크 4 | 피크 5 | 피크 6 | 피크 7 | 피크 8 |
| 숙시네이트(20 mM) | 5.5 | 1.4 | 5.7 | 10.1 | 1.7 | 6.8 | 24.5 | 46.7 | 1.6 |
| pKa = 5.64 | 6.5 | 0.6 | 7.4 | 8.6 | 1.4 | 5.6 | 24.4 | 51.3 | 0.7 |
| 시트레이트(20 mM) | 5.5 | 1.0 | 5.9 | 9.5 | 1.5 | 6.5 | 25.8 | 49.1 | 0.4 |
| pKa = 6.4 | 6.0 | 0.5 | 7.0 | 8.4 | 1.5 | 5.8 | 25.1 | 51.1 | 0.5 |
| | 7.0 | 0.6 | 7.8 | 8.9 | 1.3 | 5.7 | 24.6 | 50.5 | 0.2 |
| 히스티딘(20 mM) | 6.5 | 0.6 | 6.2 | 7.9 | 1.4 | 5.7 | 24.9 | 50.4 | 1.7 |
| pKa = 6.04 | 7.0 | 0.7 | 7.0 | 8.6 | 1.5 | 5.4 | 24.5 | 49.5 | 1.6 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 포스페이트(20 mM) | 6.5 | 2.0 | 17.0 | 18.0 | 1.3 | 5.7 | 22.0 | 32.5 | 0.6 |
| pKa = 7.2 | 7.0 | 0.8 | 8.1 | 9.2 | 1.5 | 5.3 | 24.5 | 49.5 | 0.9 |
| | 7.5 | 1.1 | 9.1 | 10.0 | 1.6 | 5.5 | 22.4 | 46.5 | 2.5 |
| 트리스(20 mM) | 7.5 | 0.6 | 7.3 | 8.5 | 1.5 | 5.4 | 24 | 50.1 | 1.5 |
| pKa = 8.1 | 8.0 | 0.6 | 7.5 | 8.8 | 1.5 | 5.0 | 23.7 | 49.2 | 2.4 |

[0722] *요약 및 결론*

[0723] 모든 샘플을 시각적 외관, pH, $A_{280}$, DLS, DSF, SEC 및 CE-SDS로 분석했다. 시각적 외관 및 pH에 의한 평가는 다양한 샘플 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 모든 샘플의 농도는 1주 배양 후 약간 감소했다(0.1 또는 0.2 mg/mL 감소). 5℃에서 1주 배양 후 숙시네이트 샘플의 농도(pH 5.5 및 6.5)는 더 감소했다(1.1 mg/mL에서 0.8 mg/mL로). CE-SDS 데이터는 주요 피크 순도에서 최소한의 변화를 보여주었다(50℃ 1주 배양 후 평균 피크 순도가 상당히 낮은 인산염 pH 6.5 완충액 제외).

[0724] 열 안정성 데이터는 낮은 pH(5.5) 및 히스티딘 완충액이 분자에 부정적인 영향을 미쳤음을 나타낸다. 시트레이트 완충액(pH 5.5 제외) 및 인산염 완충액이 가장 높은 열 안정성을 나타냈다(5℃ 및 50℃ 1주 인큐베이션 샘플 모두).

[0725] 5℃ 1주 인큐베이션 후 광산란 데이터는 시트레이트 완충액 샘플(pH 5.5 제외)이 낮은 다분산성를 갖는 가장 작은 평균 크기를 가짐을 나타내었다. 포스페이트 및 숙시네이트 완충액은 낮은 다분산성을 갖는 유사하게 작은 평균 크기를 가졌다. 50℃ 1주 배양 후, 시트레이트 완충액(pH 5.5 제외), 인산염 완충액(pH 6.5 제외) 및 숙시네이트 완충액 pH 6.5는 모두 평균 크기가 작았다.

[0726] 5℃ 1주 배양 샘플의 SEC 데이터는 주요 피크 순도에서 최소 변동을 보여주었다. 50℃ 1주 배양 샘플의 SEC 데이터는 51.0%에서 94.3% 범위의 더 큰 변화 정도를 보여주었다. 가장 바람직한 완충액은 다시 시트레이트 완충액(pH 5.5 제외) 및 인산염 완충액이었다.

[0727] 시트레이트 pH 6.0 완충액 또는 시트레이트 pH 7.0 완충액의 성능은 상기 기재된 검정에서 시험된 대안적 완충액보다 더 바람직하였다.

[0728] **부형제 분석**

[0729] 표 47에 열거된 제형은 20 mM 시트레이트, pH 6.5에서 완충될 때 DF-hIL-12-Fc si의 안정성에 대한 다양한 부형제 및 계면활성제의 효과를 평가하기 위해 평가되었다. DF-hIL-12-Fc si는 원심 한외여과 장치(Amicon Ultra-15 30k MWCO)를 사용하여 1 mg/mL 또는 10 mg/mL의 표적 단백질 농도로 표 47에 나열된 완충액으로 완충액 교환되었다. 최종 완충액-교환 후, 후원자가 제공한 소광 계수(1.43 mL/cm*mg)와 함께 UV-가시광선 분광법(UV-Vis)을 사용하여 단백질 농도를 측정했다. 그런 다음 샘플을 듀라포어(Durapore) 막이 있는 0.22 μm EMD 밀리포어 울트라프리(Millipore Ultrafree)-CL 원심 필터 장치(Fisher Scientific Cat. #UFC40GV0S)를 사용하여 멸균 여과했다. 멸균 여과 후, 각 제형은 층류 후드에서 무균 처리되었다. 표 47에 명시된 바와 같이 제형화된 샘플에 폴리소르베이트 80(PS80)을 0.01%의 최종 농도로 스파이킹하거나 계면활성제를 스파이킹하지 않았다. 그런 다음 샘플을 동일한 크기의 6개로 분할했다. 2개의 분취량은 2 내지 8℃에 저장되었고, 3개는 50℃에 보관되었으며, 최종 분취량은 5회의 동결 해동 주기를 거쳤다. 동결 해동 분취량의 경우, 샘플을 -75±10℃에서 최소 1시간 동안 동결하고 실온에서 해동하여 얼음이 없음을 육안으로 확인했다. 2 내지 8℃에 보관된 두 분취량은 2주에 꺼냈다. 한 부분 표본은 테스트에 사용되었고 다른 부분 표본은 -75±10℃에서 동결되었다. 50℃에서 단일 분취량을 테스트를 위해 2주에 꺼냈다. 50℃에서 다른 두 분취량을 3주에 꺼내서 표 48에서와 같이 -75±10℃에서 동결했다. 테스트 패널은 표 49에 나와 있다. 고정밀 액체 입자 계수(HIAC)에 의한 미립자 물질 평가도 실시하여 계면활성제를 평가하였다.

*표 47*

[0730] DF-hIL-12-Fc si 부형제 DOE 선별에 대해 선별된 완충액

| 코드 | 완충액 pH | 당 | 당 농도 | 계면활성제 | DF-hIL-12-Fc si 농도 |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 20 mM 시트레이트 pH 6.5 | 수크로스 | 고 (8% w/v, 233 mM) | 없음 | 1 mg/mL |
| B | | | | 0.01% PS80 | 1 mg/mL |
| C | | | | 0.01% PS80 | 10 mg/mL |
| D | | 수크로스 | 저 (4% w/v, 117 mM) | 없음 | 1 mg/mL |
| E | | 만니톨 | 고 (6% w/v, 330 mM) | 없음 | 1 mg/mL |
| F | | | | 0.01% PS80 | 1 mg/mL |
| G | | | | 0.01% PS80 | 10 mg/mL |
| H | | 만니톨 | 저 (2% w/v, 110 mM) | 없음 | 1 mg/mL |
| I | | 수크로스 만니톨 | 6% w/v(175 mM) 1% w/v(55 mM) | 없음 | 1 mg/mL |
| J | | | | 0.01% PS80 | 1 mg/mL |
| K | | | | 0.01% PS80 | 10 mg/mL |
| L | | 수크로스 만니톨 | 4% w/v(117 mM) 2% w/v(110 mM) | 없음 | 1 mg/mL |
| M | | | | 0.01% PS80 | 1 mg/mL |
| N | | | | 0.01% PS80 | 10 mg/mL |

*표 48*

[0731] 바이알 분배

| **바이알 번호** | **조건** | **테스팅** |
|---|---|---|
| 바이알 1 | 2 내지 8℃에서 **2**주 | 2 내지 8℃ 샘플만 배치 테스트 |
| 바이알 2 | 50℃에서 **2**주 | |
| 바이알 3 | 5× 동결 해동 주기<br>-75±10℃에서 동결<br>실온에서 해동 | |
| 바이알 4 | 2 내지 8℃에서 **2**주<br>그 다음, -75±10℃에서 동결 | 필요에 따라 테스트 |
| 바이알 5 및 6 | 50℃에서 **3**주<br>그 다음, -75±10℃에서 동결 | |

*표 49*

[0732] 검정 패널

| **테스트 패널** | **검정 부피(μL)** |
|---|---|
| 시각적 외관 | 바이알 중 |
| [A]280 | 100 |
| DLS | 100 |
| SEC-HPLC, ATM-2606 | 100 |
| DSF(2 내지 8℃ 바이알 1 또는 샘플 준비중 유지)[1] | 100[1] |
| HIAC[2] | 100 |

[0733] [1]샘플 준비에서 남은 재료로 1주에 DSF 수행

[0734] [2]0.1mL 용기 부피 및 0.3mL 샘플 부피로 HIAC 수행(단일 추출/판독)

[0735] *결과*

[0736] DF-hIL-12-Fc si의 샘플을 14개의 제형으로 완충액 교환하였다. 샘플의 pH와 농도를 즉시 평가하였다. 그 후, 샘플을 분취하여 2 내지 8℃, 50℃에서 보관하거나 5번의 동결 해동 주기를 거쳤다. 2주 인큐베이션 후, 샘플을 표 49의 검정 패널에 따라 평가하였다. 테스트되지 않은 샘플을 이전에 설명된 대로 꺼내서 동결했다.

[0737] 표 50 및 **도 43a 내지 43b**는 UV-Vis 농도 측정을 보여준다(시간 0 및 2주 샘플).

*표 50*

[0738] DF-hIL-12-Fc si 의 농도

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 완충액 교환 농도(mg/mL) | 2 내지 8℃ 농도(mg/mL) | 50℃ 농도(mg/mL) | 동결 해동 농도(mg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 0.90 | 0.79 | 0.80 | 0.80 |
| B | | 0.01% PS80 | | 0.84 | 0.85 | 0.85 |
| C | | 0.01% PS80 | 10.26 | 9.94 | 10.27 | 10.20 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 1.11 | 0.97 | 1.00 | 0.99 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 0.89 | 0.81 | 0.82 | 0.82 |
| F | | 0.01% PS80 | | 0.87 | 0.87 | 0.86 |
| G | | 0.01% PS80 | 10.61 | 10.69 | 10.91 | 10.74 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 1.04 | 0.93 | 0.94 | 0.95 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 1.03 | 0.93 | 0.92 | 0.95 |
| J | | 0.01% PS80 | | 0.98 | 0.98 | 0.98 |
| K | | 0.01% PS80 | 9.96 | 9.59 | 10.09 | 9.95 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 1.05 | 0.92 | 0.93 | 0.94 |
| M | | 0.01% PS80 | | 0.99 | 0.98 | 0.98 |
| N | | 0.01% PS80 | 10.14 | 9.41 | 10.19 | 9.48 |

[0739] 참고: 농도 = $((A_{280}-A_{320})/1.43)*1.0$(cm 경로 길이) * 희석 계수(해당되는 경우)

[0740] 표 51은 0시 및 2주 샘플에서의 pH 측정을 보여준다.

*표 51*

[0741] pH 값

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 완충액 교환 pH | 2 내지 8℃ pH | 50℃ pH | 동결 해동 pH |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 6.5 | 6.6 | 6.5 | 6.5 |
| B | | 0.01% PS80 | | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| C | | 0.01% PS80 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 6.5 | 6.6 | 6.5 | 6.5 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| F | | 0.01% PS80 | | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| G | | 0.01% PS80 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.4 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| J | | 0.01% PS80 | | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| K | | 0.01% PS80 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 |
| M | | 0.01% PS80 | | 6.4 | 6.5 | 6.5 |
| N | | 0.01% PS80 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.4 |

[0742] *시각적 외관(2주 샘플)*

[0743] 모든 샘플은 무색 투명한 액체였다. 표 52에 요약된 바와 같이 일부 샘플에서 미립자가 관찰된다.

*표 52*

[0744] 외관: 가시적 입자

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃<br>외관 | 50℃<br>외관 | 동결 해동 외관 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 가시적 미립자 없음 | 약간의 작고 둥근 가시적 미립자 | 가시적 미립자 없음 |
| B | | 0.01% PS80 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |
| C | | 0.01% PS80 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 약간의 작고 둥근 가시적 미립자 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |
| F | | 0.01% PS80 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |
| G | | 0.01% PS80 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 많은 작고 둥근 가시적 미립자 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 약간의 작고 둥근 가시적 미립자 |
| J | | 0.01% PS80 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |
| K | | 0.01% PS80 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 약간의 작고 둥근 가시적 미립자 |
| M | | 0.01% PS80 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |
| N | | 0.01% PS80 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 | 가시적 미립자 없음 |

[0745] *시차 주사형광측정법(DSF)(1주 샘플)*

[0746] DSF 실험은 언체인드 랩(Unchained Labs) UNcle을 사용하여 수행되었다. 열 안정성에 대해 샘플을 평가하였다. DF-hIL-12-Fc si 열 전개($T_m$) 및 응집 개시($T_{agg}$)는 온도의 함수로서 각각 고유 단백질 형광 및 정적 광산란(266 nm에서 SLS)의 변화를 평가하여 모니터링했다. 샘플을 3회 평가하고 3회 결과의 평균을 구했다. 샘플은 0.5℃/분의 일정한 선형 램프 속도로 25-95℃의 온도 램프에 걸쳐 분석되다. 결과를 표 53 및 **도 44a 내지 46f**에 나타내었다.

*표 53*

[0747] 결정된 DSF $T_{m1}$, $T_{m2}$ 및 $T_{agg}$ 266 온도(1주 물질)

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 평균 $T_{m1}$(℃) | 평균 $T_{m2}$(℃) | 평균 $T_{agg}$ 266(℃) |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 66.1 | 76.1 | 66.2[1] |
| B | | 0.01% PS80 | 66.3 | 76.4 | 66.1 |
| C | | 0.01% PS80 | 66.4 | 77.9 | 75.6 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 66.5 | 76.2 | 66.1 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 67.3 | 76.8 | 66.3 |
| F | | 0.01% PS80 | 66.8 | 76.8 | 75.6[1] |
| G | | 0.01% PS80 | 67.1 | 77.6 | 75.9 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 66.7 | 76.4 | 66.7 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 67.3 | 77.3 | 66.5 |
| J | | 0.01% PS80 | 67.0 | 77.3 | 67.1 |
| K | | 0.01% PS80 | 67.1 | 78.3 | 76.0 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 66.9 | 77.2 | 66.5[1] |
| M | | 0.01% PS80 | 66.8 | 76.9 | 66.7 |
| N | | 0.01% PS80 | 67.1 | 78.0 | 75.7 |

[0748] [1]삼중 중 하나는 획득한 데이터의 불일치로 인해 분석에서 제외되었다.

[0749] *동적 광산란(DLS)(2주 샘플)*

[0750] DLS 실험은 말번 제타(Malvern Zeta) 사이저를 사용하여 수행되었다. 각 샘플 측정에 대해 25℃에서 5회의 연속 스캔을 획득했다. Z-평균 유체역학적 직경 및 다분산 지수는 누적 분석 및 스톡스 아인슈타인 방정식에서 결정되었다. 다분산성는 샘플의 불균일성의 척도이다. 입자의 크기가 균일하지 않으면, 더 높은 다분산성가 측정된다. 낮은 다분산성(≤ 0.200)는 입자 크기의 더 큰 균일성을 나타낸다. 결과는 표 54 내지 62 및 **도 47a 내지 48h**에 나타나 있다.

*표 54*

[0751] DLS 평균 크기

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 13.85 | 28.51 | 21.60 |
| B | | 0.01% PS80 | 18.61 | 23.61 | 21.67 |
| C | | 0.01% PS80 | 14.75 | 30.59 | 14.66 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 17.99 | 17.39 | 19.72 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 16.18 | 19.05 | 20.20 |
| F | | 0.01% PS80 | 18.93 | 19.92 | 17.07 |
| G | | 0.01% PS80 | 14.38 | 36.92 | 13.92 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 11.83 | 19.68 | 25.23 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 13.82 | 16.13 | 19.94 |
| J | | 0.01% PS80 | 11.59 | 14.40 | 15.32 |
| K | | 0.01% PS80 | 14.19 | 40.96 | 13.99 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 24.18 | 21.08 | 19.50 |
| M | | 0.01% PS80 | 16.03 | 17.43 | 17.20 |
| N | | 0.01% PS80 | 14.83 | 28.27 | 13.65 |
| 출발 물질 | | | 12.25 | | |

*표 55*

[0752] DLS 다분산성

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 0.42 | 0.45 | 0.48 |
| B | | 0.01% PS80 | 0.33 | 0.37 | 0.34 |
| C | | 0.01% PS80 | 0.15 | 0.26 | 0.14 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 0.32 | 0.30 | 0.52 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 0.29 | 0.42 | 0.58 |
| F | | 0.01% PS80 | 0.29 | 0.20 | 0.46 |
| G | | 0.01% PS80 | 0.14 | 0.24 | 0.09 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 0.16 | 0.30 | 0.44 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 0.34 | 0.30 | 0.48 |
| J | | 0.01% PS80 | 0.26 | 0.25 | 0.33 |
| K | | 0.01% PS80 | 0.11 | 0.22 | 0.11 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 0.35 | 0.35 | 0.47 |
| M | | 0.01% PS80 | 0.32 | 0.23 | 0.40 |
| N | | 0.01% PS80 | 0.18 | 0.26 | 0.10 |
| 출발 물질 | | | 0.09 | | |

표 56

[0753] DLS 단량체 크기

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 15.79 | 31.20 | 17.77 |
| B | | 0.01% PS80 | 22.74 | 53.08 | 24.89 |
| C | | 0.01% PS80 | 16.76 | 44.53 | 16.87 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 19.19 | 20.40 | 15.55 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 18.69 | 18.72 | 14.68 |
| F | | 0.01% PS80 | 20.36 | 23.60 | 14.29 |
| G | | 0.01% PS80 | 16.32 | 52.95 | 15.35 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 13.70 | 20.91 | 15.72 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 17.21 | 19.56 | 17.91 |
| J | | 0.01% PS80 | 15.72 | 18.98 | 18.12 |
| K | | 0.01% PS80 | 16.08 | 55.60 | 15.78 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 17.34 | 27.61 | 17.82 |
| M | | 0.01% PS80 | 19.60 | 22.01 | 18.15 |
| N | | 0.01% PS80 | 17.17 | 40.77 | 15.18 |
| 출발 물질 | | | 13.47 | | |

표 57

[0754] DLS 단량체 %Pd

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 35.50 | 55.10 | 28.60 |
| B | | 0.01% PS80 | 36.50 | 213.40 | 36.20 |
| C | | 0.01% PS80 | 36.60 | 68.00 | 36.80 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 35.70 | 54.30 | 29.10 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 42.70 | 40.70 | 29.00 |
| F | | 0.01% PS80 | 37.00 | 44.70 | 30.10 |
| G | | 0.01% PS80 | 36.20 | 67.10 | 30.70 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 38.50 | 47.90 | 28.20 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 38.40 | 43.40 | 30.40 |
| J | | 0.01% PS80 | 39.50 | 43.50 | 37.30 |
| K | | 0.01% PS80 | 34.50 | 59.50 | 33.60 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 34.90 | 66.00 | 32.20 |
| M | | 0.01% PS80 | 42.80 | 49.10 | 36.10 |
| N | | 0.01% PS80 | 41.00 | 65.40 | 32.20 |
| 출발 물질 | | | 31.20 | | |

표 58

[0755] DLS 종 2 크기(200 d.nm 내지 1500 d.nm)

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 631.10 | 838.60 | 493.10 |
| B | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | N/A |
| C | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | N/A |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | N/A | 474.50 | 333.50 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | N/A | 418.90 | 384.60 |
| F | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | 523.10 |
| G | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | N/A |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | N/A | 347.50 | 380.50 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | N/A | N/A | 578.00 |
| J | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | N/A |
| K | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | N/A |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 971.20 | 496.60 | 600.80 |
| M | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | 1047.00 |
| N | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | N/A |
| 출발 물질 | | | | | |

*표 59*

[0756] DLS 종 3 크기(> 1500 d.nm)

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 4548.00 | 3861.00 | 5120.00 |
| B | | 0.01% PS80 | 4152.00 | 3025.00 | 3261.00 |
| C | | 0.01% PS80 | 4335.00 | N/A | N/A |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 1771.00 | 3873.00 | 5181.00 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 2538.00 | 4350.00 | N/A |
| F | | 0.01% PS80 | 3079.00 | 4073.00 | N/A |
| G | | 0.01% PS80 | 4557.00 | N/A | N/A |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 4364.00 | 3896.00 | 5307.00 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 3155.00 | 2512.00 | 4862.00 |
| J | | 0.01% PS80 | N/A | 4256.00 | 2769.00 |
| K | | 0.01% PS80 | N/A | N/A | N/A |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 4428.00 | 3420.00 | 4906.00 |
| M | | 0.01% PS80 | 3883.00 | 3969.00 | 4581.00 |
| N | | 0.01% PS80 | 4356.00 | N/A | N/A |
| 출발 물질 | | | N/A | | |

*표 60*

[0757] 2 내지 8℃ 샘플 종

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 단량체 | 종 2 | 종 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 15.79 | 631.10 | 4548.00 |
| B | | 0.01% PS80 | 22.74 | N/A | 4152.00 |
| C | | 0.01% PS80 | 16.76 | N/A | 4335.00 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 19.19 | N/A | 1771.00 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 18.69 | N/A | 2538.00 |
| F | | 0.01% PS80 | 20.36 | N/A | 3079.00 |
| G | | 0.01% PS80 | 16.32 | N/A | 4557.00 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 13.70 | N/A | 4364.00 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 17.21 | N/A | 3155.00 |
| J | | 0.01% PS80 | 15.72 | N/A | N/A |
| K | | 0.01% PS80 | 16.08 | N/A | N/A |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 17.34 | 971.20 | 4428.00 |
| M | | 0.01% PS80 | 19.60 | N/A | 3883.00 |
| N | | 0.01% PS80 | 17.17 | N/A | 4356.00 |

표 61

[0758] 50℃ 샘플 종

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 단량체 | 종 2 | 종 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 31.20 | 838.60 | 3861.00 |
| B | | 0.01% PS80 | 53.08 | N/A | 3025.00 |
| C | | 0.01% PS80 | 44.53 | N/A | N/A |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 20.40 | 474.50 | 3873.00 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 18.72 | 418.90 | 4350.00 |
| F | | 0.01% PS80 | 23.60 | N/A | 4073.00 |
| G | | 0.01% PS80 | 52.95 | N/A | N/A |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 20.91 | 347.50 | 3896.00 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 19.56 | N/A | 2512.00 |
| J | | 0.01% PS80 | 18.98 | N/A | 4256.00 |
| K | | 0.01% PS80 | 55.60 | N/A | N/A |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 27.61 | 496.60 | 3420.00 |
| M | | 0.01% PS80 | 22.01 | N/A | 3969.00 |
| N | | 0.01% PS80 | 40.77 | N/A | N/A |

표 62

[0759] 동결 해동 샘플 종

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 단량체 | 종 2 | 종 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 17.77 | 493.10 | 5120.00 |
| B | | 0.01% PS80 | 24.89 | N/A | 3261.00 |
| C | | 0.01% PS80 | 16.87 | N/A | N/A |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 15.55 | 333.50 | 5181.00 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 14.68 | 384.60 | N/A |
| F | | 0.01% PS80 | 14.29 | 523.10 | N/A |
| G | | 0.01% PS80 | 15.35 | N/A | N/A |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 15.72 | 380.50 | 5307.00 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 17.91 | 578.00 | 4862.00 |
| J | | 0.01% PS80 | 18.12 | N/A | 2769.00 |
| K | | 0.01% PS80 | 15.78 | N/A | N/A |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 17.82 | 600.80 | 4906.00 |
| M | | 0.01% PS80 | 18.15 | 1047.00 | 4581.00 |
| N | | 0.01% PS80 | 15.18 | N/A | N/A |

[0760] *크기 배제 크로마토그래피 - 고성능 액체 크로마토그래피(SEC-HPLC)(2주 샘플)*

[0761] SEC 실험은 TOSOH G3000SWxl(7.8 × 300 mm)을 사용하여 수행되었다. 1 mg/mL 샘플을 90 µL로 순수 주입하여 90µg의 컬럼 로드를 달성했다(1 mg/mL의 낮은 농도에서는 100 µg의 목표 컬럼 로드를 달성할 수 없었다). 10 mg/mL 샘플을 10 µL로 순수 주입하여 100 µg의 컬럼 로드를 달성했다. 주요 피크는 피크 면적이 가장 큰 피크로 정의되었으며 모든 샘플에서 체류 시간이 일관되었다. 주요 피크 이전에 용리되는 피크를 고분자량(HMW) 종으로 정의하고 이후에 용리되는 피크를 저분자량(LMW) 종으로 정의했다. 드래프트 방법에 대한 LOQ는 전체 피크 면적의 0.1% 피크 면적으로 정의되었다.

표 63

[0762] SEC-HPLC % 주요

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 99.3 | 77.6 | 99.0 |
| B | | 0.01% PS80 | 99.1 | 77.5 | 99.0 |
| C | | 0.01% PS80 | 99.3 | 74.8 | 99.2 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 98.9 | 83.8 | 98.9 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 99.1 | 88.9 | 98.0 |
| F | | 0.01% PS80 | 99.1 | 68.8 | 98.6 |
| G | | 0.01% PS80 | 99.2 | 66.3 | 99.0 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 99.2 | 76.7 | 98.7 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 99.1 | 85.0 | 98.7 |
| J | | 0.01% PS80 | 99.0 | 85.2 | 98.9 |
| K | | 0.01% PS80 | 99.2 | 57.4 | 99.1 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 99.1 | 76.6 | 98.5 |
| M | | 0.01% PS80 | 99.1 | 78.6 | 99.0 |
| N | | 0.01% PS80 | 99.2 | 76.5 | 99.1 |
| 출발 물질 | | | 99.4 | | |

표 64

[0763] SEC-HPLC %HMW

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 0.7 | 20.2 | 0.9 |
| B | | 0.01% PS80 | 0.9 | 20.4 | 1.0 |
| C | | 0.01% PS80 | 0.7 | 23.8 | 0.8 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 0.7 | 14.6 | 1.1 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 0.9 | 9.3 | 2.0 |
| F | | 0.01% PS80 | 0.9 | 29.5 | 1.4 |
| G | | 0.01% PS80 | 0.8 | 32.4 | 1.0 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 0.7 | 21.9 | 1.3 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 0.9 | 13.5 | 1.3 |
| J | | 0.01% PS80 | 1.0 | 13.3 | 1.1 |
| K | | 0.01% PS80 | 0.8 | 41.3 | 0.9 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 0.9 | 22.0 | 1.5 |
| M | | 0.01% PS80 | 0.9 | 20.0 | 1.0 |
| N | | 0.01% PS80 | 0.8 | 22.4 | 0.9 |
| 출발 물질 | | | 0.6 | | |

표 65

[0764] SEC-HPLC %LMW

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | <LOQ of 0.1% | 2.2 | <LOQ of 0.1% |
| B | | 0.01% PS80 | <LOQ of 0.1% | 2.2 | <LOQ of 0.1% |
| C | | 0.01% PS80 | <LOQ of 0.1% | 1.4 | <LOQ of 0.1% |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 0.4 | 1.6 | <LOQ of 0.1% |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | <LOQ of 0.1% | 1.8 | <LOQ of 0.1% |
| F | | 0.01% PS80 | <LOQ of 0.1% | 1.6 | <LOQ of 0.1% |
| G | | 0.01% PS80 | <LOQ of 0.1% | 1.4 | <LOQ of 0.1% |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | <LOQ of 0.1% | 1.4 | <LOQ of 0.1% |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | <LOQ of 0.1% | 1.4 | <LOQ of 0.1% |
| J | | 0.01% PS80 | <LOQ of 0.1% | 1.5 | <LOQ of 0.1% |
| K | | 0.01% PS80 | <LOQ of 0.1% | 1.3 | <LOQ of 0.1% |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | <LOQ of 0.1% | 1.4 | <LOQ of 0.1% |
| M | | 0.01% PS80 | <LOQ of 0.1% | 1.5 | <LOQ of 0.1% |
| N | | 0.01% PS80 | <LOQ of 0.1% | 1.1 | <LOQ of 0.1% |
| 출발 물질 | | | <LOQ of 0.1% | | |

[0765] *HIAC(2주 샘플)*

[0766] 미립자 물질 실험은 HIAC 9703+를 사용하여 수행되었다. 분석을 위해 0.3 mL의 샘플 부피를 평가하기 전에 0.1 mL의 샘플로 기기의 무게를 측정했다. 각 실행 사이에 기기를 물로 세척했다. 샘플 외에 완충액과 출발물질을 분석한 결과 유의미한 수의 입자는 보이지 않았다. 결과는 표 66 내지 69에 나타나 있다.

*표 66*

[0767] HIAC ≥ 2 μm 입자/mL

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 113.33 | 740.00 | 210.00 |
| B | | 0.01% PS80 | 53.33 | 50.00 | 63.33 |
| C | | 0.01% PS80 | 176.67 | 193.33 | 120.00 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 70.00 | 43.33 | 1466.67 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 93.33 | 83.33 | 193.33 |
| F | | 0.01% PS80 | 73.33 | 150.00 | 73.33 |
| G | | 0.01% PS80 | 83.33 | 210.00 | 116.67 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 40.00 | 100.00 | 5436.67 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 33.33 | 253.33 | 86.67 |
| J | | 0.01% PS80 | 93.33 | 50.00 | 153.33 |
| K | | 0.01% PS80 | 150.00 | 280.00 | 196.67 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 56.67 | 76.67 | 93.33 |
| M | | 0.01% PS80 | 283.33 | 193.33 | 60.00 |
| N | | 0.01% PS80 | 126.67 | 190.00 | 93.33 |

*표 67*

[0768] HIAC ≥ 5 μm 입자/mL

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 33.33 | 220.00 | 56.67 |
| B | | 0.01% PS80 | 20.00 | 16.67 | 23.33 |
| C | | 0.01% PS80 | 53.33 | 113.33 | 50.00 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 13.33 | 13.33 | 550.00 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 43.33 | 30.00 | 33.33 |
| F | | 0.01% PS80 | 36.67 | 36.67 | 23.33 |
| G | | 0.01% PS80 | 30.00 | 46.67 | 33.33 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 6.67 | 26.67 | 1560.00 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 26.67 | 56.67 | 20.00 |
| J | | 0.01% PS80 | 33.33 | 3.33 | 36.67 |
| K | | 0.01% PS80 | 36.67 | 76.67 | 70.00 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 20.00 | 26.67 | 26.67 |
| M | | 0.01% PS80 | 103.33 | 40.00 | 16.67 |
| N | | 0.01% PS80 | 40.00 | 23.33 | 33.33 |

*표 68*

[0769] HIAC ≥ 10 μm 입자/mL

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 13.33 | 60.00 | 20.00 |
| B | | 0.01% PS80 | 6.67 | 3.33 | 6.67 |
| C | | 0.01% PS80 | 13.33 | 83.33 | 20.00 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 6.67 | 10.00 | 66.67 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 10.00 | 16.67 | 13.33 |
| F | | 0.01% PS80 | 3.33 | 10.00 | 3.33 |
| G | | 0.01% PS80 | 6.67 | 16.67 | 0.00 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 3.33 | 6.67 | 143.33 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 20.00 | 26.67 | 3.33 |
| J | | 0.01% PS80 | 13.33 | 0.00 | 0.00 |
| K | | 0.01% PS80 | 16.67 | 13.33 | 33.33 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 3.33 | 16.67 | 10.00 |
| M | | 0.01% PS80 | 46.67 | 26.67 | 3.33 |
| N | | 0.01% PS80 | 10.00 | 3.33 | 20.00 |

*표 69*

[0770] HIAC ≥ 25 μm 입자/mL

| 코드 | 당 | 계면활성제 | 2 내지 8℃ | 50℃ | 동결 해동 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 8% w/v 수크로스 | 없음 | 3.33 | 0.00 | 0.00 |
| B | | 0.01% PS80 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| C | | 0.01% PS80 | 3.33 | 6.67 | 0.00 |
| D | 4% w/v 수크로스 | 없음 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| E | 6% w/v 만니톨 | 없음 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| F | | 0.01% PS80 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| G | | 0.01% PS80 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| H | 2% w/v 만니톨 | 없음 | 0.00 | 6.67 | 0.00 |
| I | 6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨 | 없음 | 3.33 | 6.67 | 0.00 |
| J | | 0.01% PS80 | 3.33 | 0.00 | 0.00 |
| K | | 0.01% PS80 | 6.67 | 0.00 | 3.33 |
| L | 4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨 | 없음 | 0.00 | 6.67 | 3.33 |
| M | | 0.01% PS80 | 6.67 | 3.33 | 0.00 |
| N | | 0.01% PS80 | 0.00 | 0.00 | 6.67 |

[0771] *요약 및 결론*

[0772] 모든 샘플을 시각적 외관(2주), pH(완충액 교환 및 2주), A280(완충액 교환 및 2주), DLS(2주), DSF(1주), SEC(2주) 및 HIAC(2주)로 분석했다.

[0773] 대부분의 샘플 농도는 완충액 교환 종료 시 목표 농도의 10% 이내였다. 두 샘플 E(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, pH 6.5) 및 F(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, 0.01% PS80 pH 6.5)는 완충액 교환의 종료시 0.89 mg/mL의 농도를 가졌다. 각 조건(2 내지 8℃, 50℃)에서 인큐베이션이 끝나면, 평가된 14개 제형 중 10개가 시작 농도와 일치하는 농도를 보였다. 제형 A(20 mM 시트레이트, 8% 수크로스, pH 6.5), B(20 mM 시트레이트, 8% 수크

로스, 0.01% PS80, pH 6.5), E(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, pH 6.5)에 대한 모든 3개의 샘플 및 F(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, 0.01% PS80)는 0.87 mg/mL 내지 0.79 mg/mL 범위의 농도를 가졌다.

[0774] pH에 의한 평가는 다양한 샘플 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다.

[0775] 시각적 외관에 의한 평가는 샘플의 색상 및 투명도에서 유의한 차이를 나타내지 않았다. 육안으로 볼 때 대부분의 샘플에는 눈에 보이는 미립자가 없었다. 제형 A(20 mM 시트레이트, 8% 수크로스, pH 6.5)에 대한 50℃ 샘플, 제형 D(20 mM 시트레이트, 4% 수크로스, pH 6.5)에 대한 동결 해동 샘플, 제형 I(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, pH 6.5)에 대한 동결 해동 샘플 및 제형 L(20 mM 시트레이트, 4% 수크로스, 2% 만니톨, pH 6.5)에 대한 동결 해동 샘플은 모두 약간의 작은 둥근 미립자를 볼 수 있었다. 제형 H(20 mM 시트레이트, 2% 만니톨, pH 6.5)에 대한 동결 해동 샘플은 많은 작은 둥근 가시적 미립자를 가졌다. 특히, 이들 제형 모두 4개 모두 계면활성제(0.01% P80)가 부족했다.

[0776] 완충액 교환(2 내지 8℃에서 1주 동안 보관) 후 남은 물질의 시차 주사 형광측정법에 의한 평가는 제형 E(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, pH 6.5) 및 I(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, pH 6.5)는 1 mg/mL 샘플에 대해 가장 높은 $T_{m1}$을 가졌던 반면, 제형 G(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, 0.01% PS80, 10 mg/mL), K(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, 0.01% PS80 pH 6.5, 10 mg/mL) 및 N(20 mM 시트레이트, 4% 수크로스, 2% 만니톨, 0.01% PS80, pH 6.5, 10 mg/mL)은 10 mg/mL 샘플에 대해 가장 높은 $T_{m1}$을 가졌다. 제형 I(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, pH 6.5), J(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, 0.01% PS80, pH 6.5), 및 L(20 mM 시트레이트, 4% 수크로스, 2% 만니톨, pH 6.5)는 1mg/mL 샘플에 대해 가장 높은 $T_{m2}$를 가졌고, 제형 K(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, 0.01% PS80, pH 6.5, 10mg/mL)는 10 mg/mL 샘플에 대해 가장 높은 $T_{m2}$을 가졌다. 제형 F(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, 0.01% PS80)는 다른 1 mg/mL 샘플보다 훨씬 더 높은 $T_{agg}$를 가졌다. 10 mg/mL 샘플은 $T_{agg}$와 관련하여 일치했다. 전반적으로 모든 샘플은 $T_{m1}$ 값 > 66℃를 보여주었다.

[0777] 2주 물질의 SEC-HPLC에 의한 평가는 2 내지 8℃ 샘플과 동결 해동 샘플 사이에서 최소 변동을 보여주었다. 1 mg/mL 50℃ 샘플의 %주요는 68.8%-88.9% 범위였다. 제형 D(20 mM 시트레이트, 4% 수크로스, pH 6.5), E(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, pH 6.5), I(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, pH 6.5) 및 J(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, 0.01% PS80, pH 6.5)는 모두 80%를 초과하는 %주요를 가졌다. 10 mg/mL 50℃ 샘플의 %주요는 57.4% 내지 76.5% 범위였다. 제형 C(20 mM 시트레이트, 8% 수크로스, 0.01% PS80, pH 6.5, 10mg/mL), N(20 mM 시트레이트, 4% 수크로스, 2% 만니톨, 0.01% PS80, pH 6.5, 10mg/mL)은 70% 초과의 %주요를 갖는 반면, 제형 K(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, 0.01% PS80, pH 6.5, 10mg/mL)는 57.4%에서 가장 낮은 %주요를 가졌다.

[0778] 광산란 데이터는 제형 I(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, pH 6.5) 및 J(20 mM 시트레이트, 6% 수크로스, 1% 만니톨, 0.01% PS80, pH 6.5)가 일반적으로 3개의 테스트된 조건에 대해 가장 작은 평균 크기 및 가장 작은 단량체 크기를 가졌다. 1 mg/mL 샘플(제형 A, B, I, J, L 및 M) 중 일부에서 작은 종이 검출되었으며, 대부분 수크로스 및 만니톨에서 유래한 것 같다. 작은 종은 10 mg/mL 샘플에서 검출되지 않았으며, 더 높은 농도에 의해 가려졌을 가능성이 크다. 자동화된 분석으로 인해, 이 종의 존재는 샘플의 다분산성에 관한 결론을 복잡하게 만들었다. 평균 크기와 관련하여, 제형 I 및 J는 3가지 조건 각각에 대해 대부분의 1 mg/mL 샘플보다 일관되게 더 작은 평균 크기를 가졌다. 제형 I 및 J는 또한 2 내지 8℃ 조건 및 50℃ 조건에 대해 대부분의 1 mg/mL 샘플보다 더 작은 단량체 크기를 가졌다. 제형 D(20 mM 시트레이트, 4% 수크로스, pH 6.5), E(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, pH 6.5), F(20 mM 시트레이트, 6% 만니톨, 0.01% PS80), 및 H(20 mM 시트레이트, 2% 만니톨, pH 6.5)는 동결 해동 조건에 대해 나머지 1 mg/mL 샘플보다 더 작은 단량체 크기를 가졌다. 10 mg/mL 샘플의 경우 모든 샘플은 3가지 테스트 조건에서 대체로 일관되었다. 10 mg/mL 50℃ 샘플은 평균 크기 및 단량체 크기 모두에서 상당한 증가를 보였다. 다수의 샘플에서 두 번째 종(200 d.nm 내지 1200 d.nm)이 검출되었고 대부분의 샘플에서 세 번째 종(1500 d.nm-5500 d.nm)이 검출되었다. 이러한 더 큰 종은 3가지 조건 모두에서 1 mg/mL 샘플에서 주로 검출되었다.

[0779] HIAC에 의한 평가는 시각적 외관 데이터를 크게 확증했다. 제형 A(20 mM 시트레이트, 8% 수크로스, pH 6.5)에 대한 50℃ 샘플, 제형 D(20 mM 시트레이트, 4% 수크로스, pH 6.5)에 대한 동결 해동 샘플 및 제형 H(20 mM 시트레이트, 2% 만니톨, pH 6.5)에 대한 동결 해동 샘플은 모두 ≥ 2 μm 입자 계수, ≥ 5 μm 입자 계수 및 ≥10 μm 입자 계수가 더 높았다. 이 3개의 샘플을 제외하고 나머지 샘플은 비교적 일관성이 있었다. 어떤 샘플도 USP <787> 사양을 초과하지 않았다.

[0780] 제형 J(20 mM 시트레이트, 6% w/v 수크로스, 1% w/v 만니톨, 0.01% PS80, pH 6.5)의 성능이 가장 바람직한 것으로 결정되었다. 10 mg/mL의 더 높은 농도(제형 K)에서의 이러한 완충액/부형제/계면활성제 조합은 50℃에서 2주 인큐베이션 후에 SEC-HPLC에 의해 잘 수행되지 않았다. 또한, 1 mg/mL 샘플은 일반적으로 10 mg/mL 샘플만큼 또는 더 나은 성능을 보였다.

[0781] **실시예 25: DF hIL12-Fc si의 약동학(PK) 분석**

[0782] DF hIL12-Fc si는 비례적으로 증가하는 부작용 없이 IL12의 효능을 향상시키도록 설계된 1가 인간 IL12-Fc 융합 단백질이다. DF hIL12-Fc si는 rhIL12에 비해 실질적으로 더 긴 반감기를 갖는다. DF hIL12-Fc si의 연장된 반감기는 빈번한 반복 투여와 그에 따른 독성을 유발하는 IL12 노출의 반복적인 스파이크 없이 연장된 약력학적 프로파일을 가능하게 한다. 더 긴 반감기는 마우스 모델에서 더 적은 빈도의 투여로 상당히 더 큰 항-종양 활성을 가능하게 하며, 이는 환자에게 3주에 한 번(Q3W)과 같이 드물게 투여하는 것이 효과적일 수 있고 허용가능한 안전성 프로파일을 제공할 수 있음을 시사한다.

[0783] 더 나은 내약성을 초래할 수 있는 투여 후 관찰된 최대 혈청 농도($C_{max}$)에서 약물 농도의 스파이크를 피하면서 더 나은 약동학(PK) 프로파일 때문에 피하(SC) 경로가 DF hIL12-Fc si의 투여에 가장 적절한 것으로 선택되었다.

[0784] 시험관내 약리학

[0785] *시험관내 결합 특성*

[0786] DF hIL12-Fc si는 각각의 수용체인 IL12R 및 FcRn에 대한 천연 IL12 및 인간 IgG1 Fc의 결합 친화도를 유지하였다. 대조적으로, DF hIL12-Fc si의 인간 IgG1 Fc 부분은 FcγR에 대한 결합을 폐지하도록 돌연변이되었다.

[0787] 시험관내 세포 활성

[0788] DF hIL12-Fc si의 효능을 rhIL12의 효능과 비교하기 위해, 파이토헤마글루티닌(PHA) 또는 항-CD3 항체로 자극된 인간 1차 면역 세포로부터의 IFNγ 생산을 시험관내에서 분석하였다. DF hIL12-Fc si 및 rhIL12 둘 모두는 활성화된 인간 PBMC, 분리된 인간 T 세포 또는 분리된 인간 NK 세포를 사용한 IFNγ 생산 검정 전반에 걸쳐 일관되게 유사한 효능을 나타냈다.

[0789] 임상 등급 DF hIL12-Fc si를 갖는 자극되지 않은 인간 PBMC에서 별도의 시험관내 연구를 수행하여 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 유도할 가능성을 평가하였다. 이 연구에서, DF hIL12-Fc si는 예상된 약리학과 일치하는 IFNγ의 용량-의존적 증가만을 유도했지만, 평가된 다른 7개 사이토카인의 분비를 유도하지 않았다.

[0790] *시험관 내 종 교차-반응성*

[0791] 독성 연구에 적합한 종을 평가하기 위해 마우스, 래트 및 사이노몰구스 원숭이 면역 세포로부터 IFNγ 방출을 자극하는 데 있어서 DF hIL12-Fc si의 시험관내 활성을 분석하였다.

[0792] 사이노몰구스 원숭이(*Macaca fascicularis*)는 다음을 기반으로 한 비임상 안전성 연구의 수행을 위한 유일한 약리학적으로 관련된 종으로 선택되었다: 종에 걸친 IL12의 아미노산 서열 비교; 인간 PBMC 서브세트에 대한 결합 패턴과 비교하여 PBMC에서 사이노몰구스 원숭이 면역 세포 서브세트에 대한 IL12Rβ1 발현에 대한 DF hIL12-Fc si의 결합 패턴; 인간에 비해 DF hIL12-Fc si에 의한 사이노몰구스 원숭이 1차 면역 세포에서 IFNγ 방출의 자극.

[0793] 문헌(Schoenhaut DS, Chua AO, Wolitzky AG, Quinn PM, Dwyer CM, McComas W, et al., *J Immunol.* 1992;148(11):3433-40)과 일치하며, 인간 DF hIL12- Fc si 도 rhIL12도 마우스 비장세포 또는 래트 PBMC로부터의 IFNγ 생산을 향상시키지 않았다.

[0794] 생체내 약리학

[0795] *마우스에서 생체내 약리학*

[0796] 인간 IL12가 마우스 세포에서 기능적이지 않았기 때문에, 인간 DF hIL12-Fc si 약물 후보를 미러링하는 대리물 뮤린 IL12-Fc가 생성되어, 동계 마우스에서 생체내 종양 모델에서 PK/PD 프로파일 및 효능의 조사를 가능하게 하였다. 마우스 IL12는 천연 IL12를 가진 인간에서 관찰된 것과 비교하여 마우스에서 유사한 발현 패턴 및 기능을 갖는 것으로 간주된다(Car 1999).

[0797] DF-mIL-12-Fc si로 명명된 대리물 분자는 p35 및 p40 서브유닛이 2개의 상이한 Fc 변이체의 N-말단에 융합된 뮤린 IL12를 사용한다. 마우스 IgG2a Fc 단편은 FcRn에 대한 결합을 유지하면서 FcγR 결합을 폐지하도록 돌연변이되었고(Schoenhaut DS, Chua AO, Wolitzky AG, Quinn PM, Dwyer CM, McComas W, et al., *J Immunol.* 1992;148(11):3433-40), 이는 DF hIL12-Fc si(인간 IgG1 Fc 침묵)에서 사용되는 인간 Fc 변이체와 가장 유사한 것으로 밝혀졌다.

[0798] DF-mIL-12-Fc si의 생체외 생물학적 효능

[0799] DF-mIL-12-Fc si의 효능(평균 50% 유효 농도[EC50] = 2.07 ± 0.8 pM)은 rmIL12의 효능(평균 EC50 = 0.69 ± 0.14 pM)과 비슷했다. 인간 DF hIL12-Fc si도rhIL12도 모두 마우스 비장세포로부터의 IFNγ 생산을 향상시키지 않았으며, 이는 종 교차-반응성의 결여를 확인시켜 주었다.

[0800] DF-mIL-12-Fc si의 생체내 특성화 및 약동학

[0801] BALB/c 또는 C57BL/6 마우스에서 분자의 단일 용량 투여 후에 DF-mIL-12-Fc si의 PK/PD 프로파일 및 생체이용률을 평가하였다.

[0802] DF-mIL-12-Fc si는 29.85시간의 연장된 혈청 $t_{1/2}$를 나타내었으며, 이는 rmIL12($t_{1/2}$ = 6.05시간)보다 약 5배 더 길었다. DF-mIL-12-Fc si의 5배 연장된 $t_{1/2}$는 매개된 IFNγ 생산을, rmIL12($AUC_{0-219h}$ = 20,304h*pg/mL)에 비해 더 내구성이고 더 오래 지속되는 약 40배 더 크게 만들었다(투여 시점부터 마지막 관찰 시점까지의 농도-시간 곡선 아래 면적 [$AUC_{0-219h}$] = 916,654h*pg/mL). IFNγ 수준은 DF-mIL-12-Fc si의 단일 투여 후 200시간 이상 동안 상승된 상태를 유지했으며, IFNγ 노출의 이러한 향상은 rmIL12 군의 것과 동일한 양의 DF-mIL-12-Fc si를 투여한 결과로 나타났으며, 거의 동일한 $C_{max}$를 얻었다.

[0803] BALB/c 마우스에서, DF-mIL-12-Fc si의 생체이용률은 IP 및 SC 투여 시 각각 66% 및 32%였다. C57BL/6 마우스에서 73% 및 44%(각각 IP 및 SC)의 유사한 생체 이용률이 얻어졌다.

[0804] 대략 4배 더 높은 IFNγ 분비가 BALB/c 마우스에 비해 C57BL/6 마우스에서 관찰되었다(IFNγ의 $C_{max}$는 C57BL/6 및 BALB/c 마우스에서 각각 약 25,000 및 약 6,000 pg/mL였다).

[0805] 중요하게는, 혈청 IFNγ 수준에 의해 측정된 PD 반응은 생체이용률의 차이와 SC 투여 후 관찰된 더 낮은 $C_{max}$에도 불구하고 투여 경로에 관계없이 유사했다. 이러한 결과는 IL12-Fc 형식이 IV 경로에서와 같이 $C_{max}$의 1/10에만 노출되는 반면, SC 경로에 의해 완전한 PD 효능을 달성할 수 있음을 시사한다. 특정 IL12 독성은 IFNγ에 의해 매개되므로 IV 또는 SC 투여 후 유사할 수 있지만 다른 부작용은 IFNγ 독립적인 것으로 보고되었으며(Leonard JP, Sherman ML, Fisher GL, Buchanan LJ, Larsen G, Atkins MB, et al., *Blood.* 1997;90(7):2541-8), 더 낮은 IL12 $C_{max}$로 인해 SC 투여 후 잠재적으로 덜 뚜렷할 수 있다.

[0806] 요약하면, DF-mIL-12-Fc si는 C57BL/6 및 BALB/c 마우스 균주에서 IP 및 SC로 투여할 때 유리한 생체이용률로 rmIL12와 비교하여 연장된 혈청 $t_{1/2}$ 및 연장된 IFNγ 생산을 입증했다. 그러나, 두 투여 경로 모두 IV 투여에서와 유사한 혈청 IFNγ 수준을 산출했고, BALB/c의 것과 비교하여 C57BL/6 마우스에서 4배 더 높은 IFNγ 분비가 관찰되었다.

[0807] DF-mIL-12-Fc si 치료 지수

[0808] B16F10 흑색종 모델에서, IL12 변이체 DF-mIL-12-Fc si 및 rmIL12는 PD 반응, 내약성과 함께 그들의 IL12 혈청 노출 수준(DF-mIL-12-Fc si 매주 및 rmIL12 매일), 및 rmIL12와 비교하여 DF-mIL-12-Fc si의 이익-위험 프로파일을 결정하기 위해 분석된 생체내 효능과 일치하도록 투여되었다.

[0809] 미경험 C57BL/6에서 rmIL12의 반복 SC 투여는 매주 주사된 DF-mIL-12-Fc si와 비교하여 6일 이내에 혈청 IFNγ의 심각한 축적을 초래하였고; rmIL12 처리 동물의 AUC IFNγ는 DF-mIL-12-Fc si 처리 마우스보다 2.8-4.5배 증가했다. 또한, rmIL12의 후속 용량은 IFNγ 생성을 거의 또는 전혀 초래하지 않았으며, 이는 반응을 제한하는 강력한 음성 피드백을 시사한다. 대조적으로, 매주 투여된 DF-mIL-12-Fc si는 1차 용량과 유사한 PD 프로파일을 나타내는 2차 용량으로 지속되고 중간 정도의 IFNγ 분비를 초래했다. 또한, B16F10 종양-보유 C57BL/6 마우스에서, 0.5 또는 1 μg rmIL12를 매일 투여하면 치명적이었으며 모든 마우스는 치료 1주일 후에 안락사되었다. 0.25 μg rmIL12(MTD)의 매일 투여는 1 μg rmIL12와 등몰 수준으로 매주 투여된 DF-mIL-12-Fc si와 비교하여

종양 진행을 조절하는 데 덜 효과적이었다.

[0810] 이러한 발견은 rhIL12로 수행된 임상 시험에서 관찰된 독성이 적어도 부분적으로는 빈번한 투여 일정의 결과임을 뒷받침한다.

[0811] 마우스 종양 모델에서 DF-mIL-12-Fc si 단일요법의 효능

[0812] 2개의 상이한 마우스 모델, B16F10 흑색종(C57BL/6에서 유래) 및 CT26-20.7 결장암종(BALB/c에서 유래)을 선택하여 생체내 DF-mIL-12-Fc si 효능을 분석하였다. B16F10은 "저온(cold)" 종양 모델이며 단일 제제로서 항체-의존성 세포독성(ADCC) 기능을 갖는 관문 차단 및 모노클로날 항체에 내성이 있는 것으로 보고되었다(Mosely SI, Prime JE, Sainson RC, Koopmann JO, Wang DY, Greenawalt DM, et al., *Cancer Immunol Res.* 2017;5(1):29-41). CT26은 염증성 종양 미세환경을 나타내는 것으로 알려진 잘 특성화된 결장암종 모델이다. CT26-20.7은 모계통과 유사한 성장 및 특성을 갖는 뮤린 Tyrp1 이식유전자를 사용한 형질도입에 의해 유도된 CT26의 하위 계통이다.

[0813] 약리학 연구는 (1) DF-mIL-12-Fc si 및 rmIL12의 생체내 활성을 비교하고; (2) 확립된 및 대형 800 $mm^3$ 종양에서 DF-mIL-12-Fc si의 용량 반응 및 빈도를 평가하고; (3) DF-mIL-12-Fc의 IP 및 SC 투여가 유사한 항-종양 반응을 매개하는지 여부를 결정하고; 및 (4) 종양 부담에 대한 다양한 투여 빈도의 영향을 평가한다.

[0814] CT26 결장암종 모델에서 DF-mIL-12-Fc si의 효능

[0815] CT26-20.7 종양-보유 BALB/c 마우스는 평균 종양 부피(MTV)가 270 $mm^3$에 도달한 후, 1 μg rmIL12와 같은 몰의 용량으로 주 1회 5주 동안 DF-mIL-12-Fc si, mIgG2a 이소타입 대조군 또는 rmIL12로 처리하였다. DF-mIL-12-Fc si로 처리하면 항종양 반응이 증가하여($p<0.0001$), rmIL12 처리 군에서 10% CR과 비교하여 100% 완전 반응(CR)이 생성되었다.

[0816] CT26-20.7 종양-보유 BALB/c 마우스에서 DF-mIL-12-Fc si 용량 수준 및 빈도의 조사에서, DF-mIL-12-Fc si의 단일 용량이 100% 반응률을 유도하는 것으로 관찰되었다. 모든 마우스가 DF-mIL-12-Fc si 처리에 반응했지만, 반응은 덜 지속되었고 종양의 20%가 후기 단계에서 진행되었다. 마우스에 2주 동안 매주 1회 투여했을 때 유사한 결과가 얻어졌다.

[0817] 잠재적인 용량-효과의 조사는 1 또는 0.1 μg에서 처리된 군 사이의 항종양 효과의 상당한($p<0.05$) 용량-의존적 적정을 나타내었고; 그러나 10배 더 낮은 DF-mIL-12-Fc si 용량 농도(0.1 μg)로 처리된 마우스의 80%가 치료에 반응하고 생존이 연장되었다.

[0818] 더욱이, CT26-20.7 종양에 대한 유사한 항종양 효능이 7주 동안 상이한 경로(IP 또는 SC) QW를 통해 1 μg rmIL12와 등몰 용량에서 DF-mIL-12-Fc si가 투여된 평균 종양 부피가 230 $mm^3$인 종양 보유 BALB/c 마우스에서 관찰되었다(**도 19a 내지 19b**). 이러한 발견은 IFNγ가 항종양 효능의 주요 매개자임을 나타내는 공개된 데이터와 일치하며, DF-mIL-12-Fc si를 사용한 이러한 연구는 다양한 경로에 따른 $C_{max}$의 차이에도 불구하고 IV, IP 또는 SC 투여 후 유사한 수준의 IFNγ를 입증했다.

[0819] DF-mIL-12-Fc 단일요법이 더 큰 말기 종양에 대해 효과적인 면역 반응을 유도할 수 있는지 여부를 분석하기 위해, CT26-20.7 종양-보유 마우스는 815 $mm^3$의 평균 종양 부피에 도달한 후 접종 후 18일에 처리되었다. DF-mIL-12-Fc si는 7주 동안 1 또는 2 μg의 rmIL12와 등몰의 용량 수준으로 매주 1회 SC 투여되거나 1회 투여된 2 μg의 등몰로 투여되었다. 더 큰 종양 부피를 가진 이 모델에서, 2 μg DF-mIL-12-Fc si의 단일 용량은 80%의 CR 비율로 강력한 항종양 반응을 유도하기에 충분했다. 더욱이, 1 또는 2 μg의 매주 투여는 종양 조절을 유지하여 100%(매주 1 μg) 또는 90%(매주 2μg)의 CR 비율을 초래했다. DF-mIL-12-Fc si는 임상적 관찰이나 체중에 대한 영향 없이 내약성이 좋았으며, 더 큰 종양의 퇴행을 매개하였다.

[0820] B16F10 흑색종 모델에서 PD1 차단을 사용한 DF-mIL-12-Fc si 조합 요법의 효능

[0821] PD1 차단은 확립된 B16F10 종양에 대해 거의 또는 전혀 효능이 없는 것으로 알려져 있다(Mosely 2017). DF-mIL-12-Fc si 및 PD1 차단의 조합 요법은 항종양 면역 반응이 증폭될 수 있는지 분석하기 위해 2건의 연구에서 B16F10 종양 모델에서 수행되었다. C57BL/6 마우스를 평균 종양 부피가 약 215$mm^3$ 또는 약 200$mm^3$에 도달하면 단일 제제로 DF-mIL-12-Fc si 또는 항-PD1으로 및 조합하여 처리하였다(각각 연구 1 및 연구 2). 종양-보유 마우스에 0.5 μg의 rmIL12와 등몰량의 용량으로 DF-mIL-12-Fc si IP(연구 1에서 8주 동안 QW) 또는 SC(연구 2에

서 7주 동안 QW)를 투여하고, 항-PD1은 200 μg에서 매주 2회 IP 투여(각각 연구 1 또는 2에서 19 또는 13회 용량에 대해 매주 2회)하였다.

[0822] DF-mIL-12-Fc si 단독의 투여가 종양 퇴행을 지연시킨 반면, PD1 차단과의 조합은 항종양 반응의 기간을 추가로 연장시켰다. DF-mIL-12-Fc si와 PD1 차단을 조합하면 단일 요법에서 관찰된 것과 비교하여 생존이 연장되었다. 상승적 효능에도 불구하고, DF-mIL-12-Fc si 및 항 PD1 조합 요법의 요법은 B16F10 종양-보유 마우스에 의해 내약성이 좋은 것으로 나타났다. DF-mIL-12-Fc si와 항-PD1의 조합에 대한 부가적 또는 상승적 독성의 징후는 없었고, 임상 관찰이나 체중에 대한 영향도 없었다.

[0823] 원숭이의 생체내 약리학

[0824] 비임상 독성 연구에서 사이노몰구스 원숭이에게 DF hIL12-Fc si를 IV(1.9 내지 40 μg/kg) 또는 SC(1 내지 20 μg/kg)로 투여하였다. 투여 후, PD 마커 IFNɣ 및 인터페론 감마-유도성 단백질 10(IP-10)의 실질적인 2차 피크가 뒤따랐으며, 이는 용량 의존적이었다.

[0825] 비-GLP 및 GLP 연구에서, DF hIL12-Fc si로 처리된 원숭이는 IFNɣ에서 일반적으로 용량-의존적 증가를 나타내었고, 피크 수준은 용량 후 48 내지 72시간에 발생하였다. IP10도 비슷하게 증가했다. 등몰 용량 수준에서 rhIL-12 및 DF hIL12-Fc si와의 일 대 일 비-GLP 비교에서, DF hIL12-Fc si는 일반적으로 rhIL12에 의해 생성된 IFNɣ 반응보다 더 오래 지속되는 IFNɣ의 더 큰 증가를 야기했다. DF hIL12-Fc si는 투여 후 120-168시간에 여전히 검출가능한 IFNɣ 반응을 생성한 반면, 등몰량의 rhIL12 IFNɣ는 유사한 시점에서 기준선으로 복귀하였다. DF hIL12-Fc si의 더 지속적인 IFNɣ 반응은 rhIL12와 비교하여 DF hIL12-Fc si의 연장된 $t_{1/2}$ 때문일 가능성이 높다. IP10은 rhIL12와의 비-GLP 일 대 일 비교에서 평가되지 않았다.

[0826] GLP 연구에서, 피크 IFNɣ 수준은 일반적으로 ≥8 μg/kg SC 및 12 μg/kg IV에서 유사했지만, 군 내에서 약간의 개별 동물 가변성이 있었다. 반복 투여 후 IFNɣ 및 IP10 반응의 일부 감쇠가 관찰되었지만, GLP 연구의 일부 원숭이는 첫 번째 및 두 번째 투여에 대해 상당한 IFNɣ 반응을 보여주었다. GLP 연구에서 세 번째 투여 후, 약독화 또는 항-약물 항체(ADA)의 가능한 영향으로 인해 IFNɣ의 증가가 최소 또는 전혀 없었다. DF hIL12-Fc si의 세 번째 투여 후 IP10 반응은 IFNɣ 반응보다 더 상당했으며, 아마도 IP10의 더 큰 $t_{1/2}$를 반영할 수 있다.

[0827] 이차 약리학

[0828] *FcɣR에 대한 결합*

[0829] DF hIL12-Fc si가 FcɣR에 결합할 가능성을 표면 플라즈몬 공명(SPR)에 의해 평가하였다. Biacore™ 8K SPR 시스템을 사용하여 부위-특이적 비오틴화를 통해 칩 상에 포획된 재조합 인간(CD64, CD32a H131 및 R131 대립유전자, CD16a V158 및 F158 대립유전자, CD32b, CD16b) 및 사이노몰구스(CD64 및 CD16) 수용체에 대한 DF hIL12-Fc si의 결합을 평가하였다. 잘 정립된 IgG1 생물학적 약물인 트라스투주맙은 이소타입-특이적 실험 대조군으로 사용되었다. 데이터의 정성적 평가는 DF hIL12-Fc si가 테스트된 FcɣR에 의미 있는 결합을 나타내지 않았다는 결론을 내렸다. 대조적으로, 동일한 수용체-특이적, 생리학적으로 관련된 농도에서 IgG1 대조군 트라스투주맙의 적정은 예상대로 FcɣR에 걸쳐 전체 범위의 용량-의존적 결합을 보여주었다.

[0830] 또한, 인간 IgG1 Fc 도메인은 보체 의존성 세포독성(CDC)을 매개하는 고전적 보체 캐스케이드의 성분인 C1q에 결합하는 것으로 알려져 있다(Idusogie 2000). DF hIL12-Fc si가 CDC를 유발하지 않는다는 것을 확인하기 위해, 3일 동안 PHA로 자극된 인간 PBMC를 0.0823 내지 20 nM 범위의 DF hIL12-Fc si의 존재 하에 5% 인간 보체 혈청과 함께 인큐베이션하였다. 혈청의 첨가는 CDC를 유발하지 않았다. 대조적으로, 항-MHC1 항체(양성 대조군으로 사용)는 T 세포의 보체 혈청-의존적 사멸을 유도하였다.

[0831] IFNɣ 분비를 위한 대리물로서의 C-반응성 단백질

[0832] C-반응성 단백질(CRP)은 심각한 감염이 의심되는 환자를 모니터링하는 데 사용되는 초기 단계 염증의 마커이다. 반감기가 짧기 때문에 임상 바이오마커로 사용하기가 훨씬 더 어려운 IFN 감마의 분비 측정을 위한 대리물로서 사이노몰구스 연구에서 증가된 CRP 수준이 사용된다. 이러한 연구에 기초하여, CRP의 측정은 임상 환경에서 DF hIL12-Fc si의 PD 활성을 검출하기 위한 보다 신뢰할 수 있는 바이오마커를 나타낸다.

[0833] FcRn에 대한 결합

[0834] DF hIL12-Fc si가 사이노몰구스 원숭이 및 인간 FcRn에 결합할 가능성의 평가는 예상대로 인간 및 사이노몰구스

원숭이 FcRn 결합이 FcγR-침묵 돌연변이에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 보여주었다. DF hIL12-Fc si 및 IgG1 이소타입 대조군 트라스투주맙은 pH 6.0에서 사이노몰구스 원숭이 및 인간 FcRn에 대한 결합 친화도 값에서 필적할만하였다(< 1.5X 차이). 마찬가지로, 두 분자는 pH 7.4에서 테스트된 농도에서 정량가능한 결합이 부족하다는 점에서 유사했다.

[0835] 안전성 약리학

[0836] 안전성 약리학 종점(예를 들어, 사이토카인 평가, 체온, 호흡수, 혈압, 심박수, ECG 평가, 및 FOB 평가)을 사이노몰구스 원숭이에서 GLP 3주 반복-용량 독성 연구에 통합하였다.

[0837] 원숭이 QW에 3주 동안 DF hIL12-Fc si를 SC 20 μg/kg까지 또는 IV 12 μg/kg으로 투여한 후, 체온, 혈압, 또는 중추신경계(FOB 평가에 의해 측정), 호흡기계(호흡수에 의해 측정) 또는 심혈관계(ECG 및 심박수에 의해 측정)에 대한 DF hIL12-Fc si 관련 효과는 없었다.

[0838] GLP, 3주 반복-투여 독성 연구에서, IFNγ 및 IP10은 DF hIL12-Fc si의 투여 후 강력하게 증가되었으며, 이는 예상되는 약리학과 일치한다. 또한 일부 DF hIL12-Fc si-처리된 원숭이에서 IL-6의 산발적이고 최소 증가가 있었다. 원숭이를 대상으로 한 비-GLP 연구에서 예상되는 IFN γ 및 IP10 증가 외에도, IL6, 대식세포 염증 단백질(MIP) MIP-1α, MIP-1β 및 흉선- 및 활성화-조절된 케모카인(TARC)에서 최소 및 주로 일시적인 증가가 있었지만, 다른 측정된 사이토카인은 영향을 받지 않았다. 원숭이에서 이러한 생체내 결과는 자극되지 않은 인간 PBMC에서 사이토카인 방출 검정의 시험관내 결과와 일치하며, 여기서 IFNγ의 농도-의존적 증가만 관찰되었고 다른 사이토카인은 영향을 받지 않았다. 따라서, DF hIL12-Fc si는 CRS에 대한 가능성이 낮지만 DF hIL12-Fc si의 예상되는 약리학으로 인해 일부 사이토카인(예를 들어, IFNγ, IP-10)이 증가할 것으로 예상된다.

[0839] 동물에서 약동학 및 약물 대사

[0840] *개요*

[0841] DF hIL12-Fc si의 독성동태학(TK) 프로파일은 4개의 비-GLP 독성 연구 및 1개의 GLP 독성 연구에서 사이노몰구스 원숭이에게 단일, 반복 및/또는 교차 SC(21 내지 20 μg/kg) 및 IV(1.9 내지 40 μg/kg) 투여 후에 조사되었다. 혈장 TK는 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)(각 IL 12 서브유닛을 검출함으로써 DF hIL12-Fc si의 IL-12p70 측정) 및 MSD(DF hIL12-Fc si의 IL12p40 및 Fc 측정)에 의해 얻은 DF hIL12-Fc si 농도를 사용하여 평가되었다. 적격 ELISA 방법에서 유래된 데이터는 DF hIL12-Fc si의 노출 평가를 위한 바람직한 소스였다. 항-약물 항체(ADA) 방법은 SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 혈청에서 항-DF hIL12-Fc si 항체를 검출하기 위해 개발되었다; 이 방법은 GLP 3주 독성 연구에서 사용하기 위해 검증되었다.

[0842] 비-GLP 연구 및 ADA에서 작은 동물 수가 관찰된 가변성에 기여했을 수 있지만, SC 또는 IV 투여 후 DF hIL12-Fc si의 우세한 TK 프로파일은 용량-독립적(선형) 동역학을 특징으로 한다. DF hIL12-Fc si의 혈장 TK에서 전반적인 성별-관련 차이는 없는 것으로 나타났다.

[0843] 비-GLP 연구에서, SC 투여 후, 생체이용률은 ELISA 데이터에 기초하여 대략 60%였다. 4개의 비-GLP 연구에서 단일 또는 반복 SC 투여 후 개별 동물에 걸쳐 추정된 $t_{1/2}$의 범위는 12.4 내지 56.4시간이었다. $t_{max}$는 SC 투여 후 개별 동물에 걸쳐 4 내지 36시간 범위였으며, 가장 일반적으로 투여 후 8시간이었다. IV 투여 후 개별 동물에 걸쳐 추정된 $t_{1/2}$의 범위는 16.2 내지 82.4시간이었고, $t_{max}$는 투여 후 0.25 내지 1시간의 범위였다.

[0844] DF hIL12-Fc si의 TK 프로파일은 GLP 독성 연구에서 확인되었다. 일반적으로, DF hIL12-Fc si 평균 $C_{max}$, 투여 시점부터 투여 후 24시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적($AUC_{0-24}$) 및 $AUC_{0-168}$ 값의 성별-관련 차이는 2배 미만이었다. SC 투여 후, DF hIL12-Fc si 평균 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-168}$에 의해 평가된 노출은 일반적으로 4 μg/kg DF hIL12-Fc si에서 용량 수준이 증가함에 따라 증가하였다. 평균 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-168}$의 증가는 용량에 비례했다. DF hIL12-Fc si의 다중 투여 후에 DF hIL12-Fc si의 축적이 관찰되지 않았다. DF hIL12-Fc si의 피하 생체이용률은 대략 40%였다. SC 투여에 대한 평균 $t_{½}$은 1일 및 15일에 17.5 내지 35.8시간 범위인 반면, IV 투여에 대한 평균 $t_{½}$은 1일에 22.2시간 및 15일에 45.3시간이었다.

[0845] 원숭이에서의 단일-용량 비-GLP SC 연구에서, DF hIL12-Fc si에 대한 ADA는 8일까지 입증되었고, ADA는 22일까지 확인되었고; 그러나, ADA의 전체 역가는 상대적으로 낮고 낮은 양성 대조군에 가까운 값을 유지했다. 또 다른 비-GLP 연구에서 초기 SC 용량에 이어 IV 용량이 예상보다 낮은 IV 노출 프로필을 보여주었으며, 이는 역가

가 측정되지는 않았지만 ADA로 설명될 수 있다. 전반적으로, 비-GLP 연구의 데이터는 원숭이의 SC 경로가 IV 경로보다 ADA 발달에 더 취약할 수 있음을 시사하며, 이는 GLP 연구에서도 확인되었다. 예를 들어, GLP 연구에서 20 μg/kg SC의 원숭이 10마리 중 9마리 및 12 μg/kg IV의 원숭이 10마리 중 3마리가 15일까지 ADA가 발생했다. 확인된 ADA 샘플의 대부분은 3차 투여 전 15일에 나타났으며 일부 동물에서 최대 농도($C_{max}$)가 영향을 받아 중화 항체의 존재를 시사했다. ADA는 비-GLP 및 GLP 연구 모두에서 개별 원숭이의 노출에 영향을 주었지만, 적절한 노출은 DF hIL12-Fc si의 독성 프로파일을 자신 있게 정의하기에 충분히 긴 기간 동안 달성되었다. 그러나 원숭이의 ADA는 인간의 면역원성을 예측하지 못한다. 이러한 이유로 DF hIL12-Fc si-001 인간-최초(FIH, first-in-human) 연구는 연구 전반에 걸쳐 항-DF hIL12-Fc si 항체의 혈청 역가를 평가할 것이다.

[0846] 추가로, IFNγ 반응에 의해 측정된 DF hIL12-Fc si에 대한 약리학적 반응은 명백한 성별-관련 차이 없이 개별 동물에 걸쳐 가변적이었지만, 허용 용량을 비교할 때 약간의 용량-의존성을 나타내었다. 피크 IFNγ 반응은 비-GLP 및 GLP 연구에서 동물에 걸쳐 투여 후 3 내지 5일 범위였다. GLP 연구에서, IFNγ 반응은 반복 투여로 약화되었지만, 첫 번째 및 두 번째 투여 후 작은 비율의 동물이 IFNγ 반응을 나타냈다. 또한, IP-10의 용량 의존적 증가는 감쇠와 함께 첫 번째 및 세 번째 용량 후에 감지할 수 있었다. 투여 경로는 피크 약리학적 반응의 시기에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

[0847] 소분자 약물에 대해 일상적으로 수행되는 이러한 연구가 모노클로날 항체와 같은 생물학적 제제에 필요하거나 유용하지 않은 것으로 간주되기 때문에, 대사 및 배설을 평가하기 위한 연구는 수행되지 않았다. IL12-Fc 융합 단백질인 DF hIL12-Fc si가 시토크롬 P450(CYP) 효소에 의해 대사된다고 믿을 이유가 없기 때문에, 약물-약물 상호작용(DDI)을 평가하기 위한 전용 연구는 수행되지 않았다. 따라서, CYP 효소를 억제하거나 유도하는 소분자가 DF hIL12-Fc si의 PK에 영향을 미칠 가능성은 낮고, 따라서 DF hIL12-Fc si에 대한 PK DDI 잠재력은 낮은 것으로 간주된다.

[0848] 흡수 및 약동학

[0849] *단일-용량 약동학*

[0850] 단일-용량 또는 반복-용량 독성 연구의 일부로서 DF hIL12-Fc si의 단일 용량 투여 후 노출은 급성 독성 평가에 유익했다. 연구 전반에 걸쳐, DF hIL12-Fc si는 단일 SC 용량으로 최대 20 μg/kg까지 허용되었다. 단일-용량 IV 최대 허용 용량(MTD)은 암컷에서 ≤ 19 μg/kg, 수컷에서 ≤ 20 μg/kg이었다; 암컷 또는 수컷에서 각각 ≥ 20 또는 ≥ 40 μg/kg의 단일 IV 용량은 DF hIL12-Fc si 투여 후 8일째에 조기 안락사를 초래했다.

[0851] 단일- 및 반복-용량 독성 연구에서 얻은 ELISA 데이터로부터 유래된 1일째 노출($C_{max}$ 및 투여 시간부터 마지막 정량화 가능한 샘플의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적[$AUC_{0-t}$]), 뿐만 아니라 $t_{max}$ 및 $t_{½}$ 결과는 표 70에 요약되어 있다.

표 70

사이노몰구스 원숭이에서 1일차 혈장 독성동역학의 비교

| 연구(GLP 상태) | 용량 수준 (μg/kg) | 투여 경로 | n | $C_{max}$ (pg/mL) | | $AUC_{0-t}$ (h*pg/mL)[a] | | $t_{max}$ (h) | | $t_{½}$ (h) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | M | F | M | F | M | F | M | F |
| RW11CN (비-GLP) | 1 | SC | 2/성별 | 2010 | 1380 | 85,100[b] | 61,600[b] | 8[c] | 8[c] | 13.8[d] | N/A |
| | 2 | SC | 2/성별 | 3900 | 1670 | 161,000[b] | 149,000 | 6[c] | 8[c] | 17.3 | 42.4 |
| | 4 | SC | 2/성별 | 5410 | 8010 | 425,000[e] | 515,000[e] | 22[d] | 6[c] | 32.5[d] | 37.8 |
| TD36MM (비-GLP) | 4 | SC | 2/성별 | 8860 | 10,500 | 562,000[e] | 590,000[e] | 22[c] | 22[c] | 40.2 | 35.4 |
| | 8 | SC | 2/성별 | 14,000 | 20,200 | 783,000[e] | 1,550,000[e] | 8[c] | 24[c] | 33.9 | 29.6[d] |
| NF37DV (GLP) | 4 | SC | 3/성별 | 11,800 | 10,300 | 480,000 | 426,000 | 8[c] | 8[c] | 19.5 | 17.5 |
| | 8 | SC | 5/성별 | 16,900 | 12,800 | 1,080,000 | 720,000 | 8[c] | 8[c] | 18.5 | 28.0 |
| | 20 | SC | 5/성별 | 25,700 | 32,900 | 2,390,000 | 2,490,000 | 24[c] | 48[c] | 31.9 | 35.8 |
| | 12 | IV | 5/성별 | 147,000 | 189,000 | 3,240,000 | 4,440,000 | 1[c] | 1[c] | 25.6 | 18.8 |
| QW56LH (비-GLP) | 1.9 | IV | 1/성별 | 53,600 | 47,900 | 1,450,000 | 921,000 | 0.25 | 0.25 | 30.5 | 17.4 |
| | 19 | IV | 1/성별 | 570,000 | 502,000 | 20,700,000 | 15,100,000 | 0.25 | 0.25 | 26.4 | 19.0 |
| DQ81GX (비-GLP) | 20[f] | IV | 2/성별 | 498,000 | 572,000 | 14,800,000[g] | 16,900,000 | 0.25[c] | 0.25[c] | 70.0 | 22.9 |
| | 40[h] | IV | 2/성별 | 1,120,000 | 994,000 | 37,300,000 | 40,300,000 | 0.25[c] | 0.25[c] | 22.7 | 37.3 |

소스: RW11CN, TD36MM, QW56LH, DQ81GX 및 NF37DV.

$C_{max}$: 최대 혈장 농도; $AUC_{0-t}$: 투여 시간부터 마지막 정량가능한 샘플 시간까지의 농도-시간 곡선 아래의 면적.

참고: 여기에 제시된 모든 TK 노출은 적격 ELISA 방법(IL12의 p70을 표적으로 하여)을 사용하여 측정된 DF hIL12-Fc si 혈장 농도를 사용하여 얻은 것이다.

[a] AUC 노출은 달리 명시되지 않는 한 168시간 동안 정량화된 농도를 기반으로 했다.

[b] $AUC_{0-72}$.

[c] 중앙값.

[d] n = 1.

[e] $AUC_{0-240}$.

[f] DF hIL12-Fc si는 20 μg/kg에서 암컷에서 허용되지 않아 8일에 안락사를 초래했다.

[g] $AUC_{0-336}$.

[h] DF hIL12-Fc si는 40 μg/kg에서 수컷 및 암컷에서 허용되지 않아 8일에 안락사를 초래했다.

[0852]

[0853] 단일-용량 투여 후 모든 독성 연구에서 급성 독성 및 노출 비교

[0854] 반복-용량 독성 연구에서 초기, 첫 번째 용량의 투여 후 내약성 평가 및 노출은 급성 독성 평가에 유용하다(연구 TD36MM, QW56LH, DQ81GX, 및 NF37DV). 단일- 용량 IV MTD는 암컷에서 ≤ 19 μg/kg, 수컷에서 ≤ 20 μg/kg 이었다. 암컷 또는 수컷에서 각각 ≥ 20 또는 ≥ 40 μg/kg의 단일 IV 용량은 DF hIL12-Fc si 투여 후 8일에 조기 안락사를 초래했다(연구 DQ81GX). 19 및 20 μg/kg IV에서의 노출은 유사한 IFNɣ 약리학과 중첩되어 DF hIL12-Fc si 처리에 대한 면역계에서 동물-대-동물 변이를 시사하며, 이는 차등 내약성을 초래할 수 있다. 이것은 표적 기관으로서의 면역계의 알려진 가변성과 일치한다(Brodin P, Davis MM., *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):21-9).

[0855] 반복-용량 약동학

[0856] *교차 설계를 통한 DF hIL12-Fc si의 피하/정맥내 반복 투여 후 독성동태학(연구 TD36MM 및 DX81GX)*

[0857] 비-GLP 연구(연구 TD36MM)에서, 각 투여 후 14일 휴약 기간으로 사이노몰구스 원숭이에게 DF hIL12-Fc si를 먼저 SC로 투여한 다음 IV로 투여했으며, TK에 대한 샘플은 투여 후 336시간 동안 수집했다.

[0858] SC 투여 후, DF hIL12-Fc si에 대한 수컷 및 암컷 원숭이 둘 다의 전신 노출은 4 내지 8 μg/kg의 용량 범위에 걸쳐 용량-독립적(선형) 동력학을 특징으로 하는 것으로 보였다. DF hIL12-Fc si에 대한 전신 노출은 수컷보다 암컷에서 약간 더 높은 경향이 있었다.

[0859] 이전에 SC 경로에 의해 DF hIL12-Fc si를 받은 원숭이에게 IV 투여한 후, DF hIL12-Fc si에 대한 수컷 및 암컷 원숭이의 전신 노출은 DF hIL12-Fc si의 용량을 2 μg/kg 이상으로 증가시키면 수컷에서 선형 관계에서 예측된 것보다 더 낮은 전신 노출을 초래하지만, 암컷의 경우 더 높은 전신 노출을 초래하도록 2 내지 4 μg/kg의 용량 범위에서 용량-의존적(비선형) 동력학을 특징으로 하는 것으로 보였다. 이러한 결과는 IV 용량이 투여되기 전 2명의 수컷 및 1명의 암컷에서 DF hIL12-Fc si 에 대한 ADA의 생산과 일치할 것이다. 따라서, IV 투여 후 결과는 주의해서 해석해야 한다.

[0860] DF hIL12-Fc si의 SC 생체이용률은 60% 내지 70%인 것으로 나타났다(4마리 동물 기준); 그러나 ADA가 이 연구에서 측정되지는 않았지만, IV 투여 후 노출에 영향을 미치는 ADA의 생성과 일치하여 일부 동물에서 비정상적으로 높은 생체이용률 추정치(여기에 제시된 범위에서 생략)가 관찰되었다는 점에 유의해야 한다.

[0861] 또 다른 비-GLP 연구(DQ81GX)에서, 사이노몰구스 원숭이에게 먼저 IV 볼루스를 통해 DF hIL12-Fc si를 투여한 다음 SC를 통해 투여하였고, 투여 사이에 14일의 휴약 기간을 두었다. 별도의 동물 그룹에는 비교를 허용하기 위해 동일한 경로 및 투여 빈도로 rhIL12가 제공되었다. TK 분석을 위한 혈액 샘플을 투여 후 240시간 동안 얻었다. DF hIL12-Fc si 및 rhIL12의 혈장 농도는 적격 ELISA(IL12의 p70 표적화[즉, rhIL12 및 DF hIL12-Fc si 측정]) 및 MSD(DF hIL12-Fc si의 p40 및 Fc 표적화[즉, DF hIL12-Fc si 측정 및 rhIL12를 측정하지 않음]) 방법에 의해 측정되었다. DF hIL12-Fc si의 IV 투여 후에 관찰된 독성 때문에, SC 투여에 대한 TK 프로파일은 DF hIL12-Fc si(수컷만) 및 rhIL12에 대해서만 특성화되었다.

[0862] IV 투여 후 DF hIL12-Fc si의 혈장 농도는 MSD 방법으로 측정할 때 더 낮았다(ELISA 방법이 IL12 이종이량체를 검출하는 경우 예상되는 바와 같이). MSD 데이터에서 유래된 $C_{max}$ 값은 ELISA 방법에서 유래된 값보다 약 54% 낮았지만, $AUC_{0-t}$ 값은 수컷에서 ELISA 방법에서 유래된 값과 유사했고 암컷에서 18% 더 높았다. 암컷 원숭이에서 DF hIL12-Fc si의 $AUC_{0-t}$ 값은 ELISA 방법을 사용하여 측정했을 때 IV 투여 후 수컷의 값과 유사했지만 MSD 방법으로 측정했을 때 약간 더 높았다. $AUC_{0-t}$와 IV 투여 후 용량 수준 사이의 관계(ELISA 데이터 기반)는 노출이 20 내지 40 μg/kg의 용량 범위에서 용량 비례 방식보다 약간 더 크게 증가한 것으로 나타났다. IV 투여 후 $t_{max}$는 예상대로 투여 후 0.25시간(첫 번째 샘플링 시간)인 반면, $t_{max}$는 SC 투여 후 개별 동물에 걸쳐 4 내지 24시간 범위였다.

[0863] $t_{1/2}$는 20 또는 40 μg/kg의 IV 투여 후 상당히 광범위하게 변했지만(개별 동물에 걸쳐 16.2 내지 82.4시간 범위), SC 투여 후 1마리의 동물에 대해서만 적절하게 추정될 수 있었다(ELISA에 기초한 14.9시간 및 MSD 데이터 기준 62.0시간). 20 μg/kg에서 DF hIL12-Fc si의 피하 생체이용률은 가변적인 것으로 나타났으며, 평균 값은 ELISA 데이터를 기반으로 53.5%(38.8% 내지 68.2% 범위) 및 MSD 결과를 기반으로 89.0%(62.8% 내지 115.3% 범위)였다.

[0864] 암컷 원숭이에서 rhIL12의 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-t}$ 값은 IV 투여 후 수컷의 값과 유사하였고; 그러나 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-t}$ 값은 SC 투여 후 수컷의 값보다 낮았다. IV 투여 후 $t_{max}$는 또한 투여 후 0.25시간인 반면, $t_{max}$는 SC 투여 후 투여 후 8시간이었다. $t_{½}$은 IV 투여 후 개별 동물에 걸쳐 9.1 내지 17.5시간 및 SC 투여 후 18.9 내지 22.9시간의 범위였다. 10 μg/kg에서 rhIL12의 피하 생체이용률은 수컷에서 약 31%, 암컷에서 18%였다(전체 범위 18.0% 내지 35.2%).

[0865] DF hIL12-Fc si의 반복 정맥내 투여 후 독성동태학(연구 QW56LH)

[0866] 비-GLP 연구에서, 사이노몰구스 원숭이에게 1일 및 8일에 DF hIL12-Fc si 또는 rhIL12를 IV 볼루스를 통해 투여하였고, TK에 대한 샘플은 투여 후 168시간 동안 수집하였다. 혈장 농도는 적격 ELISA(IL12의 p70 표적화[즉, rhIL12 및 DF hIL12-Fc si 측정]) 및 MSD(DF hIL12-Fc si의 p40 및 Fc 표적화[즉, DF hIL12-Fc si 측정하고 rhIL12를 측정하지 않음]) 방법에 의해 측정되었다.

[0867] DF hIL12-Fc si의 반복된 IV 볼루스 투여 후, DF hIL12-Fc si의 축적은 없었다. DF hIL12-Fc si의 $AUC_{0-168}$은 수컷에서 1일 및 8일에 1.9 내지 19 μg/kg의 용량 범위에 걸쳐 대략 용량-비례 방식으로 증가했지만, 암컷에서는 용량-비례 방식보다 더 크게 증가하는 경향이 있었다. 19 μg/kg에서 암컷 $AUC_{0-168}$은 선형 관계에서 예측한 것보다 약 1.8배 더 높았다. 암컷에서 DF hIL12-Fc si의 $AUC_{0-168}$은 일반적으로 수컷에서와 유사했지만, MSD 데이터에서 유래된 암컷 $AUC_{0-168}$은 1일 및 8일 둘 모두에서 1.9 μg/kg에서 수컷의 $AUC_{0-168}$보다 낮은 것으로 나타났다.

[0868] 말단 $t_{1/2}$는 모든 동물에 대해 적절하게 추정될 수 없었지만, 추정될 수 있는 곳은 17.4 내지 30.5시간의 범위였으며 일반적으로 용량 및 성별과 무관한 것으로 나타났다. DF hIL12-Fc si의 혈장 청소율은 낮았고, 분포 용적은 혈액 부피(73.4 mL/kg)보다 약간 낮았고, 전체 체수분 부피(693 mL/kg)보다 상당히 낮았다(Davies B, Morris T., *Pharm Res*. 1993;10(7):1093-5).

[0869] rhIL12의 반복적인 IV 볼루스 투여 후, rhIL12의 축적은 없었다. rhIL12의 $AUC_{0-168}$은 일반적으로 1일 및 8일에 1 내지 10 μg/kg의 용량 범위에 걸쳐 대략 용량-비례 방식으로 증가했지만, 1일에 수컷에서 용량 비례 방식보다 더 크게 증가하는 경향이 있었다. 10 μg/kg에서 1일의 수컷 $AUC_{0-168}$은 선형 관계에서 예측한 것보다 약 1.8배 더 높았다. rhIL12에 대한 수컷과 암컷의 전신 노출에는 차이가 없는 것으로 나타났다. 말단 $t_{1/2}$(7.2 내지 17.0 시간)는 DF hIL12-Fc si보다 짧고, 혈장 청소율이 낮았으며, 분포 부피는 혈액 부피와 유사하고 전체 체수분 부피보다 상당히 낮았다.

[0870] DF hIL12-Fc si에 비해 rhIL12의 더 짧은 반감기는 DF hIL12-Fc si로 관찰된 더 큰(약 4.5× 내지 7.4×) $AUC_{0-168}$을 설명한다.

*표 71*

[0871] 3주 연구에서 사이노몰구스 원숭이에 대한 피하 또는 정맥내 투여 후 DF hIL12-Fc si의 평균 혈장 독성동력학 (연구 NF37DV)

| 용량 수준 (μg/kg)/Route | $C_{max}$ (pg/mL) | | $AUC_{0-168}$ (h*pg/mL) | | $t_{max}$[a] (h) | | $t_{½}$ (h) | | F (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| **1일**[b] | | | | | | | | | | |
| 4(SC) | 11,800 | 10,300 | 480,000 | 426,000 | 8.0 | 8.0 | 19.5 | 17.5[c] | 37.5 | 33.3 |
| 8(SC) | 16,900 | 12,800 | 1,080,000 | 720,000 | 8.0 | 8.0 | 18.5 | 28.0 | 42.2 | 28.1 |
| 20(SC) | 25,700 | 32,900 | 2,390,000 | 2,490,000 | 24.0 | 48.0 | 31.9 | 35.8[d] | 37.4 | 38.9 |
| 12(IV) | 147,000 | 189,000 | 3,240,000 | 4,440,000 | 1.0 | 1.0 | 25.6 | 18.8 | NA | NA |
| **15일** | | | | | | | | | | |
| 4(SC) | 9580[c] | 7240[c] | NR | NR | 8.0[c] | 8.0[c] | NR | NR | NA | NA |
| 8(SC) | 17,300[d] | NA | 451,000[e] | NR | 8.0[d] | NR | NR | NR | NA | NA |
| 20(SC) | 38,000[e] | 37,300[e] | 2,650,000[e] | NR | 8.0[e] | 24.0[e] | 23.9[e] | NR | NA | NA |
| 12(IV) | 155,000[f] | 173,000[d] | 3,400,000[f] | 2,280,000[d] | 1.0[f] | 1.0[d] | 24.2[c] | 59.8[e] | NA | NA |

출처: 연구 NF37DV.

$AUC_{0-168}$: 투여 시점부터 투여 후 168시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적; ADA: 항-약물 항체; $C_{max}$: 최대 혈장 농도; ELISA: 효소-결합 면역흡착 검정법; F: 암컷(들); M: 수컷(들); NA: 해당 없음; NR: ADA-음성 동물의 수가 부족하여 보고되지 않음; TK: 독성동태학(들).

참고: 모든 TK 매개변수는 검증된 ELISA로 정량화된 농도에서 유래되었다. 군당 성별당 동물의 수는 각주에 표시된다. 15일째에, 이러한 ADA-양성 동물에서 정량화할 수 있는 노출이 있었음에도 불구하고, ADA가 없는 동물에 대해서만 노출이 제시된다. DF hIL12-Fc si는 환자에게 3주마다 1회 투여되도록 의도되었기 때문에 원숭이 연구로부터의 1일 노출은 의도된 인간 투여 일정에 대한 최상의 비교로 사용되었다.

[a] 중앙값; [b] 1일에 n = 5/성별/군, 예외적으로 4 μg/kg SC(n = 3/성별); [c] n = 2/성별; [d] n = 3/성별; [e] n = 1/성별; [f] n = 5/성별.

[0872] 일반적으로, DF hIL12-Fc si 평균 $C_{max}$, $AUC_{0-24}$ 및 $AUC_{0-168}$ 값의 성별-관련 차이는 2배 미만이었다. SC 투여 후, DF hIL12-Fc si 평균 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-168}$에 의해 평가된 노출은 일반적으로 4 μg/kg DF hIL12-Fc si에서 용량 수준이 증가함에 따라 증가하였다. 평균 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-168}$의 증가는 용량에 비례했다. 원숭이에서 DF hIL12-Fc si의 다중 투여 후에 DF hIL12-Fc si의 축적이 관찰되지 않았다. DF hIL12-Fc si의 피하 생체이용률은 대략 40%였다. SC 투여에 대한 평균 $t_{½}$은 1일 및 15일에 17.5 내지 35.8시간 범위인 반면, IV 투여에 대한 평균 $t_{½}$은 1일에 22.2시간 및 15일에 45.3시간이었다.

[0873] DF hIL12-Fc si에 대한 ADA 유도의 발생률은 0 μg/kg에서 0%(10 중 0), 4 μg/kg SC에서 33%(6 중 2), 8 μg/kg SC에서 80%(10 중 8), 20 μg/kg SC에서 90%(10 중 9), 12 μg/kg IV에서 30%(10 중 3)였다. 15일에 ADA-양성 동물에서 DF hIL12-Fc si의 혈장 농도는 ADA-음성 동물에서보다 전반적으로 낮았지만 일반적으로 여전히 정량화할 수 있었다. ADA의 효과는 가변적이었고, ADA-양성 동물의 혈장 농도는 어떤 경우에는 ADA-음성 동물의 혈장 농도와 유사하고 다른 경우에는 현저히 낮았다. 그러나 이것은 일반적으로 ADA-양성 동물이 15일에 DF hIL12-Fc si에 여전히 노출되었음을 나타낸다. 따라서, 대부분의 투여 기간 동안 적절한 노출이 있었기 때문에, ADA는 독성 연구 해석에 부정적인 영향을 미치지 않았다.

[0874] 생체이용률

[0875] 비-GLP 연구 TD36MM 및 DQ81GX에서 사이노몰구스 원숭이에서 SC 투여 후, DF hIL12-Fc si는 비록 약간의 가변성이 관찰되었지만 일반적으로 대략 60%의 생체이용률을 나타내었다. 확인되지는 않았지만, ADA 개발이 연구 TD36MM의 두 번째 IV 용량에 영향을 미쳤을 수 있으며, 이는 후속적으로 생체이용률 계산에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다; 따라서, 동물에 대한 전반적인 평균 생체이용률을 고려할 때 이러한 값은 제외되었다. 표 72는 이러한 연구 내에서 동물 전반에 걸친 생체이용률을 나타낸다.

[0876] GLP 연구 NF37DV에서, $AUC_{0-168}$에 기초한 DF hIL12-Fc si의 SC 생체이용률은 개별 수컷 및 암컷 동물에 걸쳐 18.2% 내지 52.8% 범위였으며, 평균 값은 4, 8 및 20 μg/kg SC에서 첫 번째 투여 후 각각 35.4%, 35.1% 및 38.2%였다.

*표 72*

[0877] DF hIL12-Fc si 생체이용률의 평가

| 연구 번호 | 투여 경로 | 동물 ID | 성별 | 용량 (μg/kg) | 생체이용률 (SC/IV $AUC_{0-t}$/용량) |
|---|---|---|---|---|---|
| TD36MM | SC 이후 IV | 1200 | 수컷 | 4-SC, 2-IV | 67% |
| TD36MM | SC 이후 IV | 1201 | 수컷 | 4-SC, 2-IV | 59% |
| TD36MM | SC 이후 IV | 1700 | 암컷 | 4-SC, 2-IV | 386%[a] |
| TD36MM | SC 이후 IV | 1701 | 암컷 | 4-SC, 2-IV | 64% |
| TD36MM | SC 이후 IV | 2200 | 수컷 | 8-SC, 4-IV | 536%[a] |
| TD36MM | SC 이후 IV | 2201 | 수컷 | 8-SC, 4-IV | 604%[a] |
| TD36MM | SC 이후 IV | 2700 | 암컷 | 8-SC, 4-IV | 62% |
| TD36MM | SC 이후 IV | 2701 | 암컷 | 8-SC, 4-IV | 479%[a] |
| DQ81GX | IV 이후 SC | 2170 | 수컷 | 20-IV, 20-SC | 39% |
| DQ81GX | IV 이후 SC | 2171 | 수컷 | 20-IV, 20-SC | 68% |
| NF37DV | SC | 2360 | 수컷 | 4 | 29% |
| NF37DV | SC | 2361 | 수컷 | 4 | 33% |
| NF37DV | SC | 2362 | 수컷 | 4 | 50% |
| NF37DV | SC | 2860 | 암컷 | 4 | 29% |
| NF37DV | SC | 2861 | 암컷 | 4 | 53% |
| NF37DV | SC | 2862 | 암컷 | 4 | 18% |
| NF37DV | SC | 3360 | 수컷 | 8 | 41% |
| NF37DV | SC | 3361 | 수컷 | 8 | 42% |
| NF37DV | SC | 3362 | 수컷 | 8 | 34% |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| NF37DV | SC | 3363 | 수컷 | 8 | 51% |
| NF37DV | SC | 3364 | 수컷 | 8 | 42% |
| NF37DV | SC | 3860 | 암컷 | 8 | 21% |
| NF37DV | SC | 3861 | 암컷 | 8 | 38% |
| NF37DV | SC | 3862 | 암컷 | 8 | 38% |
| NF37DV | SC | 3863 | 암컷 | 8 | 24% |
| NF37DV | SC | 3864 | 암컷 | 8 | 20% |
| NF37DV | SC | 4360 | 수컷 | 20 | 46% |
| NF37DV | SC | 4361 | 수컷 | 20 | 35% |
| NF37DV | SC | 4362 | 수컷 | 20 | 27% |
| NF37DV | SC | 4363 | 수컷 | 20 | 53% |
| NF37DV | SC | 4364 | 수컷 | 20 | 26% |
| NF37DV | SC | 4860 | 암컷 | 20 | 50% |
| NF37DV | SC | 4861 | 암컷 | 20 | 49% |
| NF37DV | SC | 4862 | 암컷 | 20 | 14% |
| NF37DV | SC | 4863 | 암컷 | 20 | 37% |
| NF37DV | SC | 4864 | 암컷 | 20 | 45% |

[0878] 출처: 연구 TD36MM, DQ81GX 및 NF37DV.

[0879] ADA: 항-약물 항체; $AUC_{0-t}$: 마지막으로 정량화 가능한 샘플의 시간으로부터 농도-시간 곡선 아래의 면적; ID: 신분; IV: 정맥내; SC: 피하.

[0880] [a] 확인되지는 않았지만 ADA 개발이 연구 TD36MM의 두 번째 IV 용량에 영향을 미쳤을 수 있으며, 이는 생체이용률 계산에 영향을 미쳤다. 따라서, 이러한 값은 평균 생체이용률을 계산할 때 관련이 없다.

[0881] 분포

[0882] 정상 상태에서의 분포 부피($V_{ss}$)는 비-GLP 연구, 연구 QW56LH에서만 계산될 수 있었다. 평균 $V_{ss}$는 첫 번째 IV 투여 후 37.6 mL/kg이었고 두 번째 IV 투여 후 47.55 mL/kg이었다. 원숭이에 대한 후속 비-GLP 연구에서 $V_{ss}$는 IV 주입 후 말단 단계의 불충분한 특성화로 인해 계산할 수 없었다.

[0883] GLP 연구에서, 평균 $V_{ss}$는 첫 번째 IV 투여 후 수컷 및 암컷에서 각각 91.9 및 71.1 mL/kg이었고, 전체 평균 $V_{ss}$는 모든 10마리 동물에 걸쳐 81.5 mL/kg이었다. 15일에 평균 $V_{ss}$는 수컷에서 107 mL/kg(n = 2)이었고 단일 암컷에서 108 mL/kg이었으며, 3마리 동물에 걸쳐 108 mL/kg의 전체 평균 $V_{ss}$가 평가되었다.

[0884] 대사

[0885] DF hIL12-Fc si의 대사 연구는 수행되지 않았다. 소분자 약물에 대해 일상적으로 수행되는 표준 대사 연구는 항체와 같은 생물학적 제제에 필요하거나 유용한 것으로 간주되지 않는다.

[0886] 배설

[0887] DF hIL12-Fc si의 배설 연구는 수행되지 않았다. 소분자 약물에 대해 일상적으로 수행되는 표준 제거 연구는 DF hIL12-Fc si와 같은 생물학적 제제에 필요하거나 유용한 것으로 간주되지 않는다.

[0888] 약물-약물 상호작용

[0889] 약물-약물 상호작용(DDI) 연구는 현재까지 수행되지 않았다. 사이토카인 또는 사이토카인 조절제로 작용하는 모노클로날 항체와 같은 치료 단백질은 특정 사이토카인 p450(CYP) 효소 및 약물 수송체의 발현 및 안정성에 영향을 미침으로써 소분자 약물과 상호작용을 나타낼 가능성이 높다(Huang SM, Zhao H, Lee JI, Reynolds K, Zhang L, Temple R, et al., *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(4):497-503). 사이토카인 중에서, IL6은 CYP 발현을 하향 조절하는 것으로 알려져 있다. 모델링은 IL-6이 투여 후 약 48시간에 CYP3A4의 고유 청소율을 28%까지 감소시킬 수 있음을 보여준다(Xu Y, Hijazi Y, Wolf A, Wu B, Sun YN, Zhu M., *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2015;4(9):507-15). DF hIL12-Fc si는 허용된 용량에서 원숭이에서 최소 및 산발적인 IL6 증가를 유도하였다. CYP 효소의 새로운 합성(24 내지 36시간의 $t_{½}$) 및 DF hIL12-Fc si를 사용한 IL6 사이토카인 스파이크의 일시적

인 기간을 고려할 때, DDI의 위험은 유의미한 것으로 간주되지 않는다.

[0890] IL12-Fc 융합 단백질인 DF hIL12-Fc si가 CYP 효소에 의해 대사된다고 믿을 이유가 없기 때문에, CYP 효소를 억제하거나 유도하는 소분자가 DF hIL12-Fc si의 PK에 영향을 미칠 가능성은 거의 없다. 이러한 고려 사항에 기초하여 DF hIL12-Fc si에 대한 PK DDI 가능성은 낮은 것으로 간주된다.

[0891] 면역원성

[0892] 원숭이에 대한 단일-용량 독성 연구에서, 처리된 동물 12마리 중 7마리가 항-약물 항체(ADA)에 대해 양성인 것으로 밝혀졌다. 추가로, ADA는 평가되지 않았지만, 사이노몰구스 원숭이에 대한 4주 반복 투여 연구에서 TK의 가변성 및 비정상적으로 높은 생체이용률 추정치는 DF hIL12-Fc si에 대한 ADA의 생산과 일치하는 것으로 간주되었다. ADA는 비-GLP 및 GLP 연구 모두에서 개별 원숭이의 노출에 영향을 주었지만, DF hIL12-Fc si의 독성 프로파일을 자신 있게 정의하기에 충분한 기간 동안 적절한 노출이 달성되었다. 원숭이에서 ADA는 인간의 면역원성을 예측하지 못한다. 이러한 이유로 항-DF hIL12-Fc si 항체의 혈청 역가는 임상 연구에서 평가될 것이다.

[0893] **실시예 26: DF hIL12-Fc si를 사용한 암 치료**

[0894] *목표*

[0895] 이 임상 연구는 다음 상으로 설계되었다: 1상, 1b상 및 2상.

[0896] 1상의 1차 목표는 단일요법으로서 DF hIL12-Fc si의 안전성 및 내약성을 평가하고, 진행성(절제불가능, 재발성 또는 전이성) 고형 종양이 있는 환자에서 DF hIL12-Fc si의 최대 허용 용량(MTD)을 결정하기 위한 것이다.

[0897] 1b상의 1차 목표는 펨브롤리주맙과 조합된 DF hIL12-Fc si의 안전성 및 내약성을 평가하고, 진행성(절제불가능, 재발성 또는 전이성) 고형 종양이 있는 환자에서 펨브롤리주맙과 조합된 DF hIL12-Fc si의 최대 허용 용량(MTD)을 결정하는 것이다.

[0898] 2상의 주요 목표는 단일요법 또는 조합으로서의 DF hIL12-Fc si의 임상 활성을 테스트하기 위해 효능 확장 코호트 테스트에 대해 독립 종료점 검토 위원회(IERC, Independent Endpoint Review Committee)에 따라 고형 종양 반응 평가 기준 버전 1.1(RECIST 1.1)에 따라 객관적 반응률(ORR)을 평가하는 것이다.

[0899] 단일요법으로서 및 펨브롤리주맙과 조합하여 DF hL12-Fc si를 사용하는 1상 및 1b상의 2차 목표는 다음과 같다: DF hIL12-Fc si의 PK를 특성화하고; DF hIL12-Fc si의 면역원성을 평가하고, 및 이의 노출과 임상 활성을 상호연관시키고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si에 대한 조사자가 결정한 바와 같은 최상의 전체 반응(BOR)을 평가하고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si의 반응 기간(DOR)을 평가하고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si에 대한 무진행 생존(PFS)을 평가하고; 전체 생존(OS) 시간을 평가한다.

[0900] 단일요법으로서 및 펨브롤리주맙과 조합하여 DF hIL12-Fc si를 사용하는 2상의 2차 목표는: DF hIL12-Fc si의 PK를 특성화하고; RECIST 1.1을 사용하여 IERC에 따라 DF hIL12-Fc si의 반응 기간(DOR)을 평가하고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si의 임상 이익률(CBR)을 평가한다. CBR은 최고 반응으로 완전 반응(CR), 부분 반응(PR) 또는 안정 질병(SD)을 갖는 환자의 백분율로 정의되고; DF hIL12-Fc si의 안전성을 평가하고; DF hIL12-Fc si의 면역원성을 평가하고, 및 노출 및 임상 활성을 상호연관시키며; RECIST 1.1을 사용하여 IERC에 따라 DF hIL12-Fc si에 대한 무진행 생존(PFS)을 평가하고; 및 전체 생존(OS) 시간을 평가한다.

[0901] *탐색 목표*

[0902] 단일요법으로서 및 펨브롤리주맙과 조합하여 DF hIL12-Fc si를 사용하는 탐색 목표는: 종양 및 말초 바이오마커의 기준선으로부터의 변화, 및 PK에 대한 관계를 평가하고; 펨브롤리주맙의 PK 평가(1b 상 및 코호트 2C만)하고; 조사자 평가(RECIST에 의한 ORR, DOR, CBR 및 BOR)에 따라 효능 확장 코호트 파트(2상)에서 DF hIL12-Fc si의 활성을 평가하고; 및 종양과 말초 바이오마커 사이의 연관성 및 종양 반응률을 평가한다.

[0903] *연구 설계 개요*

[0904] 이 연구는 단일요법으로서 및 펨브롤리주맙과 조합하여 DF hIL12-Fc si의 안전성, 내약성, PK, 약력학, 및 예비 항-종양 활성을 결정하기 위해 설계된 연속적인 병렬 그룹 효능 확장 연구와 함께 1/2상, 공개-라벨, 용량-증량 연구이다. 연구 설계의 개략도가 **도 51a**(단일 요법의 경우) 및 **51b**(펨브롤리주맙과의 조합 요법의 경우)도시되어 있다.

[0905] 연구는 3개의 부분으로 구성된다: **1상**: 1상 코호트 확장과 함께 3+3 설계를 사용하는 단일요법으로서의 용량-증

량; **1b상**: 1b상 코호트 확장과 함께 3+3 설계를 사용하는 펨브롤리주맙과의 조합으로서 용량-증량; 및 **2상**: 군 순차 설계를 사용한 효능 확장.

[0906] DF hIL12-Fc si는 다음 적응증에서 효능 확장 코호트에서 단일요법으로서 평가된다: 코호트 2A: 진행성(절제불가능 또는 전이성) 흑색종; 및 코호트 2B: 진행성(절제불가능한 또는 전이성) 신세포 암종(RCC)

[0907] DF hIL12-Fc si는 다음 적응증에서 효능 확장 코호트에서 펨브롤리주맙과 조합하여 평가된다: 코호트 C: 진행성(절제불가능한 또는 전이성) 요로상피 암종

[0908] 각 연구 상에서, 환자는 3주마다(Q3W) 1일에 DF hIL12-Fc si를 받는다. 환자는 확인된 진행성 질병(PD), 허용할 수 없는 독성(즉, 용량-제한 독성[DLT]), 또는 연구 또는 연구용 의약품(IMP)에서 철회할 이유가 발생할 때까지 DF hIL12-Fc si를 받는다.

[0909] *1상 용량 증량 DF hIL12-Fc si 단일요법*

[0910] 연구의 1상 용량-증량 상은 표준 3+3 설계를 사용하여 단일요법으로서 DF hIL12-Fc si의 용량-제한 독성(DLT) 및 최대 허용 용량(MTD)을 결정하도록 설계되었다.

[0911] 다음 용량 수준(DL)으로 증량하기로 한 결정은 DLT로 인한 것이 아닌 한, 코호트의 모든 환자가 주기 2, 1일(C2D1)을 통해 수행된 안전성 평가를 받은 후 안전성 평가를 기반으로 한다. DF hIL12-Fc si의 안전성을 평가하기 위해, 용량 증량 결정을 담당하는 안전성 모니터링 위원회(SMC)가 설립되었다.

[0912] 용량 수준 "n"의 안전성이 확립된 후, SMC는 1상 확장 코호트에서 해당 DL에 최대 10명의 환자의 등록을 허용할 수 있는 옵션이 있다; 30명 이하의 환자가 이 과정에 등록할 수 있다.

[0913] MTD는 6명의 평가 가능한 환자 중 ≤1명의 환자가 DLT를 경험하는 최고 DL로 정의된다.

[0914] *1b상: 펨브롤리주맙과 조합하여 용량-증량*

[0915] 연구의 1b상 용량-증량 상은 1상에 대해 기재된 바와 같이 표준 3+3 설계를 사용하여 펨브롤리주맙과 조합하여 제공될 때 DF hIL12-Fc si의 DLT 및 MTD를 결정하도록 설계된다.

[0916] 펨브롤리주맙은 미국 패키지 삽입물당 3주마다(각 주기의 1일에) 1회 투여된다. 펨브롤리주맙의 투여는 DF hIL12-Fc si의 투여보다 선행한다.

[0917] 펨브롤리주맙과 조합하여 테스트된 DF hIL12-Fc si 용량 수준은 단일요법으로 테스트된 것과 동일하다.

[0918] DF hIL12-Fc 단일요법으로 하기 기준 중 임의의 것이 충족된 후 1b상이 시작된다: 등급 2 약물-관련 독성은 DLT 관찰 기간 동안 발생하는 임의의 용량 수준에서 발생하고; DLT는 MTD로 정의되지 않은 용량 수준에서 발생한다; MTD가 정의되지 않은 상태에서 용량 증량이 완료된다.

[0919] 이들 기준 중 하나가 충족된 후, 1b상(펨브롤리주맙과 조합된 DF hIL12-Fc si)은 위의 기준 중 임의의 것을 충족하는 것보다 낮은 2개의 용량 수준의 DF hIL12-Fc si의 용량을 사용하여 시작하거나, 기준 중 임의의 것이 DL1 또는 DL2에서 충족되고, DL1의 안전성이 확립된 후, 조합을 위한 시작 용량은 DL1이다(DL2에서 치료된 3명의 환자 또는 DL1에서 치료된 6명의 환자로 정의되고, DL1에서 관찰된 DLT가 1개 이하인 경우).

[0920] 용량 수준 "n"의 안전성이 확립된 후, SMC는 1b상 확장 코호트에서 해당 용량 수준에서 최대 10명의 환자의 등록을 허용할 수 있는 옵션이 있고; 30명 이하의 환자가 이 과정에 등록할 수 있다.

[0921] *2상 효능 확장*

[0922] 다음 종양 유형은 권장되는 2상 용량(RP2D)에 등록된다:

[0923] 단일요법으로서: 코호트 2A: 진행성(절제불가능한 또는 전이성) 흑색종; 및 코호트 2B: 진행성(절제불가능한 또는 전이성) 신세포 암종.

[0924] 펨브롤리주맙과 조합: 코호트 2C: 진행성(절제불가능한 또는 전이성) 요로상피 암종.

[0925] *포함 및 제외 기준*

[0926] 연구 시작 시 동부협력종양학회(ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태가 0 또는 1이고 추정 기대 수명이 3개월 이상인 ≥18세의 남성 또는 여성 환자가 등록된다.

[0927] 각 연구 상/코호트의 주요 포함 기준은 다음과 같다:

[0928] 1/1b상 용량-증량 코호트: 질병의 임상적 또는 방사선학적 증거

[0929] 1/1b상 용량 확장 코호트: 다음 종양 유형 중 하나를 갖는다: 흑색종, 비-소세포폐암(NSCLC), 소세포폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 요로상피암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포암, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종, 자궁내막암, 피부 T세포 림프종, 또는 삼중 음성 유방암; 고형 종양에 대한 반응 평가 기준(RECIST), 버전 1.1을 사용하여 조사자가 결정한 측정가능한 질병이 있다;

[0930] 코호트 2A

[0931] 다음과 같은 진행성 흑색종 환자: 적어도 6주 동안 항-세포예정사 단백질 1(PD-1) 항체로 치료를 받았거나; 항 PD-1을 투여받는 동안 PD의 초기 진단 후 적어도 4주 후에 PD의 확인이 이루어진다. PD의 확인은 방사선학적 또는 임상적 관찰을 기반으로 할 수 있다; 종양이 BRAF 활성화 돌연변이를 갖고 있고 마지막 치료 라인 이후에 진행된 경우 BRAF 억제제를 투여받았어야 한다.

[0932] 코호트 2B

[0933] 다음과 같은 진행성 RCC를 가진 환자: 임의의 명확한 세포 조직학 구성요소를 갖고; 항 PD-1/PD-L1 항체 및 항-혈관 내피 성장 인자 요법을 단일요법으로 또는 조합하여 치료를 받은 경우; 이전에 ≤ 3개 라인의 요법을 받은 경우

[0934] 코호트 2C

[0935] 다음과 같은 진행성 요로상피 암종 환자: 조직학적으로 또는 세포학적으로 요로상피(신우, 요관, 요로상피, 요도 포함)의 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 암종이 문서화되고; 보조제로서의 백금-함유 요법의 마지막 투여 후 6개월 내에 방사선학적 진행 또는 재발하는 수술불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피 암종에 대해 하나(및 하나 이상)의 백금-함유 요법(예를 들어, 백금 + 젬시타빈, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 등의 다른 제제)을 받았고, 이는 1차-라인 백금-함유 요법의 실패로 간주되고; 전이성 질병의 치료를 위해 2개 라인 이하의 요법(백금-함유 요법 포함)을 받았고; 관문 억제제(CPI)(즉, 항-PD-1 또는 항-PD-L1을 단일요법으로 또는 백금 -기반 화학요법과 조합하여) 치료를 받지 않았다.

[0936] *투여량/ 투여 방식/ 투여 일정*

[0937] DF hIL12-Fc si는 피하(SC) 주사 Q3W로 투여된다(즉, 각 주기의 1일에). 환자는 최대 2군데의 주사 부위에 1 mL 이하의 부피로 약물 SC를 받는다. 2차 투여는 해당되는 경우 1차 투여 완료 후 10분 이내에 완료된다.

[0938] 1/1b 상에서, 환자는 DF hIL12-Fc si의 첫 번째 투여 후 밤 동안 입원한다.

[0939] DF hIL12-Fc si DL(μg/kg)은 표 73에 하기와 같다.

*표 73*

[0940] DF hIL12-Fc si DLs (μg/kg)

| | DL1 | DL2 | DL3 | DL4 | DL5 | DL6 | DL7 | DL8 | DL9 | DL 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DF hIL12-Fc si의 용량(μ/kg) | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.40 | 0.60 | 0.80 | 1.00 | 1.20 | 1.40 | 1.75 |
| IL12 등가물(μg/kg) | 0.021 | 0.053 | 0.105 | 0.211 | 0.316 | 0.421 | 0.526 | 0.632 | 0.737 | 0.921 |

[0941] DF hIL12-Fc si의 용량은 기준선에서 환자의 체중을 기준으로 계산된다. 환자의 계산된 복용량은 마지막 복용량 계산 이후 환자의 체중이 10% 이상 변한 경우에만 다시 계산된다.

[0942] *탐색적 바이오마커*

[0943] 말초 바이오마커

[0944] 말초 바이오마커는 다음을 포함하는 모든 환자의 말초에서 평가된다: 세포 매개변수: 유세포 분석에 의한 면역표현형(IPT)을 위한 말초혈액 단핵 세포(PBMC);가용성 인자: 혈청 샘플의 사이토카인 및 케모카인; 생체외 IL12

반응 검정: 생체외 자극에 대한 PBMC에 이어 IFNɣ 생산 분석; 순환 종양(ct) 데옥시리보핵산(DNA).

[0945] IPT 평가는 DF hIL12-Fc si C1 내지 C3의 투여 2시간 전 및 하기 연구 방문 각각에서 수집된 전혈 샘플로부터 유래된 PBMC에 대해 수행된다: C1D3, C1D8, C2D8, 및 C3D3.

[0946] 가용성 인자는 각 치료 주기의 D1의 DF hIL12-Fc si 투여 전 2시간 이내에 및 C1D2, C1D3, C1D5, C1D8, C1D15, C2D3, C3D3 및 C4D3, EOT 및 SFU 방문에 수집된 혈청 샘플에서 결정된다.

[0947] 종양 물질에 대한 모든 평가를 완료하기 위해, 혈액(예를 들어, 전혈, 혈장 및 혈청 샘플)을 환자로부터 수집한다.

[0948] 종양 조직에서 유래된 바이오마커

[0949] 조직 유래 바이오마커는 용량-증량 상(선택적 생검), 1/1b상 확장 코호트 부분(필수 생검), 및 2상 효능 확장 코호트 상(필수 생검)에 참여하는 환자의 치료전 및 치료 생검에 대해 평가된다.

[0950] 분자, 가용성 및 세포 마커를 포함하는 추정 마커의 패널은 임상 효능 및 분석된 마커 사이의 가능한 상관관계를 조사하기 위해 보관된 종양 조직(또는 가능한 경우 새로운 종양 생검), 전혈 및 혈청 샘플로부터 기준선에서 분석된다.

[0951] 용량-증량 상에 등록된 환자의 경우, PD-L1 발현 수준은 시판 키트(Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx)를 사용하여 결정하고 CD3 양성 분석(T 세포 침윤)은 면역조직화학(IHC)에 의해 결정한다.

[0952] 1/1b상 확장 코호트 및 효능 확장 코호트에 등록된 환자의 경우, 새로운 필수 종양 생검이 선별 시(즉, 첫 번째 연구 약물 투여 전 30일 이내) 및 치료 기간 동안 미리 지정된 시점에서 수행된다.

[0953] 평가되는 다른 바이오마커는 다음을 포함한다: 종양-침윤된 백혈구(예를 들어, CD8, CD4 T-세포, Treg, NK 세포, IHC 또는 IF에 의한 대식세포[M1/2 프로파일])의 빈도 및 위치, 유전자 발현 프로파일, 및 약물유전체학(PGx).

[0954] *참조 요법: 용량/투여 방식/투여 일정*

[0955] 1b상 및 코호트 2C에서, 펨브롤리주맙은 미국 패키지 삽입에 따라 정맥내(IV) 주입을 통해 3주마다 1회 200 mg의 용량으로 투여된다. 펨브롤리주맙의 투여는 DF hIL12-Fc si의 투여보다 선행한다. DF hIL12-Fc si는 펨브롤리주맙 투여 완료 후 1시간 이내에 투여된다.

[0956] *환자당 계획된 치료 기간*

[0957] 환자는 진행성 질병(PD) 또는 허용할 수 없는 독성의 발달, 또는 연구 또는 DF hIL12-Fc si로부터의 철회에 대한 임의의 기준이 발생할 때까지 연구 치료를 받는다.

[0958] 확인된 완전 반응(CR)을 경험한 임의의 환자는 연구자의 재량에 따라 중단 기준이 충족되지 않는 한 확인 후 적어도 12개월 동안 치료를 받는다. 조사자가 그러한 환자가 12개월 이상의 치료로부터 혜택을 받을 수 있다고 믿는 경우, 후원 의료 모니터와 논의한 후 치료를 계속하는 것이 허용될 수 있다. 최대 치료 기간은 24개월이다.

[0959] *통계적 방법(샘플 크기 계산 포함)*

[0960] 이 연구에 대한 평가가능한 환자의 수는 용량-증량 "3+3" 설계 및 확장 코호트 크기로부터 유도된다. 최종 샘플 크기는 평가되는 총 DL 수, 해당되는 경우 DLT 평가를 위한 환자 교체, DLT가 관찰되는 경우 3명에서 6명으로의 환자 확장에 따라 달라질 수 있다.

[0961] 확장 상의 빠른 모집이 IMP의 공급에 영향을 미치는 경우, 임의의 코호트에 대한 신규 환자의 선별은 조사자에게 24시간 통지와 함께 일시적으로 중단될 수 있다.

[0962] 최종 샘플 크기는 평가되는 총 DL 수, DLT 평가를 위한 환자 대체(해당되는 경우), DLT가 관찰되는 경우 3명에서 6명으로의 환자 확장에 따라 달라질 수 있다.

[0963] *단독 요법으로서의 효능 확장(코호트 2A 및 2B)*

[0964] 이 상의 1차 종료점은 ORR이다. 이러한 각 코호트에 대해 귀무 가설은 객관적 반응률(ORR)이 5%를 초과하지 않는다는 것이고(H0: ORR<5%), 대립 가설은 ORR이 10%보다 크다(H1: ORR ≥5%)는 것이다.

[0965] 단일요법으로서의 DF hIL12-Fc si의 표적 ORR은 20%이다. 각 코호트에 대해 40명의 환자를 등록할 것으로 예상

된다(즉, 총 약 80명의 환자).

[0966] 각 적응증 코호트에 40명의 환자가 있는 군 순차 설계를 사용하여, 효능 코호트는 DF hIL12-Fc si에 대한 목표 ORR이 20%라고 가정할 때, 0.025의 단면 전체 유형 1 오류율에서 15% 차이를 감지하는 약 90% 연구 검정력을 제공한다.

[0967] 코호트 2A 및 2B 각각에 대해 랑-드멧 오브라이언 플레밍(Lan-DeMets O'Brien Fleming) 경계가 있는 무용성 진행평가(futility interim analysis)는 50% 정보 비율(즉, 약 20명의 환자에서)로 계획된다.

[0968] 등록된 환자 중 누구도 RECIST 1.1에 따라 PR 또는 CR의 확인되지 않은 BOR을 달성하지 못한 경우, 20명의 환자가 3개월 추적을 완료하거나 연구에서 철회하면 무용성 등록을 중단할 수 있다. 연구가 끝날 때 적어도 5명의 환자가 RECIST 1.1에 따라 PR 또는 CR의 확인된 BOR을 달성하면, 코호트가 성공적인 것으로 선언된다.

[0969] *펨브롤리주맙과 조합된 효능 확장(코호트 2C)*

[0970] 펨브롤리주맙과 조합된 효능 확장을 위한 2상 부분은 1개 라인의 백금-기반 화학요법 후에 진행된 UBC 환자에서 조합된 DF hIL12-Fc si의 임상 활성을 결정한다.

[0971] 1차 종료점은 ORR이다. 이 연구는 40명의 환자를 등록하므로 등록한 40명의 환자 중 15명의 반응(CR 또는 PR)을 관찰하면 유사한 집단에서 펨브롤리주맙에 대해 보고된 반응 비율 값을 제외하는 95% CI(0.2317; 0.5419)가 되며, 이는 KEYNOTE-045에 등록된다. 해당 연구에서 ORR은 21.7%였다(Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al., *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026).

[0972] SD의 자격을 부여하고 CR, PR 또는 PD를 확인하기 위해 최소 4주 메트릭이 사용된다. DOR은 CR 또는 PR의 첫 번째 관찰과 질병 진행 사이의 시간으로 정의된다. PFS는 RECIST 1.1에 따라 정의되고 연구 치료제의 첫 투여부터 진행성 질병 또는 사망의 첫 관찰까지 중 먼저 도래하는 시점까지 정의된다. OS는 연구 치료제의 최초 투여로부터 사망까지의 시간으로 정의된다.

[0973] 안전성 분석은 기술적인 통계적 표현에 의해, 코호트에 의해 및/또는 코호트에 걸쳐 요약된다.

[0974] **실시예 27: 단일 용량의 DF hIL12-Fc si를 사용한 암의 치료**

[0975] 이 연구의 1차 목표는 단일 용량으로 투여될 때 단일요법으로서 DF hIL12-Fc si의 안전성 및 내약성을 평가하고, 진행성(절제불가능, 재발성 또는 전이성) 고형 종양이 있는 환자에서 DF hIL12-Fc si의 최대 허용 용량(MTD)을 결정하는 것이다. DF hIL12-Fc si는 단일 용량으로 피하(SC) 주사로 투여된다. 환자는 최대 2군데의 주사 부위에 1 mL 이하의 부피로 약물 SC를 받는다. 2차 투여는 해당되는 경우, 1차 투여 완료 후 10분 이내에 완료된다. 환자는 DF hIL12-Fc si의 단일 용량만 받는다.

[0976] **실시예 28: DF hIL12-Fc si를 사용한 암 치료**

[0977] 이것은 단일요법으로서 및 펨브롤리주맙과 조합된 DF-hIL-12-Fc si의 안전성, 내약성, PK, 약력학, 및 예비 항-종양 활성을 결정하기 위해 설계된 연속적인 병렬-군 효능 확장 연구와 함께 1/2상, 공개-라벨, 용량-증량 연구이다.

*표 74*

[0978] 1/2상, 공개-라벨, 용량-증량 연구

| 병태 또는 질병 | 개입/치료 | 상 |
|---|---|---|
| 고형 종양; 흑색종; 신세포 암종; 요로상피암종 | 생물학적/백신: DF-hIL-12-Fc si; 생물학적/백신: 펨브롤리주맙 | 1상/2상 |

[0979] 연구는 3개의 부분으로 구성된다: 1상: 1상 코호트 확장과 함께 3+3 설계를 사용하는 단일요법으로서의 용량-증량; 1b상: 1b상 코호트 확장과 함께 3+3 설계를 사용하는 펨브롤리주맙과의 조합으로 용량-증량; 2상: 군 순차 설계를 사용한 효능 확장.

[0980] 2상에서, DF-hIL-12-Fc si는 하기 적응증에서 단일요법으로서 평가된다: 코호트 2A: 진행성(절제불가능한 또는 전이성) 흑색종; 코호트 2B: 진행성(절제불가능 또는 전이성) 신세포 암종(RCC).

[0981] 2상에서, DF-hIL-12-Fc si는 다음 적응증에서 펨브롤리주맙과 조합하여 평가된다: 코호트 C: 진행성(절제불가능

한 또는 전이성) 요로상피 암종.

[0982] 각 연구 단계에서, 환자는 3주마다(Q3W) 1일에 DF-hIL-12-Fc si를 받는다. 환자는 확인된 진행성 질병(PD), 허용할 수 없는 독성(즉, 용량-제한 독성[DSL]), 또는 연구 또는 임상시험용 의약품(IMP)에서 철회 사유가 발생할 때까지 DF-hIL-12-Fc si를 투여받는다.

[0983] 암 및 개입이 아래 표 75에 제시되어 있다.

표 75

암 및 개입

| 암 | 개입/치료 |
|---|---|
| 실험적 DF-hIL-12-Fc si<br>단일요법 용량 증량;<br>고형 종양 환자에서 단일요법으로 피하 DF-hIL-12-Fc si 의 3+3 용량 증량. | 생물학적/백신 DF-hIL-12-Fc si;<br>DF-hIL-12-Fc si 는 IL-12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL-12) 불변 단편(Fc) 융합 단백질이다. |
| 실험적: DF-hIL-12-Fc si<br>단일요법 확장(흑색종);<br>단일 요법으로 피하 DF-hIL-12-Fc si 를 투여받는 흑색종 환자 최대 40 명까지 용량 확장 | 생물학적/백신: DF-hIL-12-Fc si;<br>DF-hIL-12-Fc si 는 IL-12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL-12) 불변 단편(Fc) 융합 단백질이다. |
| 실험적: DF-hIL-12-Fc si<br>단일요법 확장(신장 세포);<br>단일 요법으로 피하 DF-hIL-12-Fc si 를 투여받는 신장세포 암종 환자 최대 40 명까지 용량 확장 | 생물학적/백신: DF-hIL-12-Fc si;<br>DF-hIL-12-Fc si 는 IL-12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL-12) 불변 단편(Fc) 융합 단백질이다. |
| 실험적: DF-hIL-12-Fc si 키트루다 증량과 조합;<br>정맥내 키트루다와 조합된 피하 DF-hIL-12-Fc si 의 3+3 용량 증량. | 생물학적/백신: DF-hIL-12-Fc si;<br>DF-hIL-12-Fc si 는 IL-12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL-12) 불변 단편(Fc) 융합 단백질이다;<br>생물학적/백신: 펨브롤리주맙;<br>펨브롤리주맙은 PD-1 및 이의 리간드, PD-L1, PD-L2 간의 상호작용을 직접 차단하도록 설계된 면역글로불린(IgG4)/카파 이소타입의 강력한 매우 선택적 인간화 mAb 이다;<br>다른 이름: 키트루다 |
| 실험적: DF-hIL-12-Fc si 키트루다 확장과 조합(요로상피);<br>정맥 키트루다 와 조합된 피하 DF-hIL-12-Fc si 를 투여받는 요로상피암종 환자 최대 40 명까지 용량 확장. | 생물학적/백신: DF-hIL-12-Fc si;<br>DF-hIL-12-Fc si 는 IL-12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL-12) 불변 단편(Fc) 융합 단백질이다;<br>생물학적/백신: 펨브롤리주맙;<br>펨브롤리주맙은 PD-1 및 이의 리간드, PD-L1, PD-L2 간의 상호작용을 직접 차단하도록 설계된 면역글로불린(IgG4)/카파 이소타입의 강력한 매우 선택적 인간화 mAb 이다;<br>다른 이름: 키트루다 |

[0984]

[0985] 1차 결과 측정은 다음을 포함한다: 1. 연구 프로토콜[시간 프레임: 각 대상체에 대한 치료에 대한 처음 3주 치료 코호트]의 기준에 따라 정의된 단일요법 DF-hIL-12-Fc si를 사용한 연구에서 경험한 용량 제한 독성의 수 평가; 연구 프로토콜에 따라 용량 제한 독성 기준을 충족하는 단일요법 DF-hIL-12-Fc si로 치료하는 동안 경험한 유해 사례의 수를 평가하기 위함; 2. 연구 프로토콜[시간 프레임: 조합 요법 코호트에서 각 대상체에 대한 치료에 대한 처음 3주 치료]의 기준에 따라 정의된 바와 같이 DF-hIL-12-Fc si 및 펨브롤리주맙의 조합 요법으로 연구에서 경험한 용량 제한 독성 수의 평가; 용량 제한 독성을 충족하는 DF-hIL-12-Fc si 및 펨브롤리주맙의 조합

요법으로 치료하는 동안 경험한 유해 사례의 수를 평가하기 위함; 연구 프로토콜에 따른 기준; 3. 전체 응답률 평가[시간 프레임: 연구 완료 후 90일까지, 평균 1년]; 2상 확장 코호트에서 환자의 RECIST 버전 1.1 기준에 따른 전체 반응률(ORR)을 평가하기 위함.

[0986] 2차 결과 측정은 다음을 포함한다: 1. 연구 전반에 걸쳐 치료 발생 유해 사례의 수를 평가한다[시간 프레임: 연구의 2상 부분에 등록된 마지막 대상체의 마지막 치료 후 30일까지]; DF-hIL-12-Fc si로 치료하는 동안 발생하는 유해 사례의 수를 평가하여 DF-hIL-12-Fc si의 안전성 프로파일을 특성화한다. 2. 다양한 시점[시간 프레임: 치료 시작부터 마지막 치료 후 28일까지]에서 DF-hIL-12-Fc si의 혈청 농도를 결정한다; DF-hIL-12-Fc si의 농도 대 시간은 연구에서 다양한 시점에서 채취한 혈액 샘플을 사용하여 측정될 것이다; 3. 반응 기간[시간 프레임: 치료 시작 시간부터 종양 진행이 처음 기록된 날짜까지, 최대 24개월까지 평가]을 평가한다; RECIST 1.1 기준을 사용하여 반응 기간을 평가한다; 4. 최상의 전체 반응[시간 프레임: 연구 완료 후 90일까지, 평균 1년]을 평가한다; RECIST 1.1 기준을 사용하여 최상의 전체 반응을 평가한다; 5. 전체 생존[시간 프레임: 연구 등록부터 사망까지의 시간, 연구에서 마지막 치료 후 2년까지 측정됨] 평가; 치료 후 전체 생존을 평가하기 위함; 6. 전체 반응률[시간 프레임: 연구 등록부터 연구에 대한 마지막 치료 후 최대 2년까지]을 평가한다; 조사자의 판단에 따라 전체 반응률을 평가한다.

[0987] *자격 기준*

[0988] 포함 기준(일반 1상)은 다음과 같다: 1. 서명된 사전 동의서; 2. 18세 이상의 남성 또는 여성 환자; 3. 조직학적 또는 세포학적으로 입증된 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양으로서 표준 요법이 존재하지 않거나 표준 요법이 실패한 경우; 4. 연구 시작 시 0 또는 1의 ECOG 수행 상태 및 적어도 3개월의 예상 수명; 5. 질병의 임상적 또는 방사선학적 증거; 6. 사용가능한, 6개월 미만의, 적어도 8개 슬라이드 이용가능한 보관된 종양 생검; 또는 선별 창 내에서 얻은 임의의 신선한 생검; 7. 백혈구(WBC) 수 ≥ $3\times10^9$/L, 절대 호중구 수(ANC) ≥ $1.5^9$/L, 림프구 수 ≥ $0.5\times10^9$/L, 혈소판 수 ≥ $75\times10^9$/L, 헤모글로빈 ≥ 9g/dL(수혈되었을 수 있음)로 정의되는 적절한 혈액학적 기능; 8. 총 빌리루빈 수치 ≤ 1.5x 정상 상한치(ULN), AST 수치 ≤ 2.5xULN 및 ALT 수치 ≤ 2.5xULN 또는 간으로 문서화된 전이성 질병이 있는 환자의 경우 AST ALT 수준 ≤ 5x ULN로 정의되는 적절한 간 기능; 9. 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 공식에 따른 추정 크레아티닌 청소율 50 ml/분으로 정의되는 적절한 신장 기능; 10. NCI CTCAE v5.0에 따라 가장 최근의 이전 항암 요법의 독성 효과가 ≤ 1등급(탈모증 제외)으로 해결된 경험이 있는 환자가 > 30 Gray 이상의 대수술 또는 방사선 요법을 받은 경우, 환자는 개입으로 인한 독성 및/또는 합병증에서 회복되어야 한다(≤ 2등급 신경병증 또는 ≤ 2등급 탈모증이 있는 환자는 이 기준의 예외이며 연구 자격이 있을 수 있다); 11. 1개의 "매우 효과적인" 방법 또는 2개의 "효과적인" 방법에 대해 세계 보건 기구(WHO) 지침에 정의된 가임 여성(WOCBP) 환자를 위한 효과적인 피임법; 12. 승인된 라벨에 따라 펨브롤리주맙을 받을 자격이 있다(조합 코호트만 해당).

[0989] 추가의 1상 단일요법 확장 포함 기준은 다음과 같다: 1. 다음 종양 유형 중 하나를 갖는다: 흑색종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종, 요로상피 암종, 미세부수체 불안정성이 높은 암, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포암, 메르켈 세포 암종, 신세포 암종, 자궁내막암, 피부 T세포 림프종, 또는 삼중 음성 유방암; 2. RECIST, 버전 1.1을 사용하여 조사자가 결정한 측정가능한 질병; 3. 치료를 받는 동안 치료 전 생검과 또 다른 생검을 받는 데 동의한다; 4. 치료 전 생검 및 치료 중 다른 생검의 실행과 일치하는 질병의 임상/방사선학적 표시가 있다.

[0990] 추가의 1b상 조합 요법 확장 코호트 기준은 다음과 같다: 1. RECIST, 버전 1.1을 사용하여 조사자가 결정한 측정가능한 질병; 2. 치료 전 생검 및 치료 중 또 다른 생검을 받는 데 동의한다. 3. 치료 전 생검 및 치료 중 생검 및 또 다른 생검의 실행과 일치하는 질병의 임상적/방사선학적 제시가 있다.

[0991] 포함 기준(일반 2상)은 다음과 같다: 1. 서명된 서면 동의서; 2. 18세 이상의 남성 또는 여성 환자; 3. 연구 시작 시 0 또는 1의 ECOG 수행 상태 및 최소 3개월의 예상 수명; 4. RECIST, 버전 1.1을 사용하여 조사자가 결정한 측정가능한 질병; 5. 치료 전 생검 및 치료 중 또 다른 생검을 받는 데 동의; 6. WBC 수 ≥ $3x\ 10^9$/L, ANC ≥ $1.5\times10^9$/L, 림프구 수 ≥ $0.5\times\ 10^9$/L, 혈소판 수 ≥ $75\times10^9$/L, 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL(수혈되었을 수 있다)로 정의되는 적절한 혈액학적 기능; 7. 총 빌리루빈 수치 ≤ 1.5×ULN, AST 수치 ≤ 2.5×ULN 및 ALT 수치 ≤ 2.5×ULN으로 정의되는 적절한 간 기능 또는 간으로 문서화된 전이 질병이 있는 환자의 경우 AST 및 ALT 수치 ≤ 5×ULN; 8. 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 공식에 따른 추정 크레아티닌 청소율 >50 ml/분으로 정의되는 적절한 신장 기능; 9. NCI CTCAE v5.0에 따라 가장 최근의 이전 항암 요법의 독성 효과가 ≤ 1등급(탈모증

제외)으로 해결된 경험이 있는 환자가 > 30 Gray 이상의 대수술 또는 방사선 요법을 받은 경우, 환자는 개입으로 인한 독성 및/또는 합병증에서 회복되어야 한다(≤ 2등급 신경병증 또는 ≤ 2등급 탈모증이 있는 환자는 이 기준의 예외이며 연구 자격이 있을 수 있다); 10. 치료 전 생검 및 치료 중 다른 생검의 실행과 일치하는 질병의 임상/방사선학적 제시; 11. 1 "매우 효과적인" 방법 또는 2개의 "효과적인" 방법에 대한 WHO 지침에 정의된 WOCBP 환자를 위한 효과적인 피임법.

[0992] 추가의 2상 포함 기준(흑색종만)은 다음과 같다: 1. 항 PD-1 항체로 적어도 6주 동안 치료를 받은 경우; 2. 항 PD-1을 투여받는 동안 PD의 초기 진단 후 적어도 4주 후에 PD의 확인; PD의 확인은 방사선학적 또는 임상적 관찰을 기반으로 할 수 있다; 3. 종양이 BRAF 활성화 돌연변이를 갖고 있고 마지막 치료 라인 이후에 진행된 경우 BRAF 억제제를 받았어야 한다.

[0993] 추가의 2상 포함 기준(신장 세포만)은 다음과 같다: 1. 임의의 투명한 세포 조직학 성분; 2. 항 PD-1/PD-L 1 항체 또는 항-혈관 내피 성장 인자 요법을 단일요법으로 또는 조합하여 치료를 받은 경우; 3. 이전에 ≤ 3개 라인의 치료를 받은 경우.

[0994] 추가 2상 포함 기준(요로상피 암종만)은 다음과 같다: 1. 조직학적으로 또는 세포학적으로 문서화된 요로상피(신우, 요관, 요로상피, 요도 포함)의 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 암종; 2. 보조제로서의 백금-함유 요법의 마지막 투여 후 6개월 이내에 방사선학적 진행 또는 재발한 수술불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암종에 대해 하나(및 하나 이상)의 백금 함유 요법(예를 들어, 백금 + 젬시타빈, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신과 같은 다른 제제)을 받았고, 이는 1차-라인 백금-함유 요법의 실패로 간주된다; 3. 전이성 질병의 치료를 위해 2개 라인 이하의 요법(백금-함유 요법 포함)을 받았다; 4. CPI(즉, 항-PD-1 또는 항-PD-L1을 단일요법으로 또는 백금-기반 화학요법과 조합하여 치료)로 치료를 받지 않았어야 한다.

[0995] 제외 기준은 다음과 같다: 1. 허용되지 않는 약물을 사용한 동시 치료; 2. rhIL2 또는 IL2 모이어티를 함유하는 임의의 재조합 장기 작용 약물을 사용한 사전 치료; 3. 동시 항암 치료(예를 들어, 세포환원 요법, 방사선 요법[완화적 골 유도 방사선 요법 제외], 면역 요법 또는 에리트로포이에틴을 제외한 사이토카인 요법), 대수술(이전 진단 생검 제외), 스테로이드 또는 기타 면역억제제로 동시 전신 요법, 또는 연구 치료 시작 전 28일 이내에 임의의 연구 약물 사용. 전신 스테로이드의 단기 투여(즉, 알레르기 반응 또는 irAE 관리용)는 허용된다; 참고: 비스포스포네이트를 투여받는 환자는 DF-hIL-12-Fc si의 첫 번째 투여로부터 적어도 14일 전에 치료를 시작한 경우 자격이 있다; 4. 피부의 기저 또는 편평 세포 암종, 국소 전립선 암 또는 제자리 자궁 경부 암종을 제외한 최근 3년 이내에 본 연구에서 조사된 표적 악성 종양 이외의 이전 악성 질병; 5. 빠르게 진행되는 질병; 6. 단일요법으로 투여된 항-PD-1 또는 PD-L1 제제로 치료하는 동안의 임의의 등급 2 이상의 신경학적 또는 폐 독성; 7. 중추신경계(CNS) 전이의 활성 또는 병력. 뇌 전이가 있는 흑색종 환자는 치료 후 4주 동안 안정한 경우 자격이 있다; 8. 자가 또는 동종 줄기-세포 이식을 포함한 임의의 장기 이식의 수령; 9. 심각한 급성 또는 만성 감염(인간 면역결핍 바이러스[HIV]에 대한 이력 양성 검사, 또는 선별 기간 동안 테스트된 활동성 또는 잠복성 B형 간염 또는 활동성 C형 간염 포함); 10. 최근 3년 이내 28일 이상 전신 면역억제제 치료가 필요한 기존 자가면역질병(백반증 환자 제외) 또는 임상적으로 관련된 면역결핍증(예를 들어, 감마글로불린 이상혈증 또는 선천성 면역결핍증) 또는 1일에 7일 이내 발열; 11. 모노클로날 항체(mAb)(≥ 3등급 NCI CTCAE v5.0)에 대한 알려진 중증 과민감성 반응, 아나필락시스의 병력, 또는 조절되지 않는 천식(즉, 부분적으로 조절되는 천식의 3가지 이상의 특징); 12. 이전 요법과 관련된 지속 독성 ≥ 2등급 NCI CTCAE v5.0, 그러나 탈모증 및 감각 신경병증 ≤ 2등급은 허용된다; 13. 연구 동안 여성의 임신 또는 수유; 14. 알려진 알코올 또는 약물 남용; 15. 다음을 포함하되 이에 제한되지 않는 심각한 심장 질병 또는 의학적 병태: a. 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 심부전 또는 수축기 기능 장애의 병력(좌심실 박출률[LVEF] <55%); b. 고위험 조절되지 않는 부정맥, 즉, 안정 시 심박수가 >100/분인 빈맥; c. 상당한 심실 부정맥(심실 빈맥) 또는 더 높은 등급의 방실(AV)-차단(2도 AV-차단 유형 2[Mobitz 2) 또는 3도 AV-차단); d. 항-협심증 약물이 필요한 협심증; e. 임상적으로 상당한 판막 심장 질병; f. ECG에 대한 경벽 경색의 증거; g. 잘 조절되지 않는 고혈압(수축기 >180 mn Hg 또는 이완기 >100 mmHg로 정의); h. 임상적으로 관련된 통제되지 않은 심장 위험 인자, 임상적으로 관련된 폐 질병 또는 이 연구에 참여를 제한할 수 있는 조사자의 의견에 따라 임상적으로 관련된 의학적 병태; 16. 조사자의 의견에 따라 환자의 참여 능력을 손상시킬 수 있는 기타 모든 중대한 질병(예를 들어, 염증성 장 질병); 17. 사전 동의를 이해하거나 제공하는 것을 금지하는 정신과적 병태; 18. 법적 무능력 또는 제한된 법적 능력; 19. 사전 동의 양식(ICF) 및 이 프로토콜에 나열된 요구 사항 및 제한 사항 준수를 포함하여 서명된 사전 동의를 제공할 수 없다.

[0996] **실시예 29: DF hIL12-Fc si를 사용한 암 치료**

[0997] *목표*

[0998] 이 임상 연구는 다음 상으로 설계되었다: 1상, 1b상 및 2상.

[0999] 1상의 주요 목표는 단일요법으로서 DF hIL12-Fc si(DF6002로도 지칭)의 안전성 및 내약성을 평가하고, 진행성(절제불가능, 재발성 또는 전이성) 고형 종양이 있는 환자에서 DF hIL12-Fc si의 최대 허용 용량(MTD)을 결정하는 것이다.

[1000] 1b상의 1차 목표는 니볼루맙과 조합된 DF hIL12-Fc si의 안전성 및 내약성을 평가하고, 진행성(절제불가능, 재발성 또는 전이성) 고형 종양이 있는 환자에서 니볼루맙과 조합된 DF hIL12-Fc si의 최대 허용 용량(MTD)을 결정하는 것이다.

[1001] 2상의 주요 목표는 단일요법 또는 조합으로서의 DF hIL12-Fc si의 임상 활성을 테스트하는 모든 효능 확장 코호트 테스트에 대해 독립 종료점 검토 위원회(IERC, Independent Endpoint Review Committee)에 따라 고형 종양 버전 1.1(RECIST 1.1)의 반응 평가 기준에 따라 객관적 반응률(ORR)을 평가하는 것이다.

[1002] 단일요법으로 또는 니볼루맙과 조합되어 DF hIL12-Fc si를 사용하는 1상 및 1b상의 이차 목표는 다음과 같다: DF hIL12-Fc si의 PK를 특성화하고; DF hIL12-Fc si의 면역원성을 평가하고, 이의 노출과 임상 활성을 상호연관시키고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si에 대한 조사자가 결정한 바와 같이 최상의 전체 반응(BOR)을 평가하고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si에 대한 조사자가 결정한 바와 같이 최상의 전체 반응(BOR)을 평가하고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si의 반응 기간(DOR)을 평가하고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si에 대한 무진행 생존(PFS)을 평가하고; 전체 생존(OS) 시간을 평가한다.

[1003] 단일요법으로 또는 니볼루맙과 조합되어 DF hIL12-Fc si를 사용하는 2상의 이차 목표는 다음과 같다: DF hIL12-Fc si의 PK를 특성화하고; RECIST 1.1을 사용하여 IERC에 따라 DF hIL12-Fc si의 반응 기간(DOR)을 평가하고; RECIST 1.1을 사용하여 DF hIL12-Fc si의 임상 이익률(CBR)을 평가한다. CBR은 최고 반응으로 완전 반응(CR), 부분 반응(PR) 또는 안정 질병(SD)을 갖는 환자의 백분율로 정의된다; DF hIL12-Fc si의 안전성을 평가하고; DF hIL12-Fc si의 면역원성을 평가하고, 노출 및 임상 활성과 상호연관시키고; RECIST 1.1을 사용하여 IERC에 따라 DF hIL12-Fc si에 대한 무진행 생존(PFS)을 평가하고; 전체 생존(OS) 시간을 평가한다.

[1004] 암 및 개입은 아래 표 76에 제시되어 있다.

표 76

암 및 개입

| 암 | 개입/치료 |
|---|---|
| 실험적: DF6002 단일요법 용량 증량; 고형 종양 환자에서 단일요법으로 피하 DF6002 의 3+3 용량 증량. | 생물학적: DF6002; DF6002 는 IL12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL12)-불변 단편(Fc) 융합 단백질이다. |
| 실험적: DF6002 단일요법 확장(흑색종); 단일요법으로 피하 DF6002 를 투여받는 흑색종 환자 최대 40 명까지 용량 확장. | 생물학적: DF6002; DF6002 는 IL12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL12)-불변 단편(Fc) 융합 단백질이다. |
| 실험적: DF6002 단일요법 확장 (NSCLC); 단일요법으로 피하 DF6002 를 투여받는 비소세포폐암 환자 최대 40 명까지 용량 확장. | 생물학적: DF6002; DF6002 는 IL12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL12)-불변 단편(Fc) 융합 단백질이다 |
| 실험적: DF6002 옵디보 증량과 조합; 정맥 내 옵디보와 조합된 피하 DF6002 의 3+3 용량 증량 | 생물학적: DF6002 ; DF6002 는 IL12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL12)-불변 단편(Fc) 융합 단백질이다. 생물학적: 니볼루맙 니볼루맙은 인간 면역글로불린 G4(IgG4) 모노클로날 항체로, 이는 세포예정사-1 수용체(PD-1)에 결합한다. 다른 이름: 옵디보 |
| 실험적: DF6002 옵디보 확장과 조합 (흑색종) 정맥내 옵디보와 조합된 피하 DF6002 를 투여받는 흑색종 환자 최대 40 명까지 용량 확장. | 생물학적: DF6002 DF6002 는 IL12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL12)-불변 단편(Fc) 융합 단백질이다. 생물학적: 니볼루맙 니볼루맙은 인간 면역글로불린 G4(IgG4) 모노클로날 항체로, 이는 세포예정사-1 수용체(PD-1)에 결합한다. 다른 이름: 옵디보 |
| 실험적: DF6002 옵디보 확장과 조합(NSCLC) 정맥내 옵디보와 조합된 피하 DF6002 를 투여받는 비소세포폐암 환자 최대 40 명까지 용량 확장. | 생물학적: DF6002 DF6002 는 IL12 수용체에 결합하는 1 가 인간 인터루킨-12(IL12)-불변 단편(Fc) 융합 단백질이다. 생물학적: 니볼루맙 니볼루맙은 인간 면역글로불린 G4(IgG4) 모노클로날 항체로, 이는 세포예정사-1 수용체(PD-1)에 결합한다. 다른 이름: 옵디보 |

[1005]

[1006] 1차 결과 측정은 다음을 포함한다:

[1007] 1. 연구 프로토콜의 기준에 따라 정의된 바와 같이 단일요법 DF6002를 사용한 연구에서 경험한 용량 제한 독성의 수에 대한 평가[시간 프레임: 각 대상체에 대한 치료에 대한 처음 3주] 연구 프로토콜에 따라 용량 제한 독성 기준을 충족하는 단일 요법 DF6002로 치료하는 동안 경험한 유해 사례의 수를 평가하기 위함;

[1008] 2. 연구 프로토콜의 기준에 따라 정의된 바와 같은 DF6002 및 니볼루맙의 조합 요법으로 연구에서 경험한 용량 제한 독성의 수에 대한 평가[시간 프레임: 조합 치료 코호트에서 각 대상체에 대한 치료에 대한 처음 3주] 연구 프로토콜에 따라 용량 제한 독성 기준을 충족하는 DF6002와 니볼루맙의 조합 요법으로 치료하는 동안 경험한 유해 사례의 수를 평가하기 위함; 및

[1009] 3. 전체 반응률 평가[시간 프레임: 연구 완료 후 90일까지, 평균 1년] 2상 확장 코호트 환자의 RECIST 버전 1.1 기준에 따른 전체 반응률(ORR)을 평가하기 위함. 2차 결과 측정은 다음을 포함한다: 1. 연구 전반에 걸쳐 치료 발생 유해 사례의 수를 평가[시간 프레임: 연구의 2상 부분에 등록된 마지막 대상체의 마지막 치료 후

30일까지] DF6002로 치료하는 동안 발생하는 유해 사례의 수를 평가하여 DF6002의 안전성 프로파일을 특성화한다. 2. 다양한 시점에서 DF6002의 혈청 농도를 결정한다[시간 프레임: 치료 시작부터 마지막 치료 후 28일까지] 연구에서 다양한 시점에서 채취한 혈액 샘플을 사용하여 DF6002의 농도 대 시간을 측정한다.

[1010] 4. 반응 기간 평가[시간 프레임: 치료 개시 시간부터 최초의 문서화된 종양 진행 날짜까지, 24개월까지 평가] RECIST 1.1 기준을 사용하여 반응 기간을 평가하기 위함;

[1011] 5. 최상의 전체 반응 평가[시간 프레임: 연구 완료 후 90일 동안, 평균 1년] RECIST 1.1 기준을 사용하여 최상의 전체 반응을 평가하기 위함;

[1012] 6. 전체 생존 평가[시간 프레임: 연구 등록부터 사망까지의 시간, 연구에서 마지막 치료 후 2년까지 측정] 치료 후 전체 생존을 평가하기 위함; 및

[1013] 7. 전체 반응률 평가[시간 프레임: 연구 등록부터 연구에 대한 마지막 치료 후 2년까지의 시간] 조사자의 판단에 따라 전체 반응률을 평가한다.

[1014] 포함 기준(일반 1상 및 1b상)은 다음을 포함한다: 1. ≥18세의 남성 또는 여성 환자; 2. 조직학적 또는 세포학적으로 입증된 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양으로서 다음 종양 유형 중 표준 요법이 존재하지 않거나 표준 요법이 실패한 경우: 흑색종, 비-소세포폐암, 소세포폐암, 두경부 편평 세포암, 요로상피암종, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포암, 메르켈 세포 암종, 피부 편평 세포 암종, 신장 세포암, 자궁내막암, 삼중 음성 유방, 난소암 및 전립선암; 3. 0 또는 1의 ECOG 수행 상태; 4. 질병의 임상적 또는 방사선학적 증거; 5. 적절한 혈액, 간 및 신장 기능; 6. 이전 항암 요법의 독성 효과가 ≤1등급으로 해소(≤2등급 신경병증, ≤2등급 내분비병증 또는 ≤2등급 탈모증 환자는 예외); 및 7. 1개의 "매우 효과적인" 방법 또는 2개의 "효과적인" 방법에 대해 세계 보건 기구 지침에 정의된 가임 여성을 위한 효과적인 피임.

[1015] 추가의 1상 단일요법 및 니볼루맙과 조합 확장의 1b상의 포함 기준은 다음을 포함한다: 1. 다음 종양 유형 중 하나를 갖는다: 흑색종, 비-소세포 폐암, 또는 삼중 음성 유방암; 2. 치료 전 생검과 치료 중 또 다른 생검을 받는 데 동의한다.

[1016] 흑색종에 특이적인 확장 포함 기준은 다음을 포함한다: 1. 미국 암 병기 결정 시스템에 관한 미국 합동 위원회(American Joint Committee on Cancer staging system)에 명시된 바와 같이 조직학적으로 확인된, 절제불가능한 병기 III 또는 병기 IV 흑색종; 2. 안구 또는 포도막 흑색종이 있는 참가자는 부적격이다; 3. 가능한 경우 PD-L1 상태를 문서화해야 한다. 4. BRAF(V600) 돌연변이 상태를 알아야 한다. 이 코호트에서는 BRAF-돌연변이 및 야생형 참가자가 모두 허용된다; 5. BRAF -돌연변이 참가자는 승인된 표적 요법으로 치료를 받아야 한다; 6. RECIST 1.1 기준에 따라 항-PD-(L)1 요법(단일요법 또는 조합의 일부로 투여) 중단 시 또는 그 후에 문서화된 진행성 또는 재발성 질병이 있어야 한다; 및 7. 보조제 환경에서 항-PD-(L)1을 투여받은 참가자는 RECIST 1.1 기준에 따라 항-PD-(L)1 요법(단일 요법으로 또는 조합) 중단 중 또는 중단 후 6개월 이내에 진행성 또는 재발성 질병을 문서화해야 한다.

[1017] NSCLC에 특이적인 확장 포함 기준은 다음을 포함한다: 1. 병기 IIIB, 병기 IV, 또는 재발성 질병에 대한 병기 기준을 충족시키는 조직학적으로 확인된 NSCLC; 2. 참가자는 진행성 또는 전이성 질병에 대해 백금 이중-기반 화학요법 또는 이전에 적어도 2개 라인의 전신 요법을 받는 중 또는 그 이후에 재발성 또는 진행성 질병이 있어야 하고, 또는 국소 질병에 대한 백금-기반 화학요법을 완료한 후 6개월 이내에 재발성 또는 진행성 질병이 있어야 한다; 3. 참가자는 가능한 경우 항-PD-(L)1 요법을 받았거나 받은 후 진행되어야 한다; 및 4. 실행가능한 돌연변이(예를 들어, EGFR, ALK, ROS1, RET 등)의 상태를 알고 있어야 한다(국가/지역 표준 치료 관행에 따라 테스트가 가능한 경우); 실행가능한 돌연변이가 있는 참가자는 표준 티로신 키나제 억제제(국가/지역 표준 치료 관행에 따라 사용가능)를 받았고 진행했거나 과민증이 있었거나 후보가 아니어야 한다.

[1018] TNBC에 특이적인 확장 포함 기준은 다음을 포함한다: 1. 조직학적으로 확인된 절제불가능, 국소 진행성 또는 전이성 삼중 음성 유방암. PD-L1 상태, HER2-음성, 에스트로겐 수용체-음성 및 프로게스테론 수용체-음성 상태는 등록 전 지역 기관에 의해 미국임상종양학회 및 미국 병리학자 협회의 지침에 따라 평가되어야 한다; 2. 환자는 전이성 질병의 치료를 위해 항 PD-1/PD-L1을 투여받지 않았어야 하지만 보조제 설정에서 항 PD-1/PD-L1의 투여는 허용된다; 3. 환자는 전이성 질병의 치료를 위해 1개 라인의 화학요법을 받았어야 하고, 그 라인의 화학요법 기간 동안 또는 이후에 진행을 경험해야 한다; 4. 환자는 절제할 수 없는, 재발성 또는 전이성 질병의 치료를 위해 1개 라인 초과의 화학 요법을 받지 않았어야 한다.

[1019] 2상(일반)에 대한 포함 기준은 다음을 포함다: 1. ≥18세의 남성 또는 여성 환자; 2. 0 또는 1의 ECOG 수행 상

태; 3. 측정가능한 질병의 임상적 또는 방사선학적 증거; 4. 적절한 혈액학적, 간 및 신장 기능; 5. 이전 항-암 치료의 독성 효과가 ≤1등급으로 해소(≤2등급 신경병증, ≤2등급 내분비병증 또는 ≤2등급 탈모증 환자는 예외); 6. 참가자는 항-PD-(L)1 요법을 받았거나 받은 후 진행되어야 한다; 7. 1개의 "매우 효과적인" 방법 또는 2개의 "효과적인" 방법에 대해 세계 보건 기구 지침에 정의된 가임 여성을 위한 효과적인 피임.

[1020] 2상(진행성 흑색종 환자)에 대한 추가 포함 기준은 다음을 포함다: 1. 진행성/전이성 환경에서 항-PD-(L)1을 받은 참가자는 항-PD-(L)1 요법 중단 시점 또는 중단 3개월 이내에 문서화된 진행성 또는 재발성 질병이 있어야 한다; 2. 보조제 환경에서 항-PD-(L)1을 투여받은 참가자는 항-PD-(L)1 요법 중단 시 또는 중단 6개월 이내에 문서화된 진행성 또는 재발성 질병이 있어야 한다; 3. 항 PD-1 항체를 투여받는 동안 질병 진행의 초기 진단 후 적어도 4주 후에 질병 진행이 확인되었다; 4. BRAF 돌연변이 상태를 알고 승인된 표적 요법으로 치료해야 한다; 5. 종양이 BRAF 활성화 돌연변이를 갖고 있고 마지막 치료 라인 후에 진행된 경우 BRAF 억제제를 받았다; 6. 안구 또는 포도막 흑색종이 있는 참가자는 부적격이다; 및 7. 초기 진행 후 적어도 4주 후에 진행을 확인하는 스캔을 통해 이전 항-PD-(L)1 요법에 대한 방사선학적 진행 확인이 필요하다.

[1021] 2상(비-소세포폐암)에 대한 추가 포함 기준은 다음을 포함한다: 1. 참가자는 진행성 또는 전이성 질병에 대해 백금 이중-기반 화학요법 중 또는 이후에 또는 이전에 적어도 2개 라인의 전신 요법 중에 재발성 또는 진행성 질병이 있어야 하고, 또는 국소 질병에 대한 백금-기반 화학요법을 완료한 후 6개월 이내에 재발성 또는 진행성 질병이 있어야 한다; 2. 실행가능한 돌연변이의 상태를 알아야 한다; 실행가능한 돌연변이가 있는 참가자는 표준 티로신 키나제 억제제를 받고 진행했거나 과민증이 있었거나 후보가 아니어야 한다.

[1022] 모든 환자에 대한 배제 기준(모든 상): 1. rhIL2 또는 IL2 모이어티를 함유하는 임의의 재조합 장기 작용 약물을 사용한 선행 치료; 2. 동시 항암 치료(완화적 골 유도 방사선 요법 제외), 면역 요법 또는 사이토카인 요법(에리트로포이에틴 제외), 대수술(사전 진단 생검 제외), 스테로이드 또는 기타 면역억제제와의 동시 전신 요법 또는 연구 치료 시작 전 28일 이내에 임의의 연구 약물 사용; 3. 피부의 기저 또는 편평 세포 암종, 국소 전립선암 또는 제자리 자궁경부 암종을 제외한 지난 3년 이내에 현재 표적 악성 종양 이외의 이전 악성 질병; 4. 빠르게 진행되는 질병; 5. 단일요법으로 투여된 항-PD-1 또는 PD-L1 제제를 사용한 치료 동안의 임의의 등급 2 이상의 신경학적 또는 폐 독성; 6. 다음 기준이 모두 충족되지 않는 경우 중추신경계(CNS) 전이의 활성 또는 병력: a. CNS 병변은 무증상이며 이전에 치료되었다; b. 환자는 부신 기능 부전에 대한 대체를 위해 매일 지속적인 스테로이드 치료가 필요하지 않다; c. 영상은 CNS 전이에 대한 마지막 치료로부터 28일 동안 질병의 안정성을 보여준다; 7. 임의의 장기 이식, 자가 또는 동종 줄기-세포 이식의 수령; 8. 심각한 급성 또는 만성 감염, 활동성 또는 잠복성 B형 간염 또는 활동성 C형 간염; 9. 지난 3년 이내에 28일 이상 전신 면역억제제로 치료를 받아야 하는 기존 자가면역 질병, 임상적으로 관련된 면역결핍증, 또는 1일차 7일 이내에 발열; 10. 모노클로날 항체에 대한 알려진 중증 과민 반응 및 아나필락시스의 병력 또는 조절되지 않는 천식; 11. 심각한 심장 질병 또는 의학적 병태; 및 12. 표준 대응책으로 재발가능성이 없는 경우를 제외하고 이전 면역 요법과 관련된 생명을 위협하는 독성의 이력.

[1023] *탐색적 목표*

[1024] 단일요법 및 니볼루맙과 조합하여 DF hIL12-Fc si를 사용한 탐색 목표는 다음과 같다: 종양 및 말초 바이오마커의 기준선으로부터의 변화, 및 PK에 대한 관계를 평가하고; 니볼루맙의 PK를 평가(상 1b 및 코호트 2C만)하고; 조사자 평가(RECIST에 의한 ORR, DOR, CBR 및 BOR)에 따라 효능 확장 코호트 부분(2상)에서 DF hIL12-Fc si의 활성을 평가하고; 종양과 말초 바이오마커 간의 연관성과 종양 반응률을 평가한다.

[1025] *연구 설계 개요*

[1026] 이 연구는 단일요법 및 니볼루맙과 조합하여 DF hIL12-Fc si의 안전성, 내약성, PK, 약력학, 및 예비 항종양 활성을 결정하도록 설계된 연속적인 병렬 군 효능 확장 연구를 포함하는 1/2상, 공개-라벨, 용량-증량 연구이다. 연구 설계의 개략도가 **도 52a**(단독 요법의 경우) 및 **52b**(니볼루맙과의 조합 요법의 경우)에 도시되어 있다.

[1027] 연구는 3개의 부분으로 구성된다: **1상**: 1상 코호트 확장과 함께 3+3 설계를 사용하는 단일요법으로서의 용량-증량; 1b상: 1b상 코호트 확장과 함께 3+3 설계를 사용하는 니볼루맙과의 조합으로서 용량-증량; 2상: 군 순차 설계를 사용한 효능 확장.

[1028] DF hIL12-Fc si는 다음 적응증에서 효능 확장 코호트에서 단일요법으로서 평가된다: 코호트 2A: 진행성(절제불가능 또는 전이성) 흑색종; 코호트 2B: 진행성(절제불가능 또는 전이성) 신세포 암종(RCC).

[1029] DF hIL12-Fc si는 다음 적응증에서 효능 확장 코호트에서 니볼루맙과 조합하여 평가된다: 코호트 2C: 진행성(절

제불가능한 또는 전이성) 요로상피암종.

[1030] 각 연구 단계에서, 환자는 4주마다(Q4W) 1일에 DF hIL12-Fc si를 받는다. 환자는 확인된 진행성 질병(PD), 허용할 수 없는 독성(즉, 용량 제한 독성[DLT]), 또는 연구 또는 연구용 의약품(IMP)에서 철회할 이유가 발생할 때까지 DF hIL12-Fc si를 받는다.

[1031] *1상 용량 증량 DF hIL12-Fc si 단일요법*

[1032] 연구의 1상 용량-증량 상은 표준 3+3 설계를 사용하여 단일요법으로서 DF hIL12-Fc si의 용량 제한 독성(DLT) 및 최대 허용 용량(MTD)을 결정하도록 설계되었다.

[1033] 다음 용량 수준(DL)으로 증량하기로 한 결정은 DLT로 인한 것이 아닌 한, 코호트의 모든 환자가 주기 1, 21일(C1D21)을 통해 수행된 안전성 평가를 받은 후 안전성 평가를 기반으로 한다. DF hIL12-Fc si의 안전성을 평가하기 위해, 용량-증량 결정을 담당하는 안전성 모니터링 위원회(SMC)가 설립되었다.

[1034] 용량 수준 "n"의 안전성이 확립된 후, SMC는 해당 용량 수준까지 I상 확장 코호트에 등록을 허용할 수 있는 옵션이 있다; 이 과정을 통해 등록할 수 있는 환자는 최대 50명이다.

[1035] MTD는 6명의 평가 가능한 환자 중 ≤1명의 환자가 DLT를 경험하는 최고 DL로 정의된다.

[1036] *1b상: 니볼루맙과 조합하여 용량-증량*

[1037] 연구의 단계 1b 용량-증량 단계는 1상에서 설명된 바와 같이 표준 3+3 설계를 사용하여 니볼루맙과 조합하여 제공될 때 DF hIL12-Fc si의 DLT 및 MTD를 결정하도록 설계되었다.

[1038] 니볼루맙은 미국 패키지 삽입물당 4주마다(각 주기의 1일에) 1회 투여된다. 니볼루맙의 투여는 DF hIL12-Fc si의 투여보다 선행한다.

[1039] 니볼루맙과 조합하여 테스트된 DF hIL12-Fc si 용량 수준은 단일요법으로 시험된 것과 동일하다.

[1040] 1b상은 SMC가 DL2 단일요법의 안전성을 확립한 후 시작된다(DL3에 등록을 개시하기로 합의한 것으로 정의). 1b상은 DF hIL12-Fc si 용량에서 1b상이 시작될 때 단일 요법으로 확립된 안전한 용량보다 적어도 1단계 낮은 용량으로 시작한다.

[1041] 용량 수준 "n"의 안전성이 확립된 후, SMC는 1b상 확장 코호트에 등록을 허용할 수 있는 옵션이 있다; 50명 이하의 환자가 용량 수준에 걸쳐 이 과정에 등록될 수 있다.

[1042] *2상 효능 확장*

[1043] 다음 종양 유형이 권장되는 2상 용량(RP2D)에 등록된다: 단일요법으로서: 코호트 2A: 진행성(절제불가능한 또는 전이성) 흑색종; 코호트 2B: 진행성(절제불가능한 또는 전이성) 신세포 암종. 니볼루맙과 조합하여 코호트 2C: 진행성(절제불가능 또는 전이성) 요로상피암종.

[1044] *안전성 감독*

[1045] 연구 시작 시 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태가 0 또는 1이고 예상 기대 수명이 3개월 이상인 ≥18세의 남성 또는 여성 환자가 등록된다. 각 연구 상/코호트의 주요 포함 기준은 다음과 같다:

[1046] 1/1b상 용량-증량 코호트: 다음 적응증에서 표준 요법이 존재하지 않거나 표준 요법이 실패한 조직학적 또는 세포학적으로 입증된 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양: 흑색종, 비-소세포폐(NSCLC)암, 소세포 폐암, 두경부 편평 세포암, 요로상피암종, 위암, 식도암, 자궁경부암, 간세포암, 메르켈 세포 암종, 피부 편평 세포 암종, 신세포암, 자궁내막암, 삼중 음성 유방(TNBC)암, 난소암 및 전립선암; 질병의 임상적 또는 방사선학적 증거.

[1047] 1/1b상 용량 확장 코호트: 표준 요법이 존재하지 않거나 표준 요법이 실패한 조직학적 또는 세포학적으로 입증된 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양; 고형 종양에 대한 반응 평가 기준(RECIST), 버전 1.1을 사용하여 조사자가 결정한 측정 가능한 질병이 존재.

[1048] 코호트 2A

[1049] 다음과 같은 진행성 흑색종이 있는 환자: 적어도 6주 동안 항-세포예정사 단백질 1(PD-1) 항체로 치료를 받은 경우; 항 PD-1을 투여받는 동안 PD의 초기 진단 후 적어도 4주 후에 PD의 확인. PD의 확인은 방사선학적 또는 임상적 관찰을 기반으로 할 수 있다; 종양이 BRAF 활성화 돌연변이를 갖고 있고 마지막 라인 치료 이후에 진행

된 경우 BRAF 억제제를 투여받았어야 한다.

[1050] 코호트 2B

[1051] 다음과 같은 진행성 RCC 환자: 명확한 세포 조직학 구성 요소가 있고; 항 PD-1/PD-L1 항체 및 항-혈관 내피 성장 인자 요법을 단일요법으로 또는 조합하여 치료를 받은 경우; 이전에 ≤ 3개 라인의 치료를 받았다.

[1052] 코호트 2C

[1053] 다음과 같은 진행성 요로상피암종 환자: 조직학적 또는 세포학적으로 요로상피(신우, 요관, 요로상피, 요도 포함)의 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 암종이 기록된 환자; 보조제로서의 백금-함유 요법의 마지막 투여 후 6개월 이내에 방사선학적 진행 또는 재발한 수술 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피 암종에 대해 하나(및 하나 이상)백금 함유 요법(예를 들어, 백금 + 젬시타빈, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신과 같은 다른 제제)을 받았고, 이는 1차-라인 백금-함유 요법의 실패로 간주된다; 전이성 질병의 치료를 위해 2개 이하 라인의 요법(백금 함유 요법 포함)을 받았다; 관문 억제제(CPI)(즉, 항-PD-1 또는 항-PD-L1을 단일요법으로 또는 백금 기반 화학요법과 조합하여) 치료를 받지 않았다.

[1054] *투여량/ 투여 방식/ 투여 일정*

[1055] DF hIL12-Fc si는 단일요법 및 조합 코호트 둘 다에서 Q4W(즉, 각 주기의 1일에) 피하(SC) 주사로 투여된다. 환자는 최대 2군데의 주사 부위에 1 mL 이하의 부피로 약물을 SC로 받는다. 2차 투여는 해당되는 경우 1차 투여 완료 후 10분 이내에 완료된다.

[1056] 단계 1/1b에서, 환자는 DF hIL12-Fc si의 첫 번째 투여 후 밤 동안 입원한다.

[1057] DF hIL12-Fc si DL(μg/kg)은 다음과 같이 표 77에 있다.

*표 77*

[1058] DF hIL12-Fc si DL(μg/kg)

| | DL1 | DL2 | DL3 | DL4 | DL5 | DL6 | DL7 | DL8 | DL9 | DL 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose of DF hIL12-Fc si의 용량 (μ/kg) | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.40 | 0.60 | 0.80 | 1.00 | 1.20 | 1.40 | 1.75 |
| IL12 등가물(μg/kg) | 0.021 | 0.053 | 0.105 | 0.211 | 0.316 | 0.421 | 0.526 | 0.632 | 0.737 | 0.921 |

[1059] DF hIL12-Fc si의 용량은 기준선에서 환자의 체중을 기준으로 계산된다. 환자의 계산된 복용량은 마지막 복용량 계산 이후 환자의 체중이 10% 이상 변한 경우에만 다시 계산된다.

[1060] 1b상 및 코호트 2C에서, 니볼루맙은 패키지 삽입물에 따라 정맥내(IV) 주입을 통해 4주마다 1회(Q4W) 480 mg의 용량으로 투여된다. 니볼루맙의 투여는 DF hIL12-Fc si의 투여보다 선행한다. DF hIL12-Fc si는 니볼루맙 투여 완료 후 1시간 이내에 투여된다.

[1061] *단독 요법으로서의 효능 확장(코호트 2A 및 2B)*

[1062] 이 단계의 1차 종료점은 ORR이다. 이러한 각 코호트에 대해 귀무 가설은 객관적 반응률(ORR)이 5%를 초과하지 않는다는 것이고(H0: ORR<5%) 대립 가설은 ORR이 5%보다 크다(H1: ORR ≥5%)는 것이다.

[1063] 단일요법으로서의 DF hIL12-Fc si의 표적 ORR은 20%이다. 각 코호트에 대해 40명의 환자를 등록할 것으로 예상된다(즉, 총 약 80명의 환자).

[1064] 각각의 적응증 코호트에 40명의 환자가 있는 군 순차 설계를 사용하여, 효능 코호트는 DF hIL12-Fc si에 대한 목표 ORR이 20%라고 가정할 때, 0.025의 단면 전체 유형 1 오류율에서 15% 차이를 감지하는 약 90% 연구 검정력을 제공한다.

[1065] 코호트 2A 및 2B 각각에 대해 랑-드멧 오브라이언 플레밍(Lan-DeMets O'Brien Fleming) 경계가 있는 무용성 진행평가(futility interim analysis)는 50% 정보 비율(즉, 약 20명의 환자에서)로 계획된다.

[1066] *니볼루맙(코호트 2C)과 조합된 효능 확장*

[1067] 니볼루맙과 조합된 효능 확장을 위한 2상 부분은 1개 라인의 백금-기반 화학요법 후에 진행된 UBC 환자에서 조합된 DF hIL12-Fc si의 임상 활성을 결정한다.

[1068] 연구는 40명의 환자를 등록하여 등록한 40명의 환자 중 14명의 반응(CR 또는 PR)의 관찰이 유사한 모집단에서 니볼루맙에 대해 보고된 반응의 백분율 값을 제외하는 95% CI(0.206; 0.517)로 이어질 것이고, 체크메이트(Checkmate) 275에 등록되었다. 해당 연구에서 ORR은 19.6%였다(Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urotheilal carcinoma after platin therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Jan 25; S1470-2045(17):30065-7).

[1069] *탐색적 바이오마커*

[1070] 말초 바이오마커

[1071] 말초 바이오마커는 다음을 포함하는 모든 환자의 말초에서 평가된다: 세포 매개변수: 유세포 분석에 의한 면역표현형(IPT)을 위한 말초혈액 단핵 세포(PBMC); 가용성 인자: 혈청 샘플의 사이토카인 및 케모카인; 생체외 IL12 반응 검정: 생체외 자극에 대한 PBMC에 이어 IFNɣ 생산 분석; 순환 종양(ct) 데옥시리보핵산(DNA). 나노스트링(Nanostring)을 사용하여 수행된 유전자 발현 프로필: 선별 및 C1D15에서 수집된 말초 혈액에서 분리된 총 RNA; IPT 평가는 DF hIL12-Fc si C1 내지 C3의 투여 2시간 전 및 하기 연구 방문 각각에서 수집된 전혈 샘플로부터 유래된 PBMC에 대해 수행된다: C1D3, C1D8, C2D8, 및 C3D3; 가용성 인자는 각 치료 주기의 D1의 DF hIL12-Fc si 투여 전 2시간 이내에 및 C1D2, C1D3, C1D5, C1D8, C1D15, C2D3, C3D3 및 C4D3, EOT 및 SFU 방문에 수집된 혈청 샘플에서 결정된다.

[1072] 종양 물질에 대한 모든 평가를 완료하기 위해, 혈액(예를 들어, 전혈, 혈장 및 혈청 샘플)을 환자로부터 수집한다.

[1073] 종양 조직에서 유래된 바이오마커

[1074] 조직 유래 바이오마커는 용량-증량 상(선택적 생검), 1/1b상 확장 코호트 부분(필수 생검), 및 2상 효능 확장 코호트 상(필수 생검)에 참여하는 환자의 전처리 및 치료 중 생검에 대해 평가된다.

[1075] 분자, 가용성 및 세포 마커를 포함하는 추정 마커의 패널은 임상 효능 및 분석된 마커 사이의 가능한 상관관계를 조사하기 위해 보관된 종양 조직(또는 가능한 경우 새로운 종양 생검), 전혈 및 혈청 샘플로부터 기준선에서 분석된다.

[1076] 용량-증량 상에 등록된 환자의 경우, PD-L1 발현 수준은 시판 키트(Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx)를 사용하여 결정하고 CD3 양성 분석(T 세포 침윤)은 면역조직화학(IHC)에 의해 결정한다.

[1077] 1/1b상 확장 코호트 및 효능 확장 코호트에 등록된 환자의 경우, 새로운 필수 종양 생검이 선별 시(즉, 첫 번째 연구 약물 투여 전 30일 이내) 및 치료 기간 동안 미리 지정된 시점에서 수행된다.

[1078] 평가되는 다른 바이오마커는 다음을 포함한다: 종양-침윤된 백혈구(예를 들어, CD8, CD4 T-세포, Treg, NK 세포, IHC 또는 IF에 의한 대식세포[M1/2 프로파일])의 빈도 및 위치, 유전자 발현 프로파일, 및 약물유전체학(PGx).

[1079] 생식선 DNA는 전혈 및/또는 보관 종양에서 추출된 DNA에 대해 조사할 수 있다. 이 추출된 DNA는 전체 엑솜 시퀀싱 및/또는 유전자형분석에 사용된다. 이를 위해 모든 적응증에 대해 기준선(즉, 연구 치료제의 첫 번째 투여 전)에서 추가로 6 mL의 전혈을 수집하고; 보관된 종양 샘플의 일부가 필요한 경우 종양 유전학을 연구하기 위해 DNA 추출에 사용되기 때문에 추가 종양 샘플이 필요하지 않다.

[1080] 참조에 의한 통합

[1081] 여기에 언급된 각 특허 문서 및 과학 기사의 전체 개시 내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

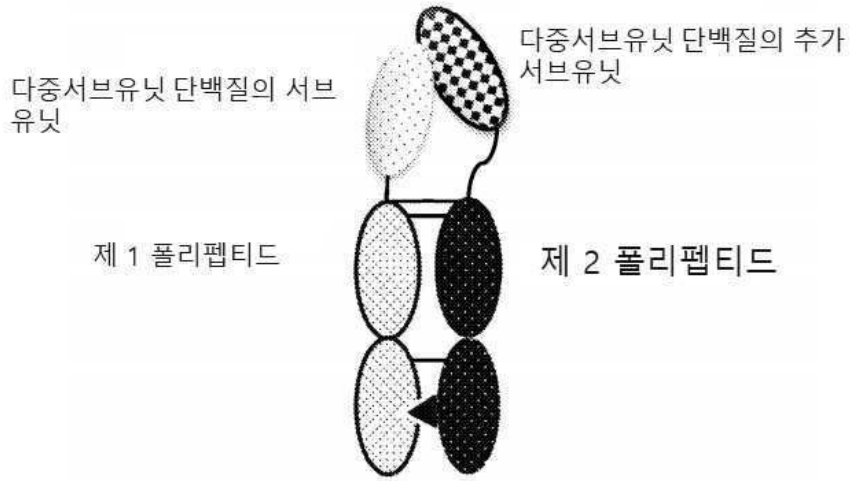
[1082] 등가물

[1083] 본 발명은 그 정신 또는 본질적인 특징을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 전술한 실시양태는 본원에 기술된 본 발명을 제한하기보다는 모든 면에서 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 따라서 본

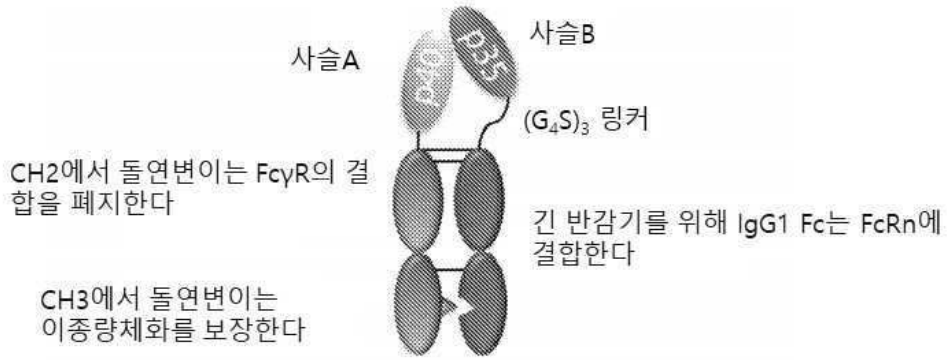
발명의 범위는 전술한 설명이 아닌 첨부된 청구범위에 의해 표시되며, 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 여기에 포함되도록 의도된다.

## 도면

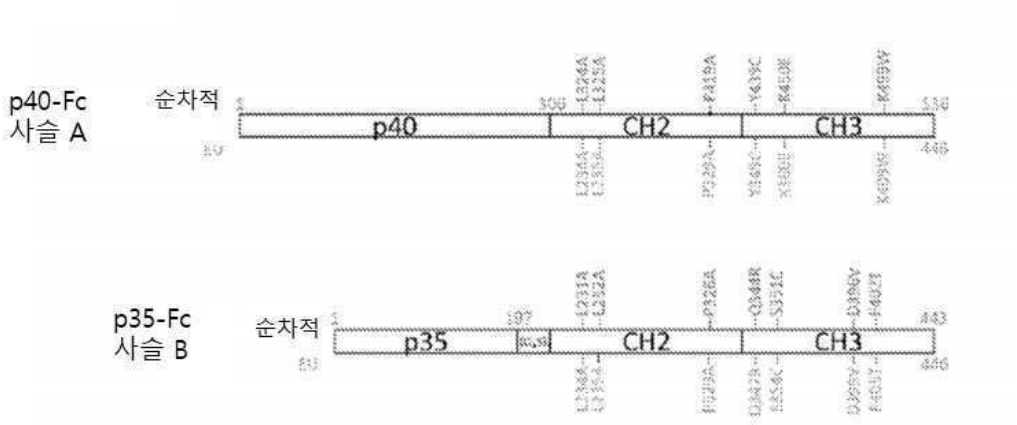
### 도면1a



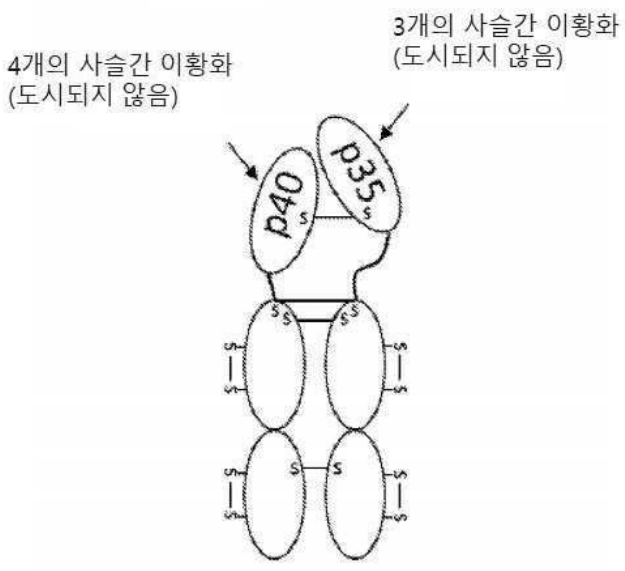

### 도면1b



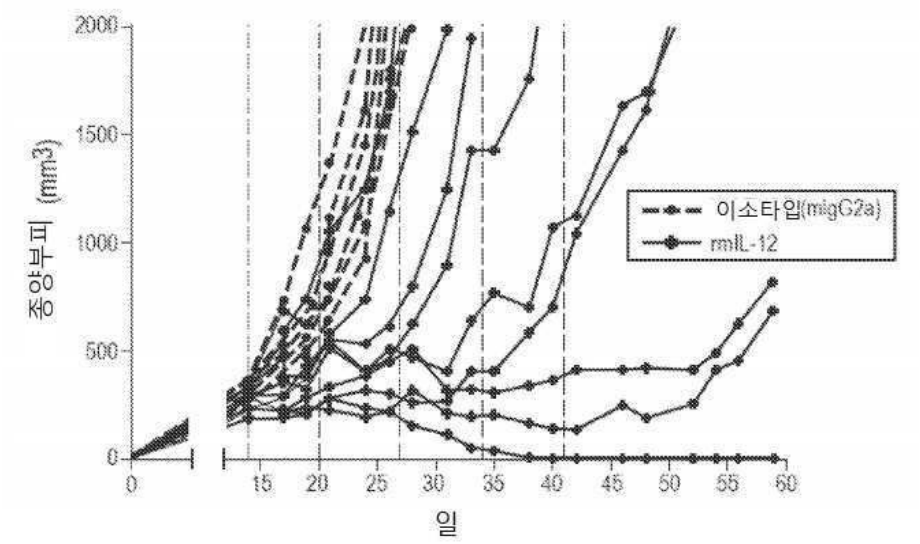
도면1c


p40-Fc
사슬 A
순차적
p40
CH2
CH3
p35-Fc
사슬 B
순차적
p35
CH2
CH3

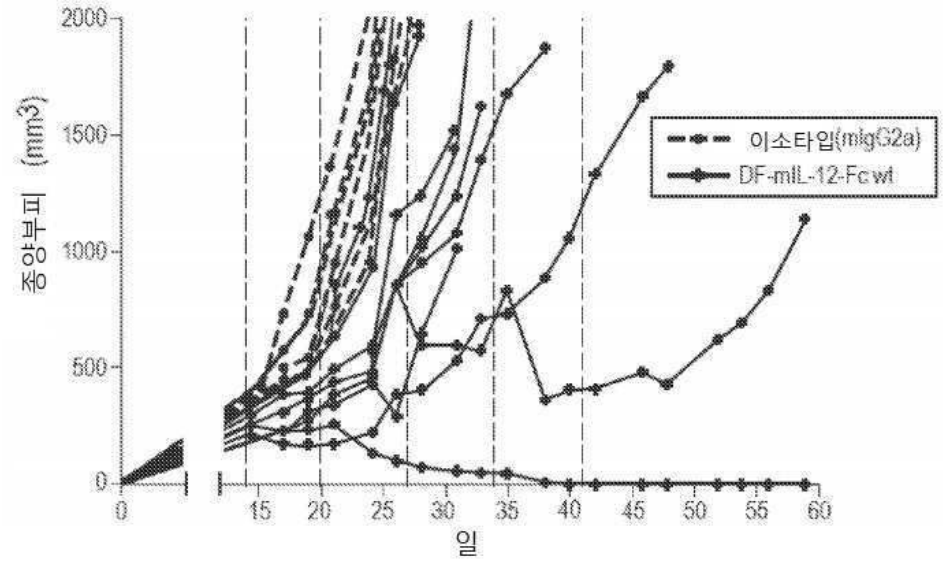
도면1d


4개의 사슬간 이황화
(도시되지 않음)
3개의 사슬간 이황화
(도시되지 않음)
p40
p35

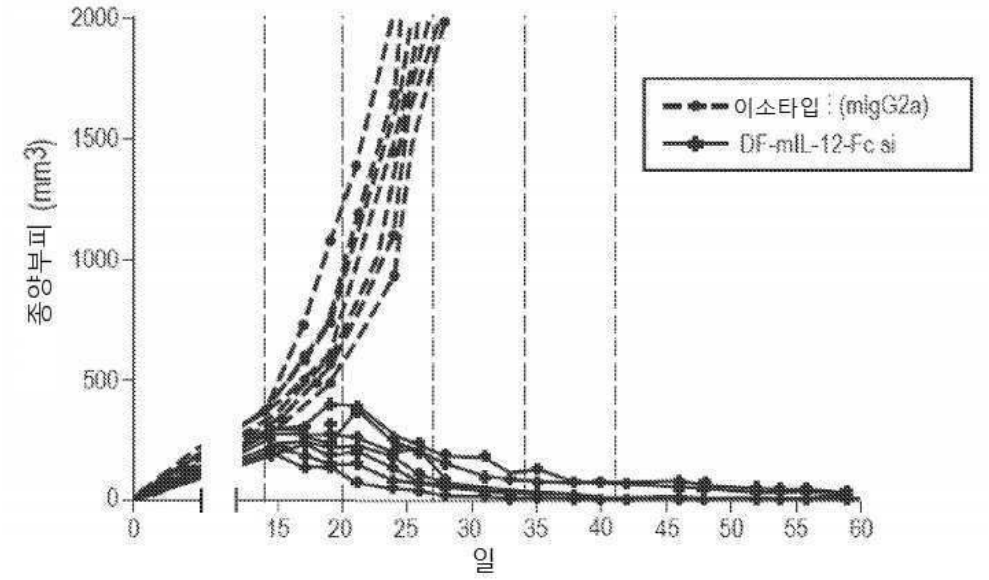
도면2a


2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
일
이소타입(mIgG2a)
mIL-12

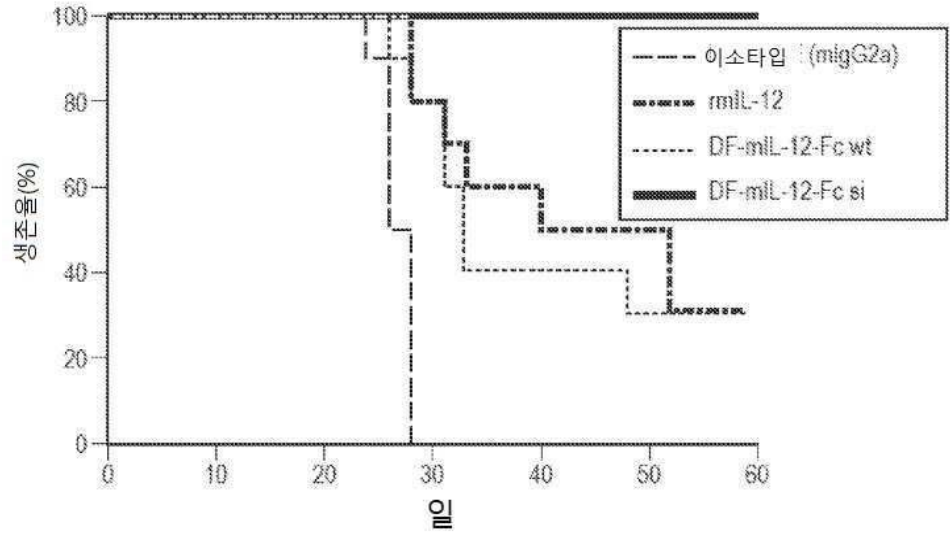
도면2b


2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
일
이소타입(mIgG2a)
DF-mIL-12-Fcwt

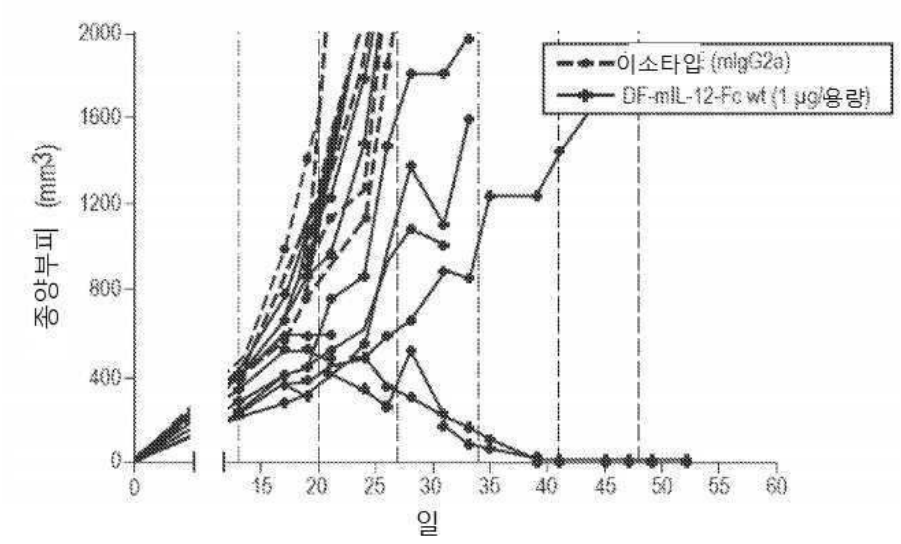
도면2c


2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
일
이소타입 : (migG2a)
DF-mIL-12-Fc si

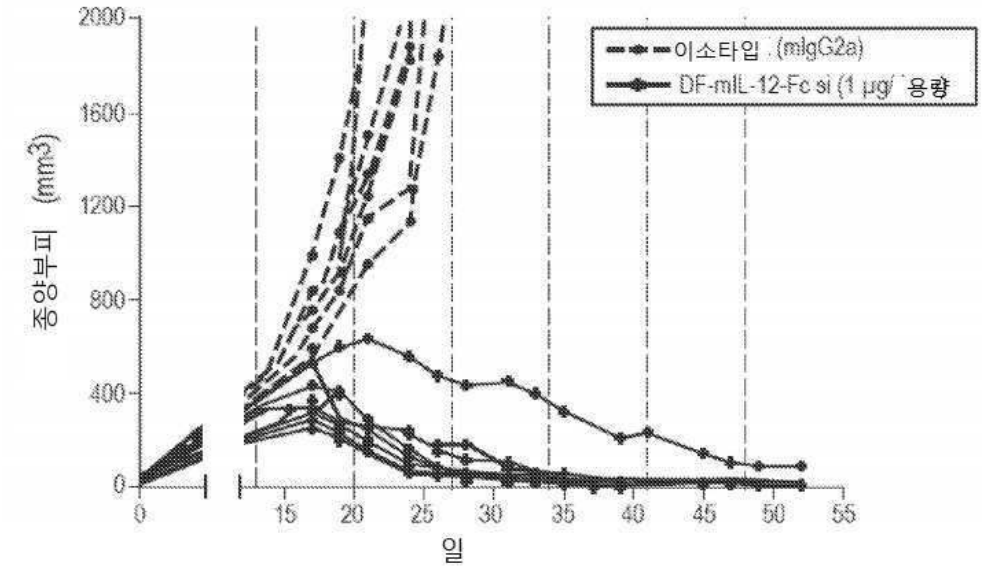
도면3


100
80
60
40
20
0
생존율(%)
0
10
20
30
40
50
60
일
이소타입 : (migG2a)
rmIL-12
DF-mIL-12-Fc wt
DF-mIL-12-Fc si

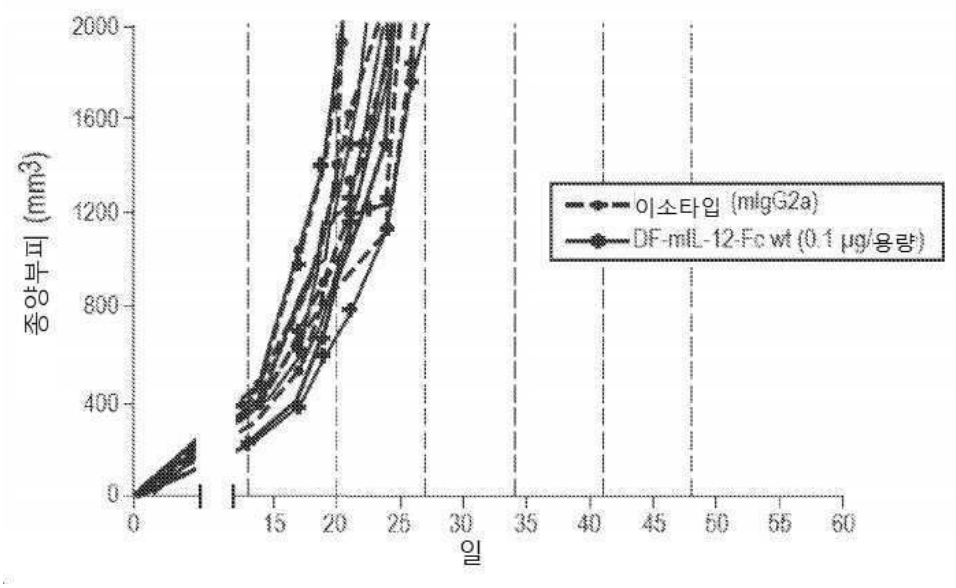
도면4a


2000
1600
1200
800
400
0
중앙부피 (mm3)
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
일
이소타입 (mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc wt (1 μg/용량)

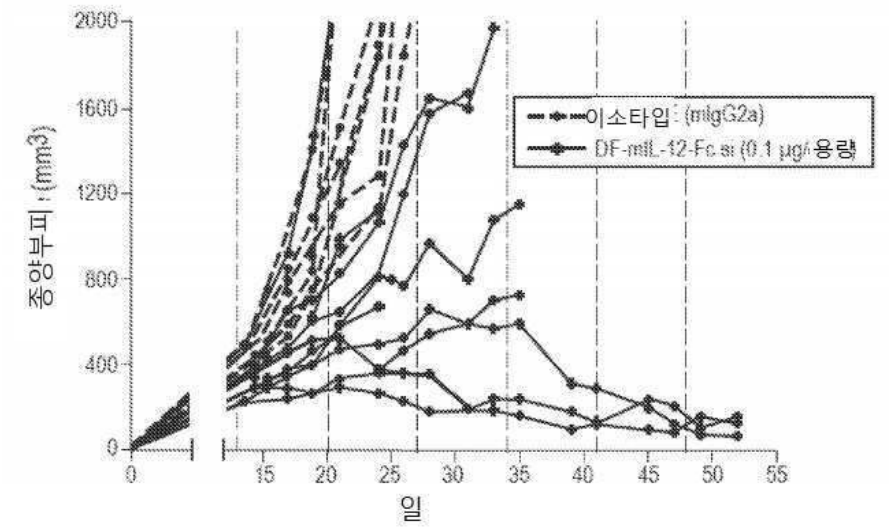
도면4b


2000
1600
1200
800
400
0
중앙부피 (mm3)
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
일
이소타입 (mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc si (1 μg/ 용량

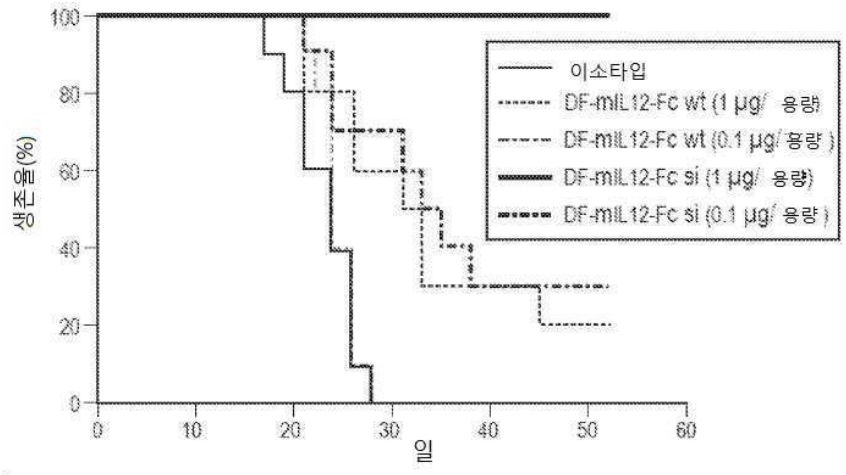
도면4c



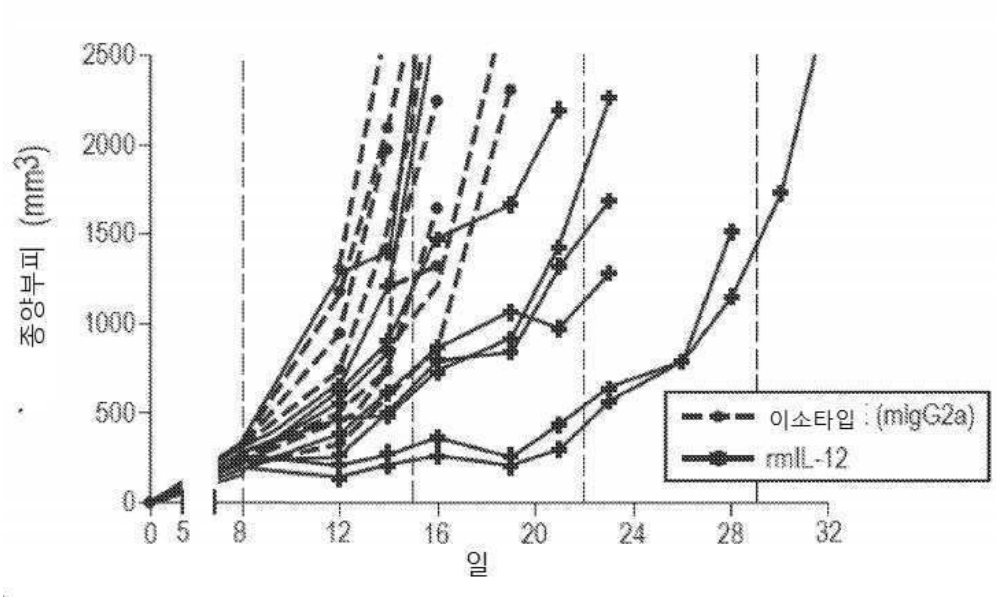

도면4d



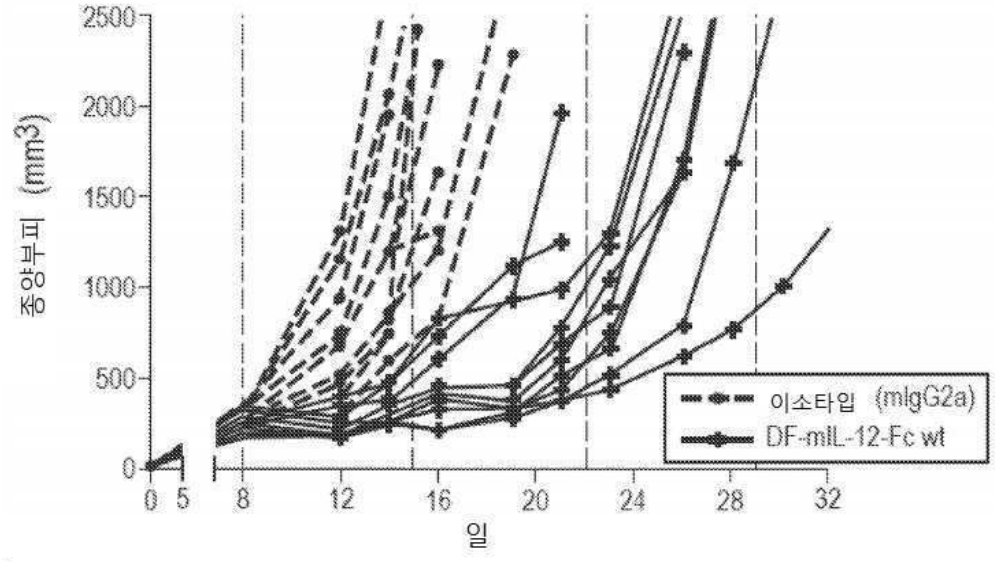

도면5



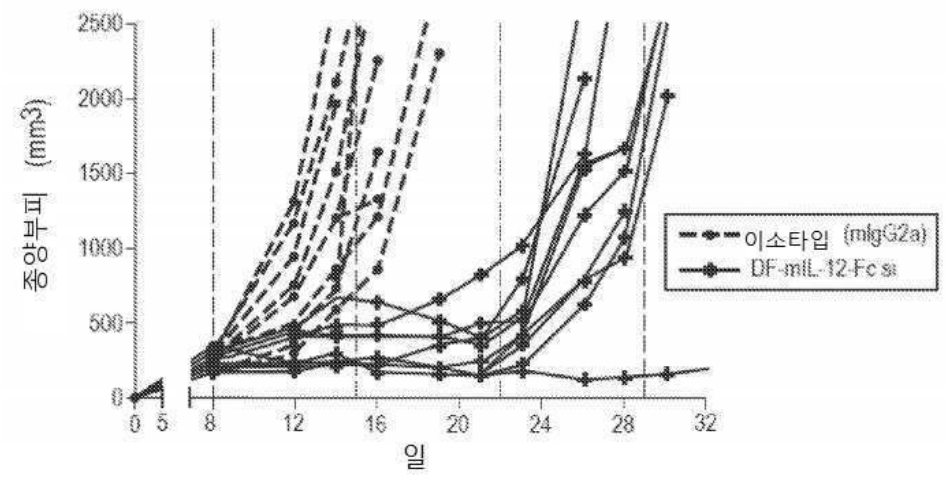
도면6a


2500
2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0 5 8 12 16 20 24 28 32
일
이소타입 (mIgG2a)
rmIL-12

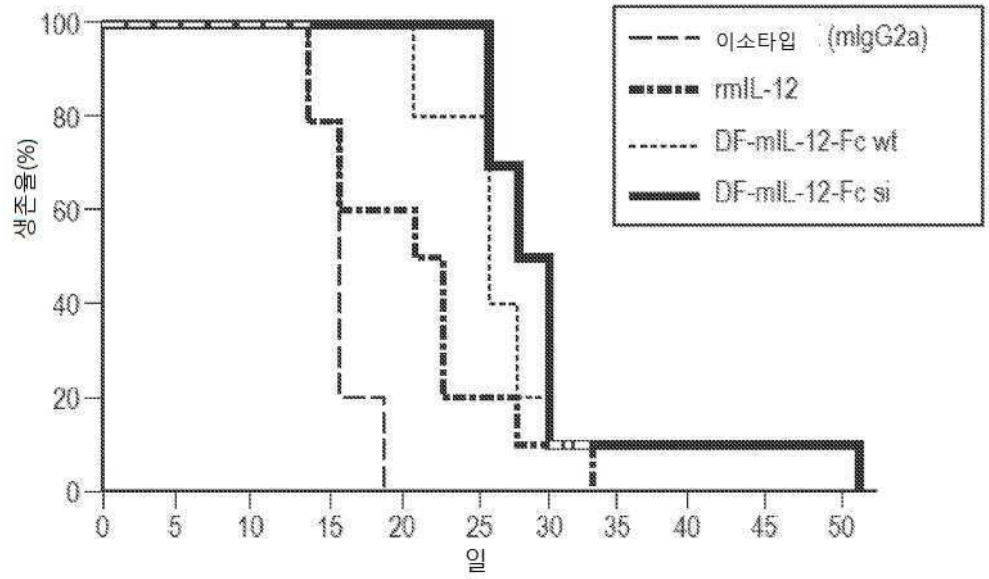
도면6b


2500
2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0 5 8 12 16 20 24 28 32
일
이소타입 (mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc wt

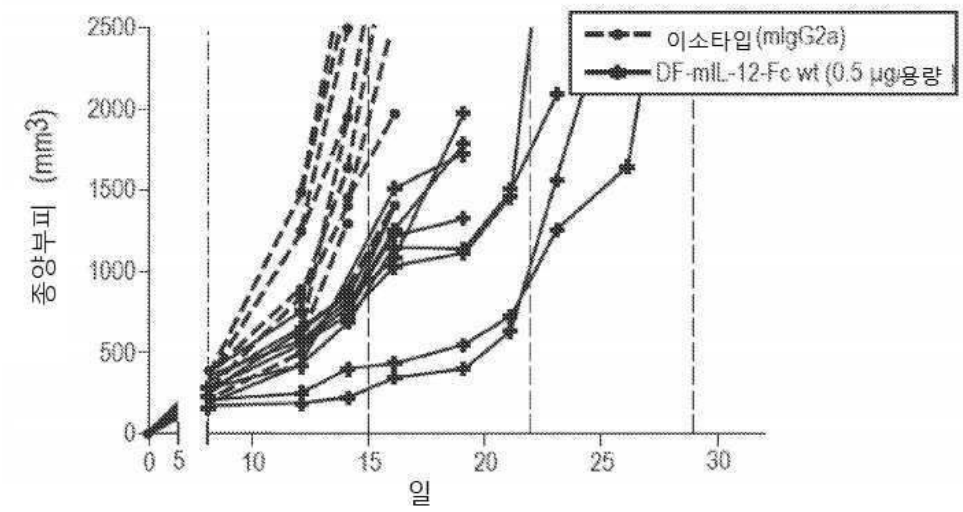
도면6c


2500
2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0 5 8 12 16 20 24 28 32
일
이소타입 (mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc si

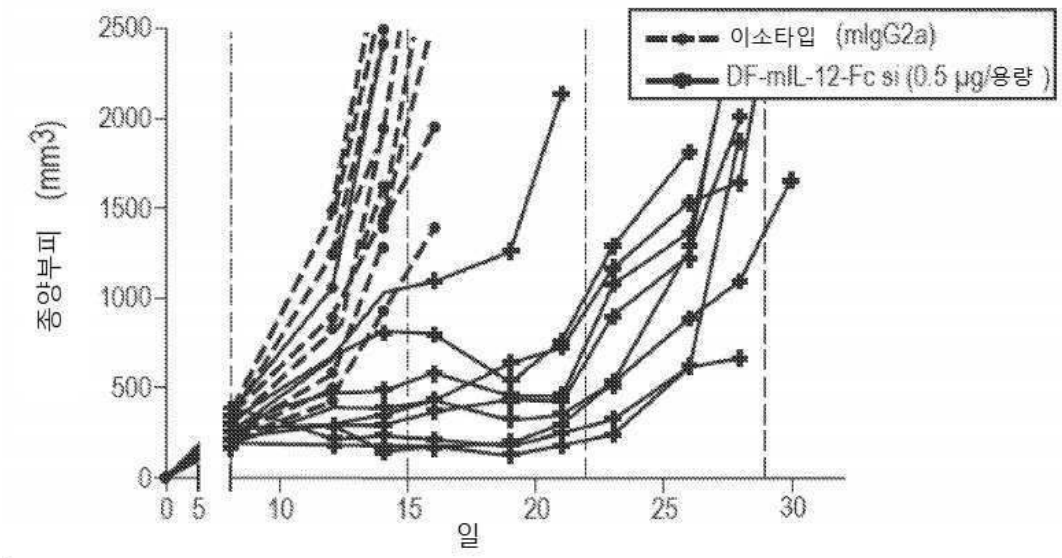
도면7


100
80
60
40
20
0
생존율(%)
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
일
이소타입 (mIgG2a)
rmIL-12
DF-mIL-12-Fc wt
DF-mIL-12-Fc si

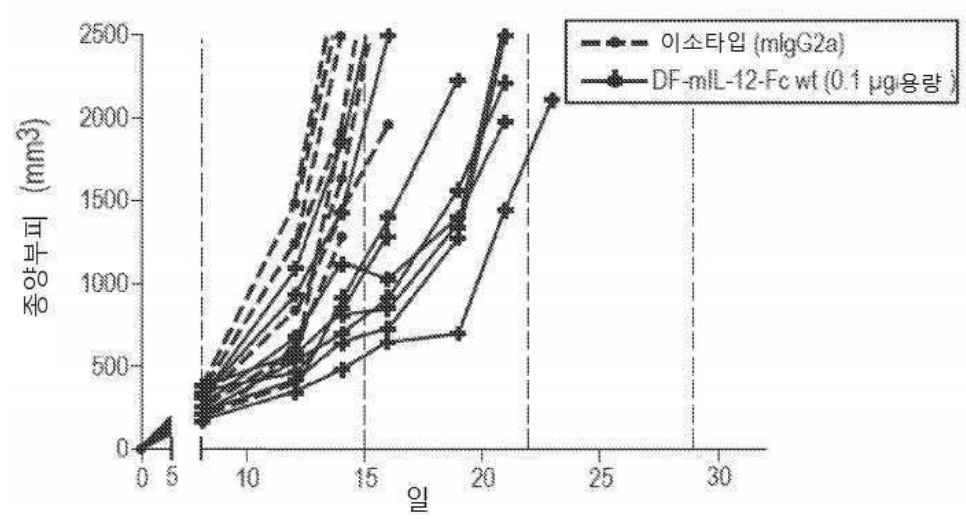
도면8a


이소타입(mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc wt (0.5 μg/용량)
종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30
일

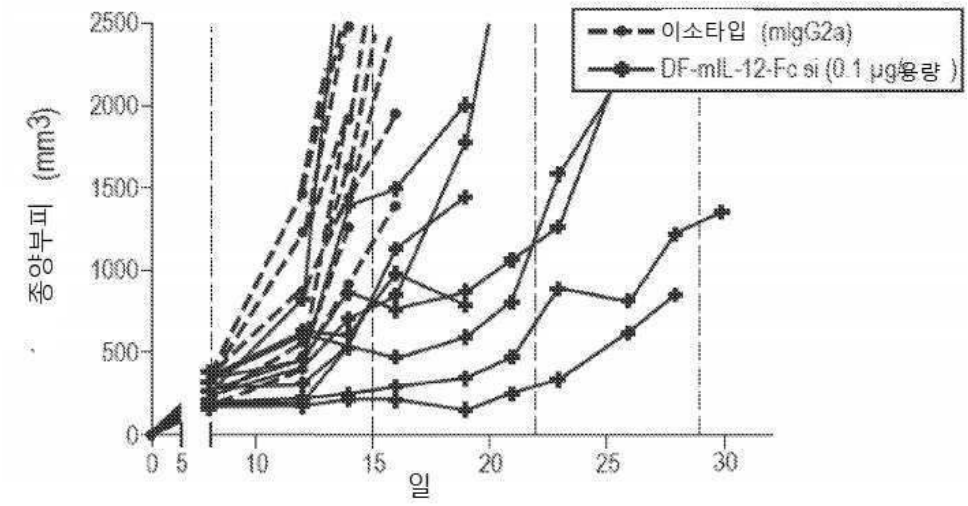
도면8b


이소타입 (mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc si (0.5 μg/용량)
종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30
일

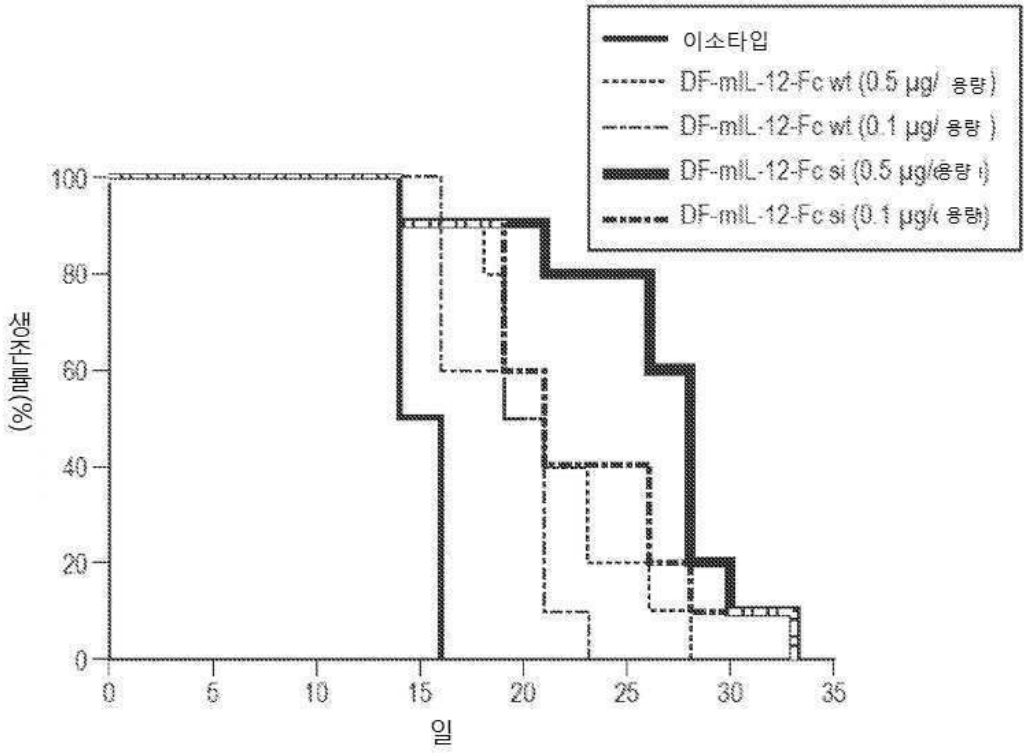
도면8c


이소타입 (mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc wt (0.1 μg용량)
종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5
10
15
20
25
30
일

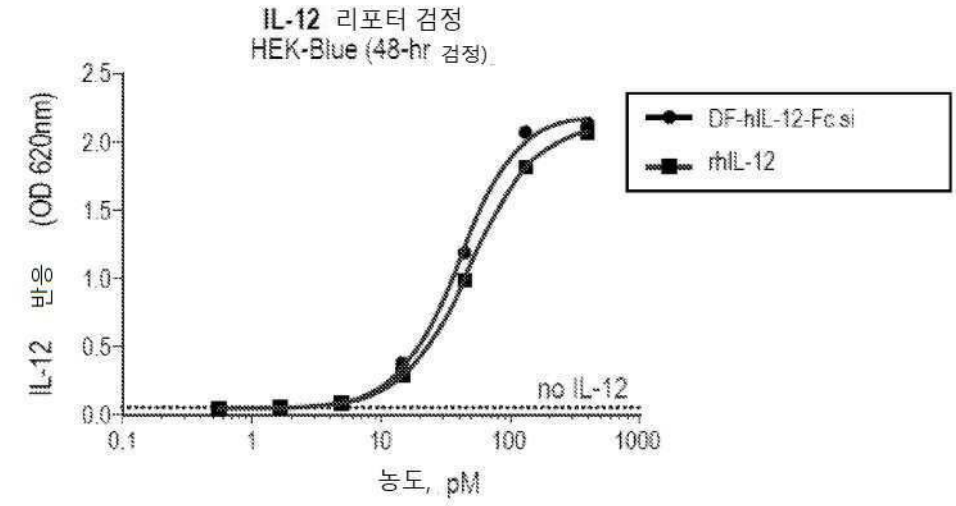
도면8d


이소타입 (mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc si (0.1 μg용량)
종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5
10
15
20
25
30
일

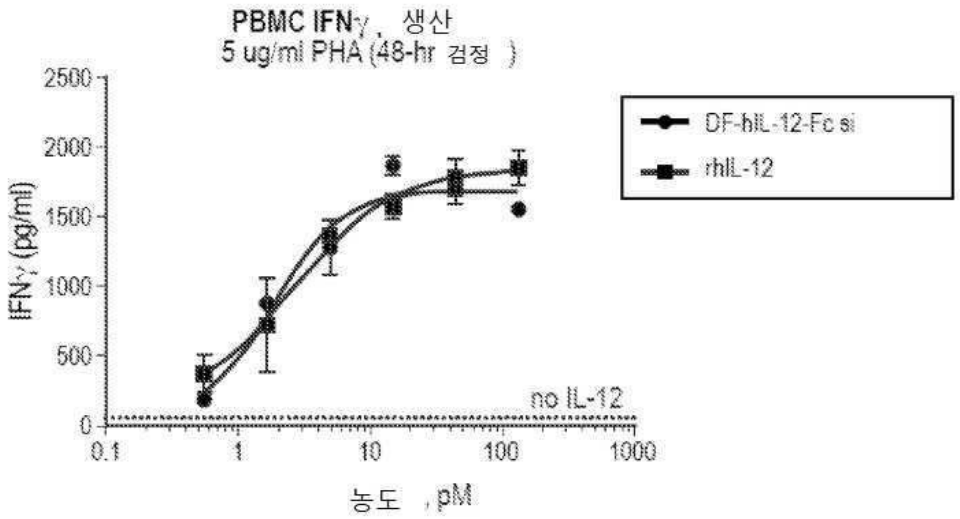
도면9


이소타입
DF-mIL-12-Fc wt (0.5 μg/ 용량)
DF-mIL-12-Fc wt (0.1 μg/ 용량 )
DF-mIL-12-Fc si (0.5 μg/용량 )
DF-mIL-12-Fc si (0.1 μg/ 용량)
생존율(%)
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
35
일

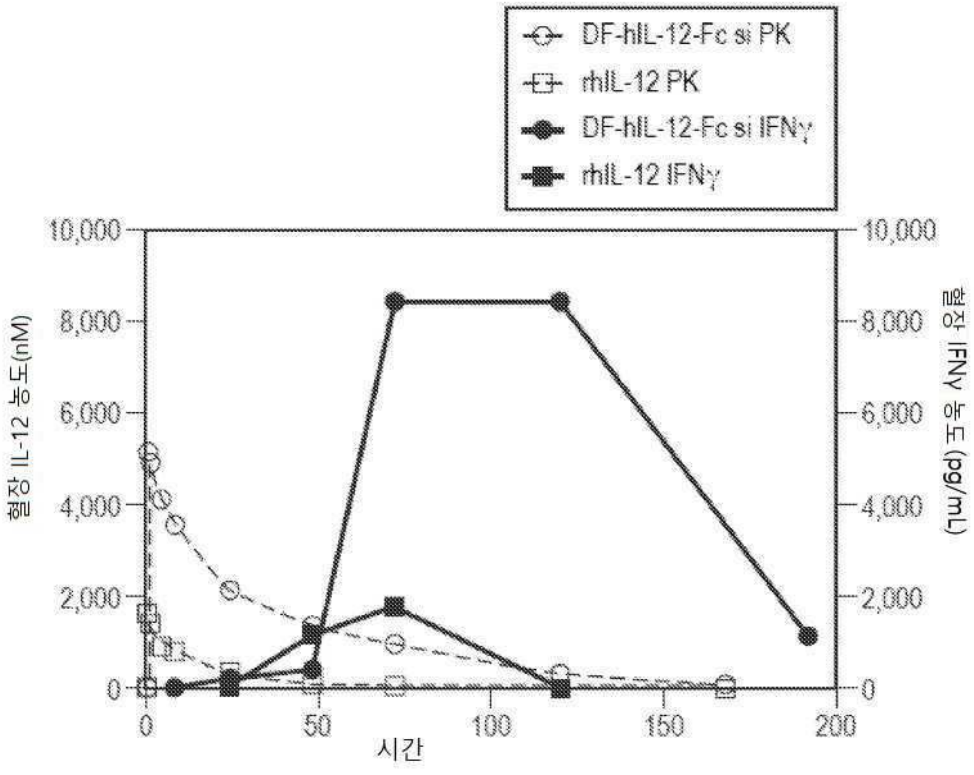
도면10a


IL-12 리포터 검정
HEK-Blue (48-hr 검정)
DF-hIL-12-Fc si
rhIL-12
IL-12 반응 (OD 620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
no IL-12
0.1
1
10
100
1000
농도, pM

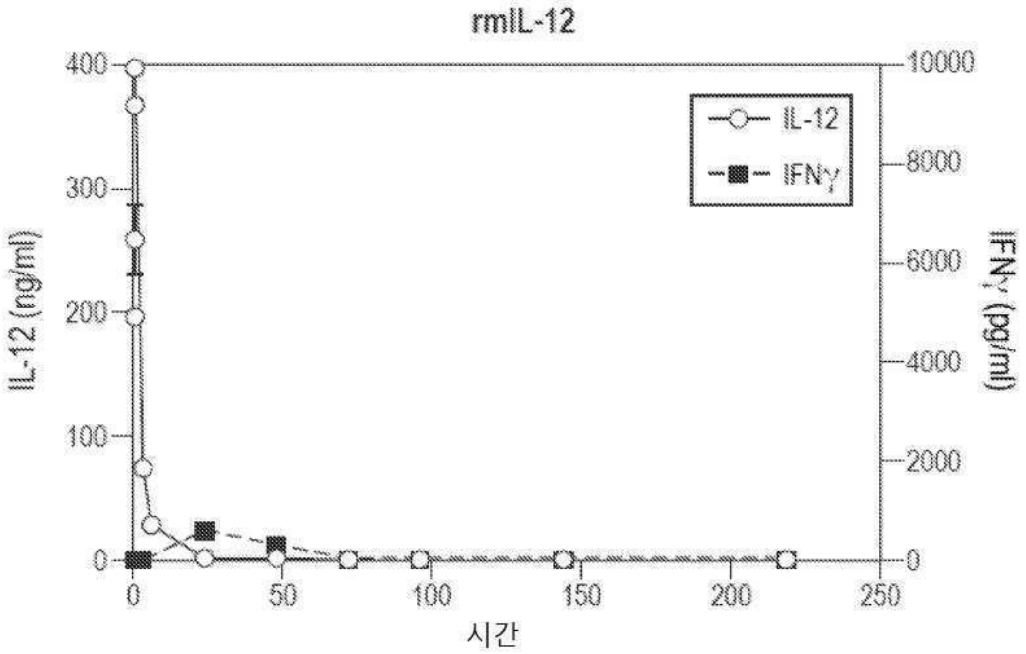
도면10b


PBMC IFNγ, 생산
5 ug/ml PHA (48-hr 검정 )
DF-hIL-12-Fc si
rhIL-12
IFNγ (pg/ml)
2500
2000
1500
1000
500
0
no IL-12
0.1
1
10
100
1000
농도 , pM

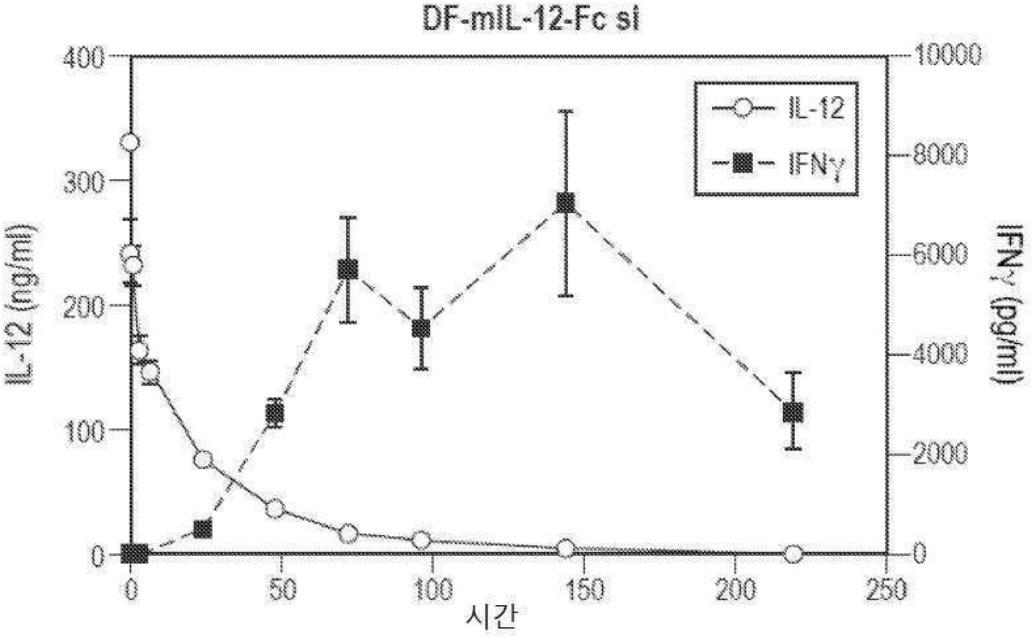
도면11


DF-hIL-12-Fc si PK
rhIL-12 PK
DF-hIL-12-Fc si IFNγ
rhIL-12 IFNγ
혈장 IL-12 농도(nM)
분석 IFNγ 농도 (pg/mL)
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
0
50
100
150
200
시간

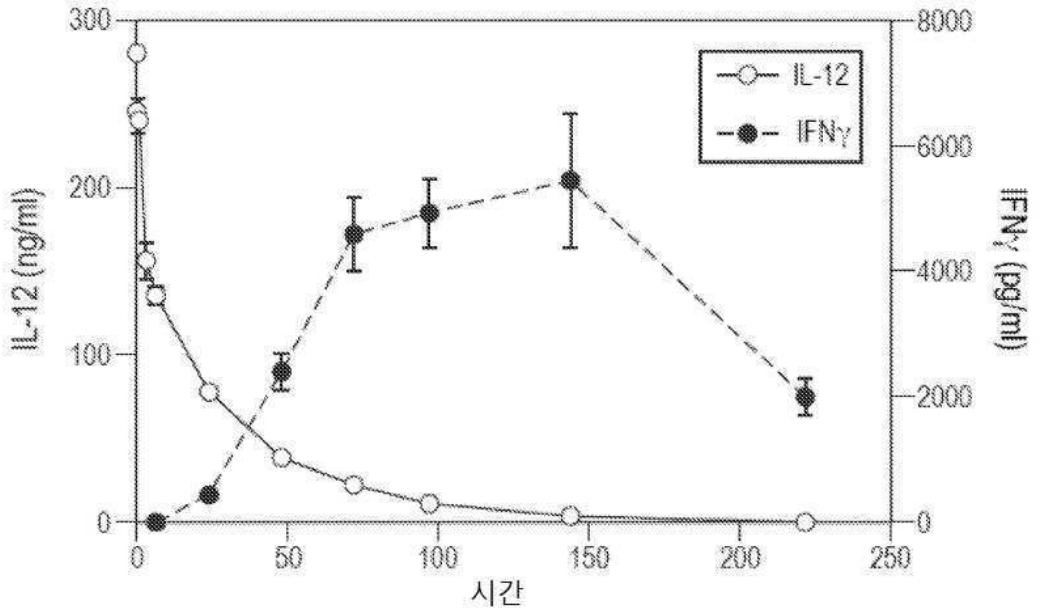
도면12a


rmIL-12
IL-12
IFNγ
IL-12 (ng/ml)
IFNγ (pg/ml)
시간
0
50
100
150
200
250
400
300
200
100
0
10000
8000
6000
4000
2000
0

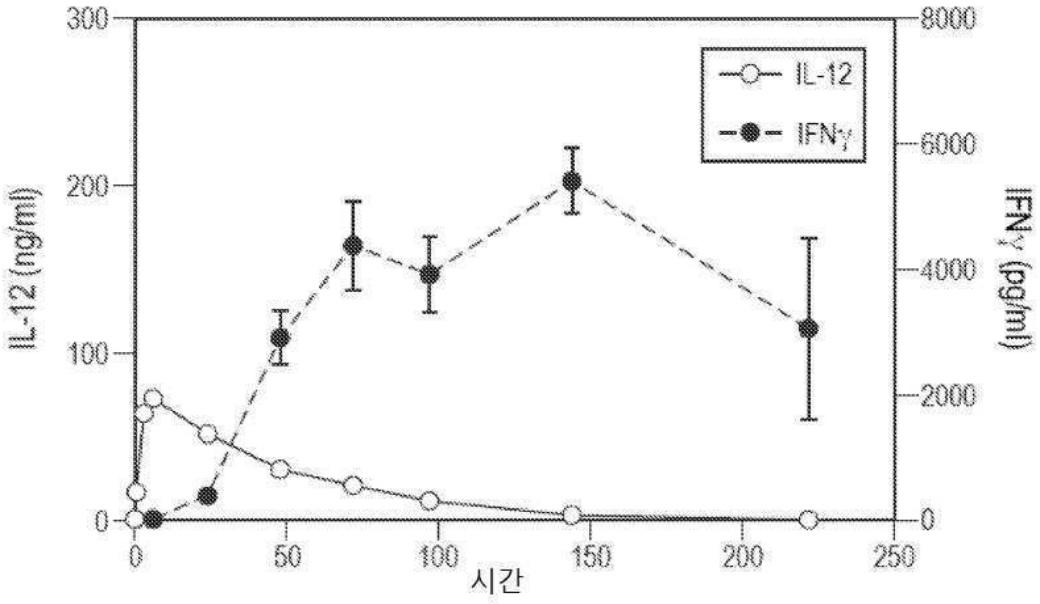
도면12b


DF-mIL-12-Fc si
IL-12
IFNγ
IL-12 (ng/ml)
IFNγ (pg/ml)
시간
0
50
100
150
200
250
400
300
200
100
0
10000
8000
6000
4000
2000
0

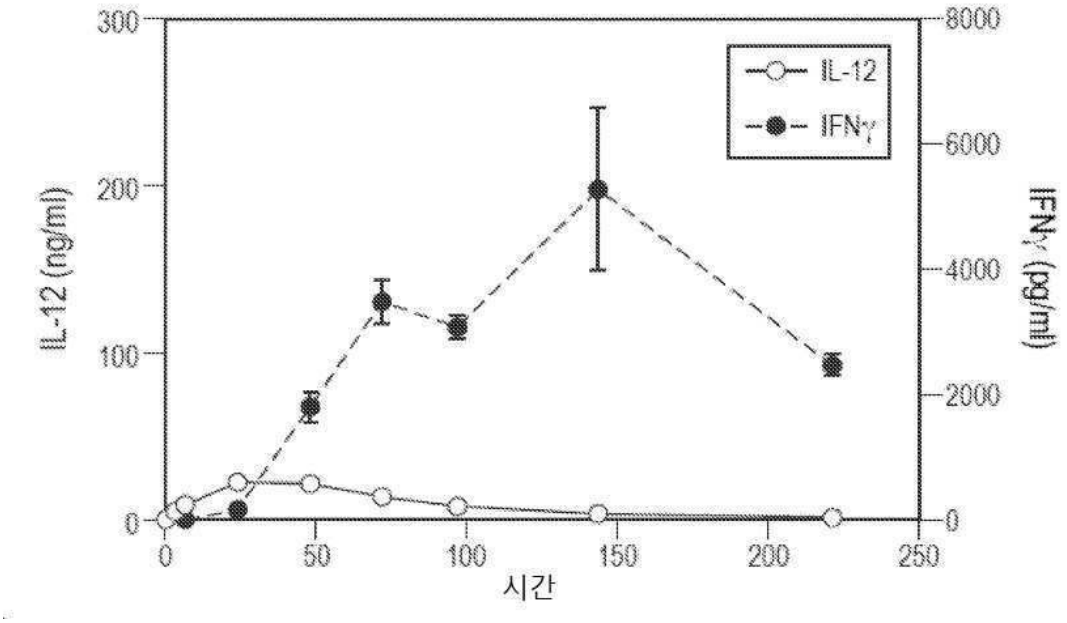
도면12c


300
200
100
0
8000
6000
4000
2000
0
IL-12
IFNγ
IL-12 (ng/ml)
IFNγ (pg/ml)
0
50
100
150
200
250
시간

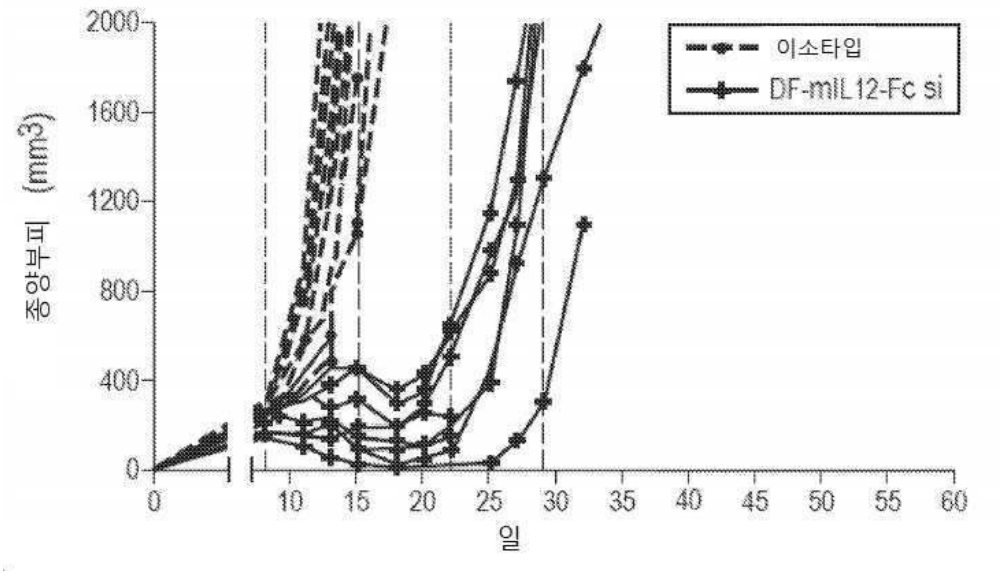
도면12d


300
200
100
0
8000
6000
4000
2000
0
IL-12
IFNγ
IL-12 (ng/ml)
IFNγ (pg/ml)
0
50
100
150
200
250
시간

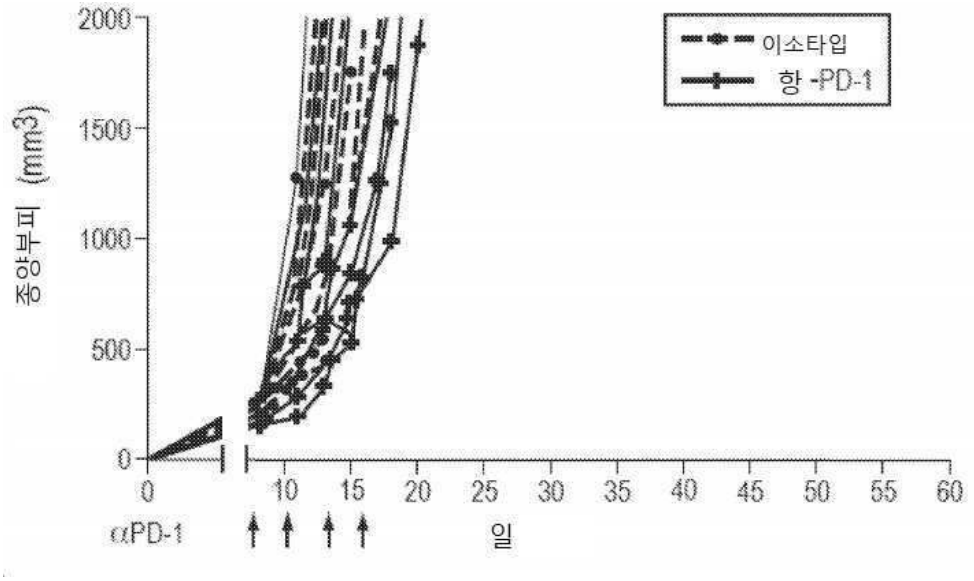
도면12e


IL-12
IFNγ
IL-12 (ng/ml)
IFNγ (pg/ml)
시간
0
50
100
150
200
250
0
100
200
300
0
2000
4000
6000
8000

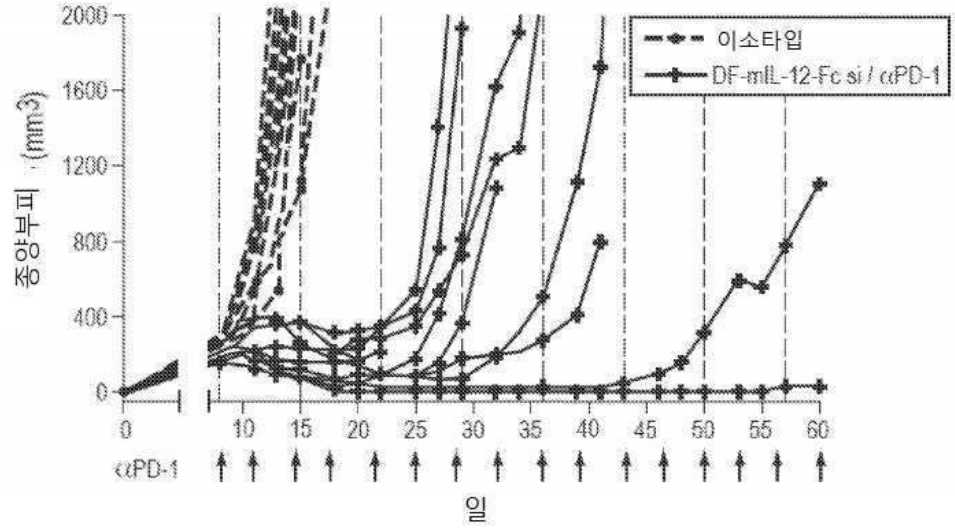
도면13a


이소타입
DF-mIL12-Fc si
중양부피 (mm3)
일
0
400
800
1200
1600
2000
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

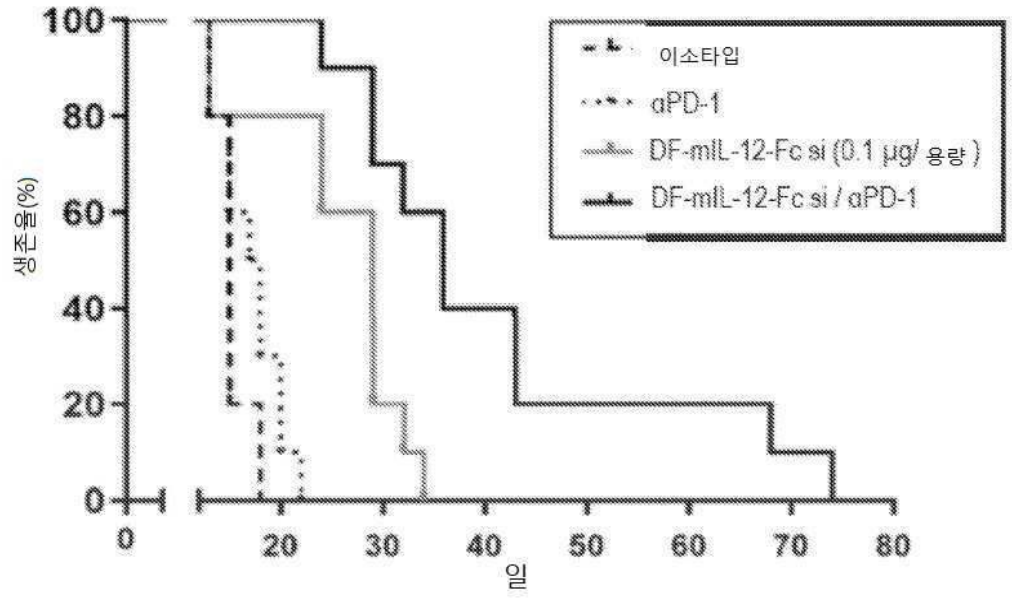
도면13b


이소타입
항 -PD-1
종양부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
αPD-1
일

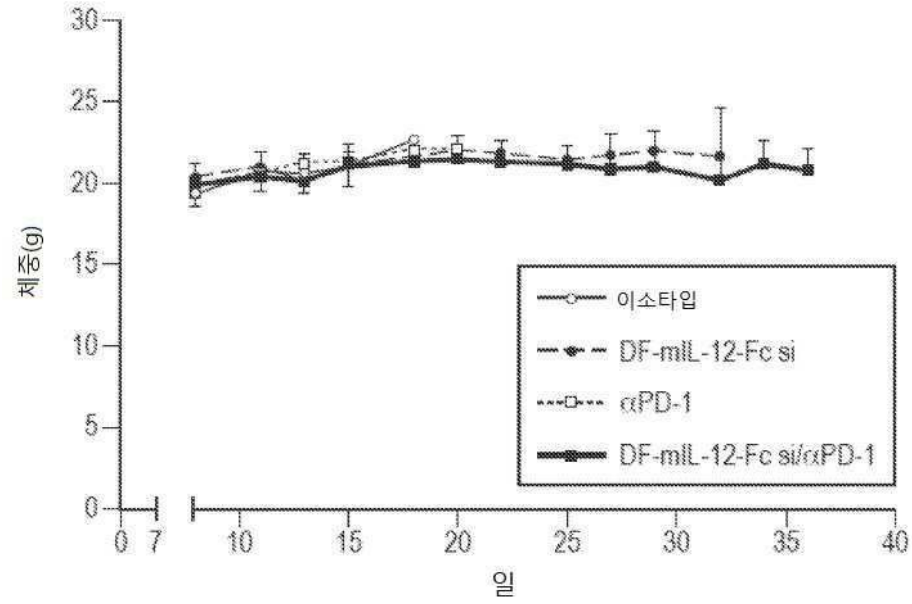
도면13c


이소타입
DF-mIL-12-Fc si / αPD-1
종양부피 (mm3)
2000
1600
1200
800
400
0
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
αPD-1
일

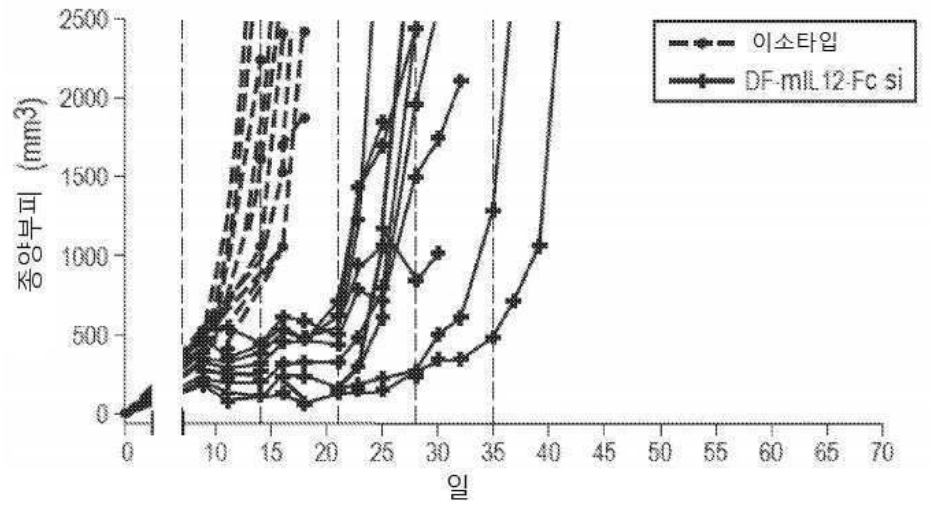
도면14a


100
80
60
40
20
0
생존율(%)
0
20
30
40
50
60
70
80
일
이소타입
αPD-1
DF-mIL-12-Fc si (0.1 μg/ 용량 )
DF-mIL-12-Fc si / αPD-1

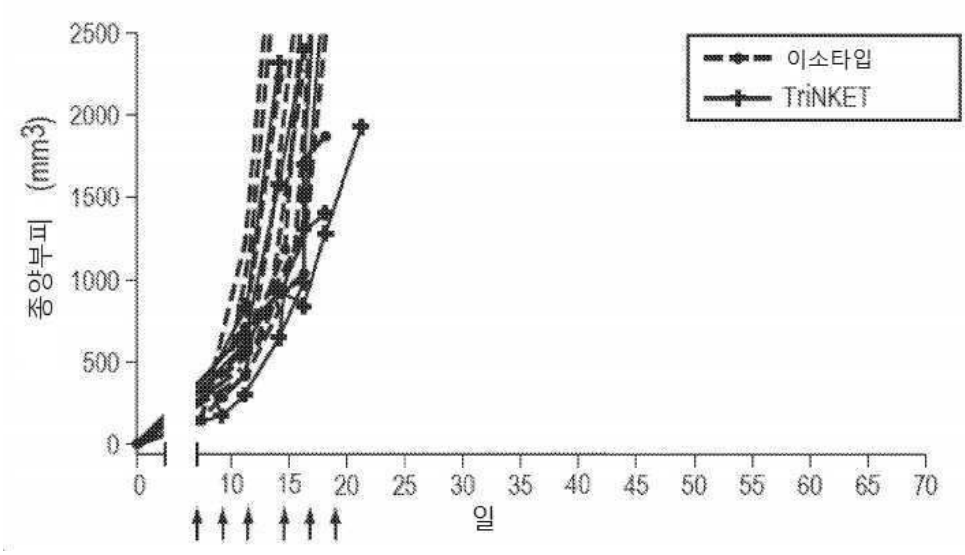
도면14b


30
25
20
15
10
5
0
체중(g)
0 7
10
15
20
25
30
35
40
일
이소타입
DF-mIL-12-Fc si
αPD-1
DF-mIL-12-Fc si/αPD-1

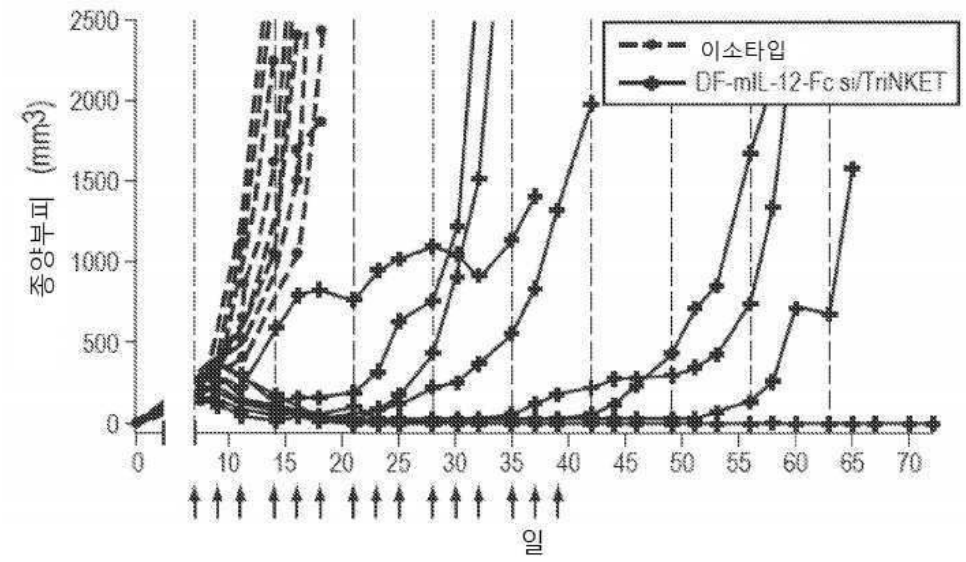
도면15a


이소타입
DF-mIL12-Fc si
종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
일

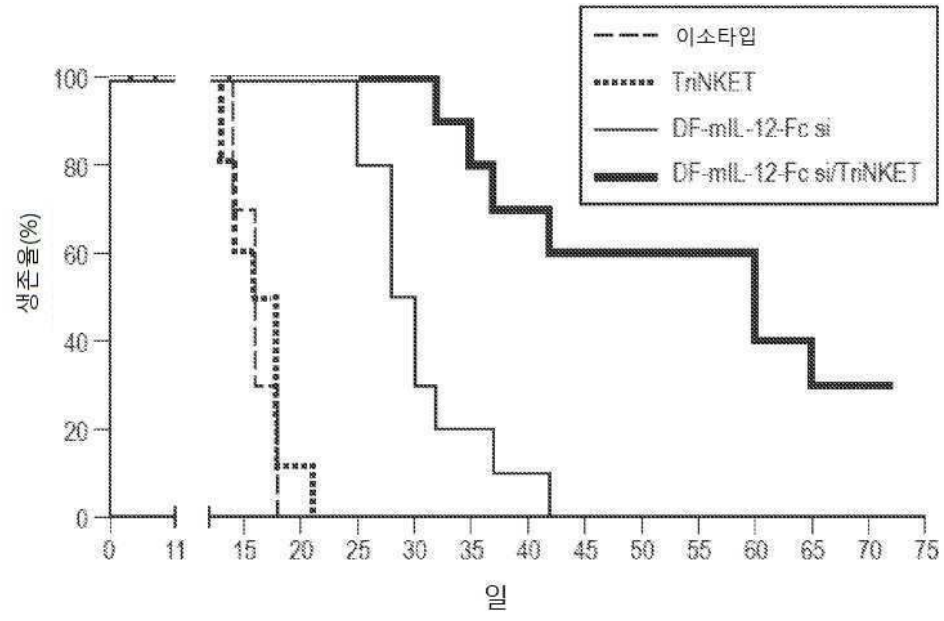
도면15b


이소타입
TriNKET
종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
일

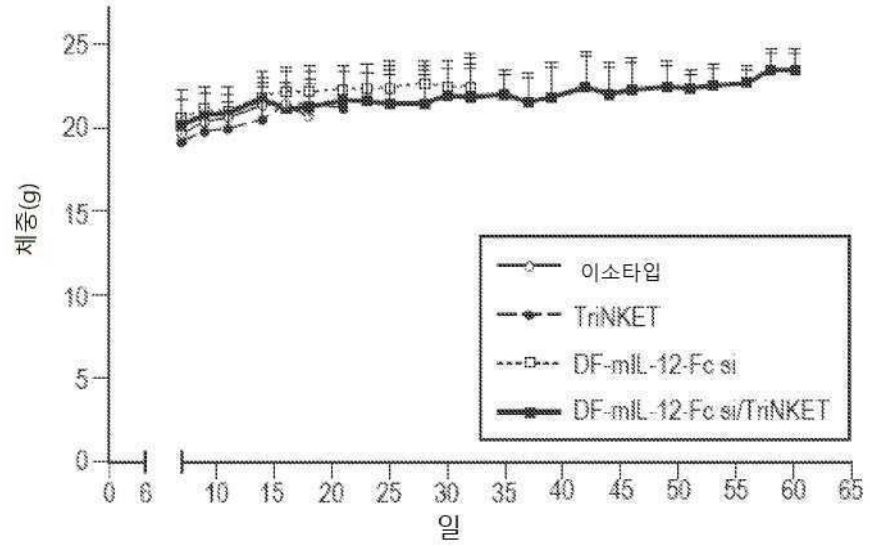
도면15c


이소타입
DF-mIL-12-Fc si/TriNKET
종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
일

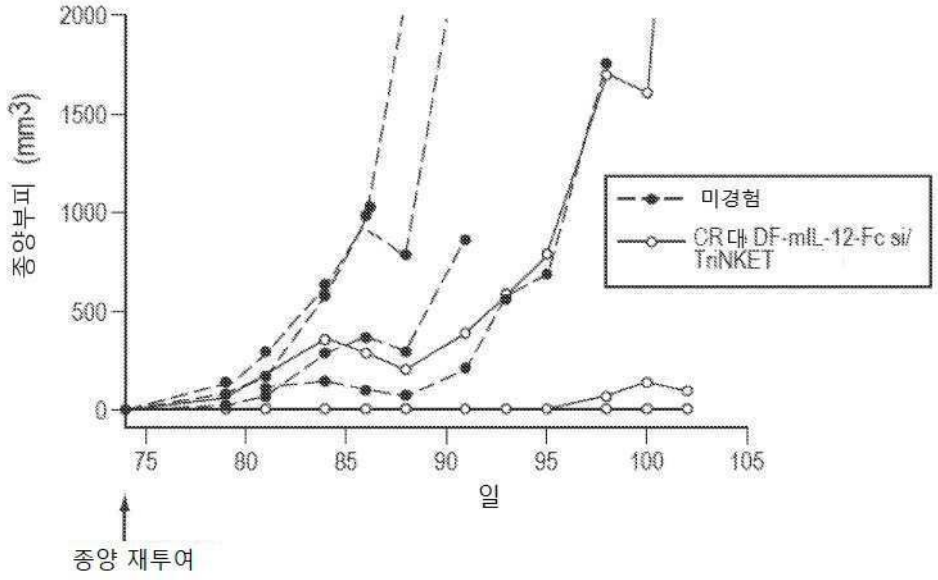
도면16a


이소타입
TriNKET
DF-mIL-12-Fc si
DF-mIL-12-Fc si/TriNKET
생존율(%)
100
80
60
40
20
0
0
11
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
일

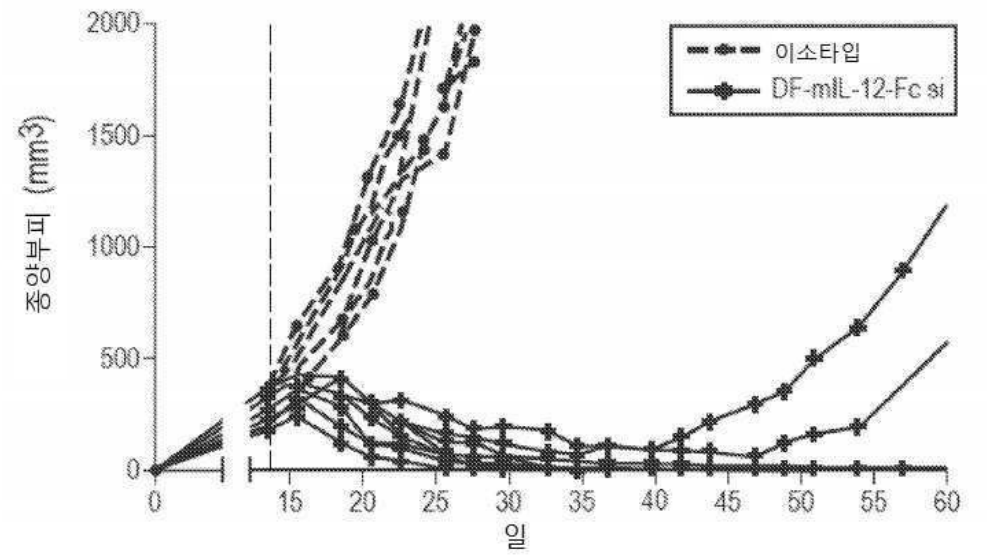
도면16b


체중(g)
25
20
15
10
5
0
0 6 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
일
이소타입
TriNKET
DF-mIL-12-Fc si
DF-mIL-12-Fc si/TriNKET

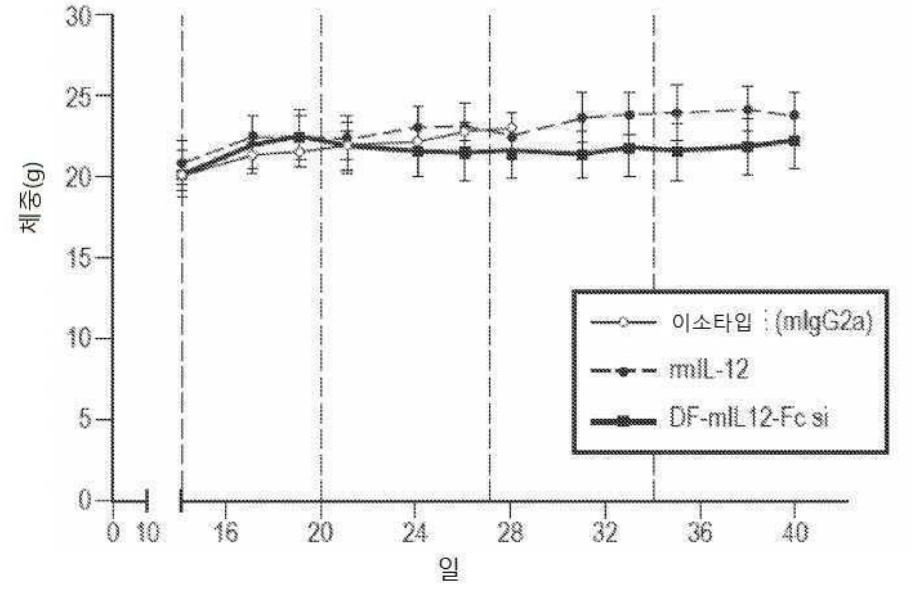
도면17


종양부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
75 80 85 90 95 100 105
일
종양 재투여
미경험
CR대 DF-mIL-12-Fc si/TriNKET

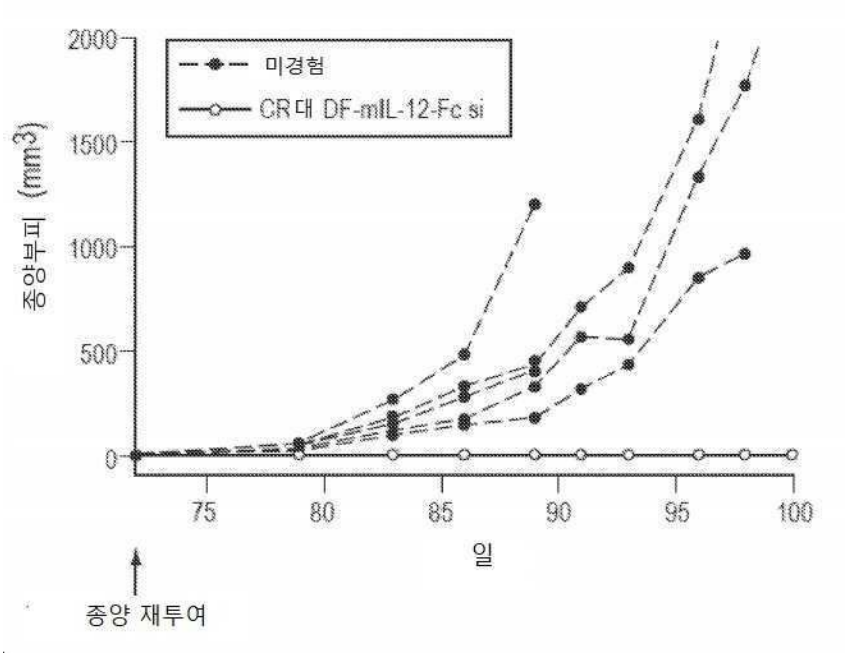
도면18a


2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
일
이소타입
DF-mIL-12-Fc si

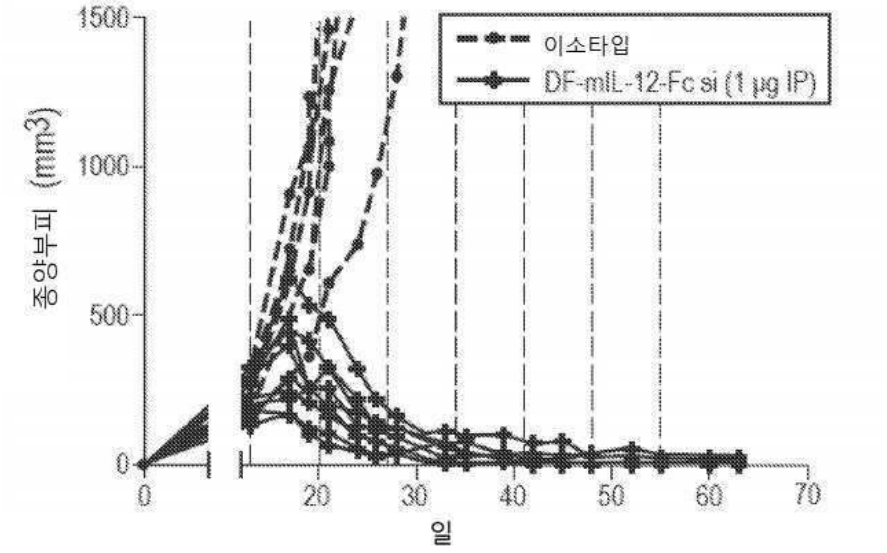
도면18b


30
25
20
15
10
5
0
체중(g)
0
10
16
20
24
28
32
36
40
일
이소타입 : (mIgG2a)
mIL-12
DF-mIL12-Fc si

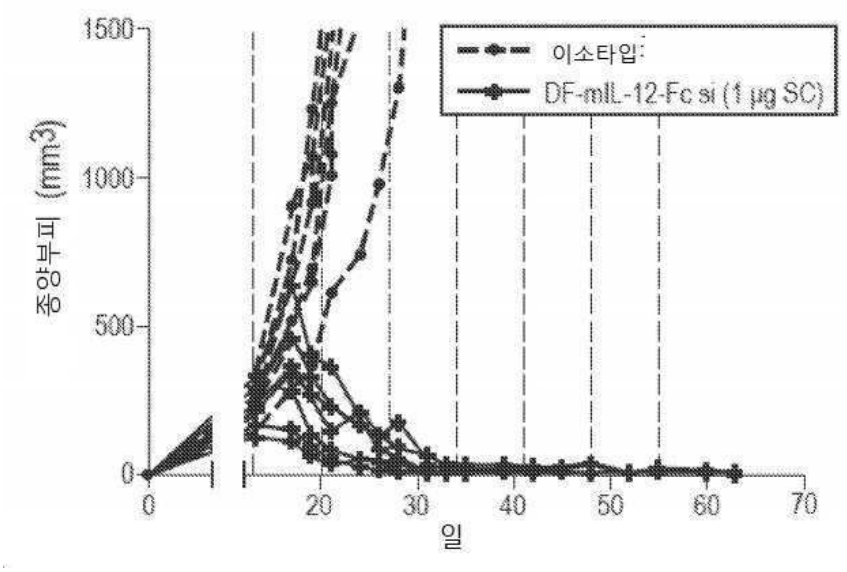
도면18c


미경험
CR대 DF-mIL-12-Fc si
종양부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
75
80
85
90
95
100
일
종양 재투여

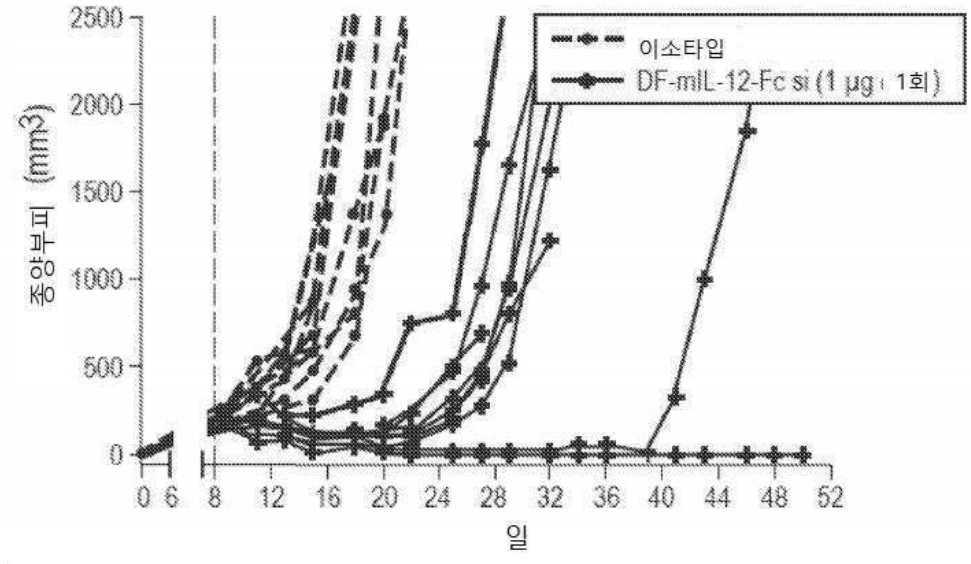
도면19a


이소타입
DF-mIL-12-Fc si (1 μg IP)
종양부피 (mm3)
1500
1000
500
0
0
20
30
40
50
60
70
일

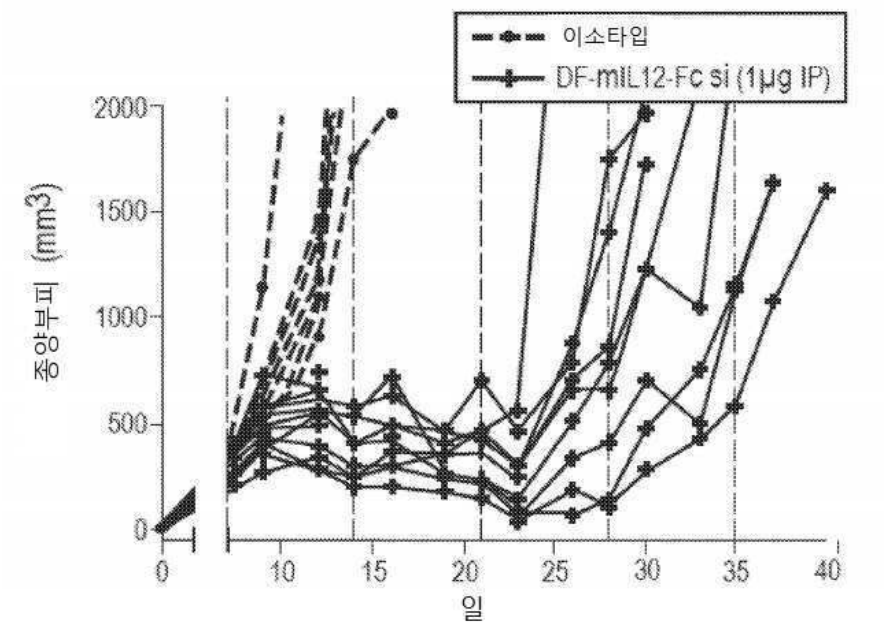
도면19b


1500
1000
500
0
중양부피 (mm3)
0
20
30
40
50
60
70
일
이소타입
DF-mIL-12-Fc si (1 μg SC)

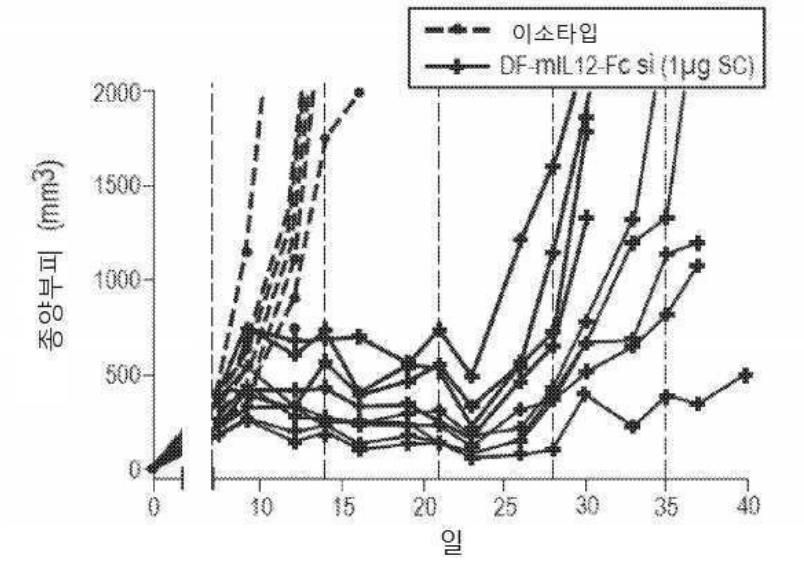
도면20


2500
2000
1500
1000
500
0
중양부피 (mm3)
0 6 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52
일
이소타입
DF-mIL-12-Fc si (1 μg 1회)

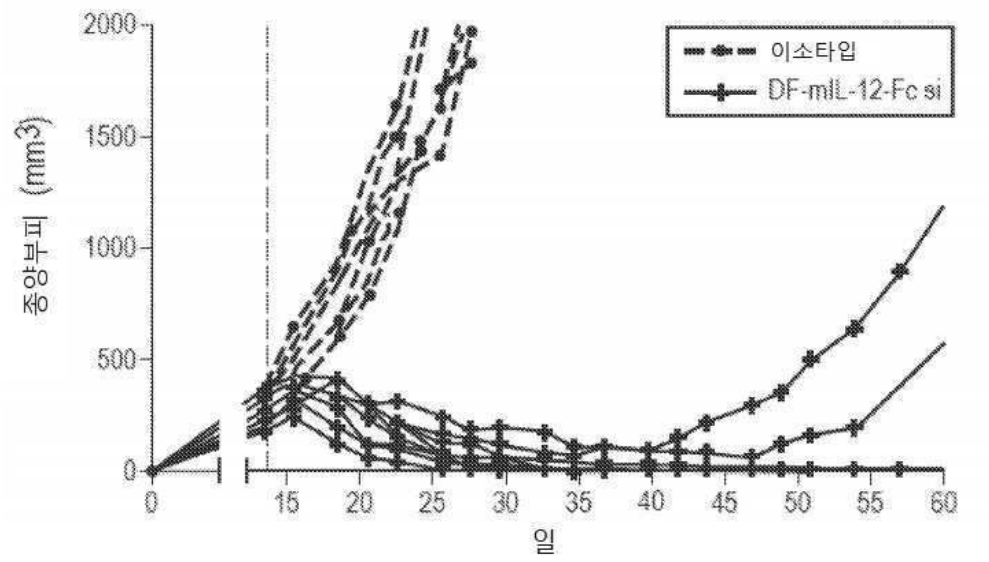
도면21a


이소타입
DF-mIL12-Fc si (1μg IP)
중앙부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
15
20
25
30
35
40
일

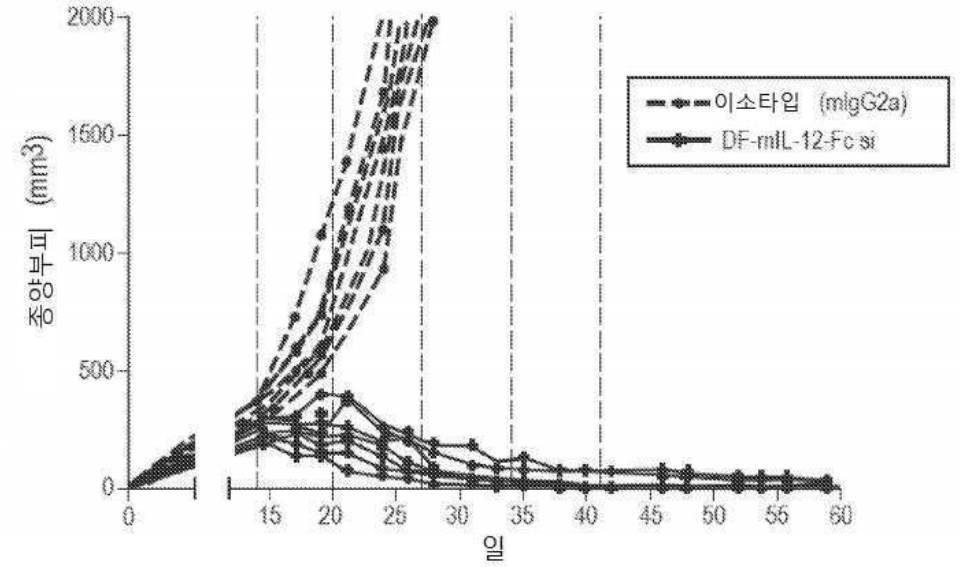
도면21b


이소타입
DF-mIL12-Fc si (1μg SC)
중앙부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
15
20
25
30
35
40
일

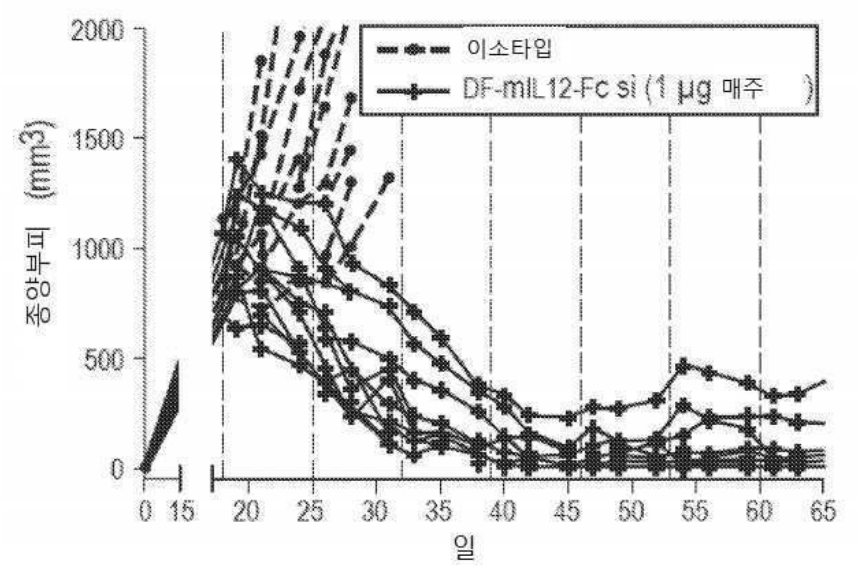
도면22a


2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
일
이소타입
DF-mIL-12-Fc si

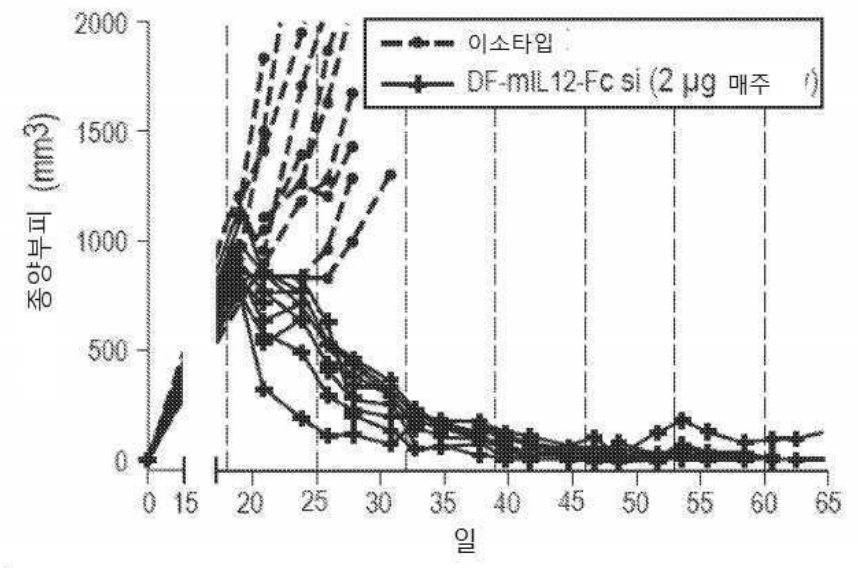
도면22b


2000
1500
1000
500
0
종양부피 (mm3)
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
일
이소타입 (mIgG2a)
DF-mIL-12-Fc si

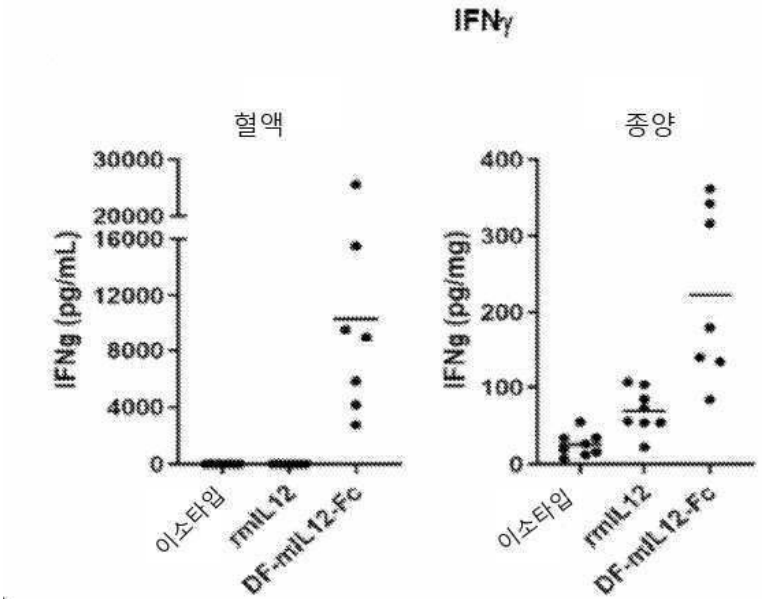
도면23a


이소타입
DF-mIL12-Fc si (1 μg 매주 )
중앙부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
일

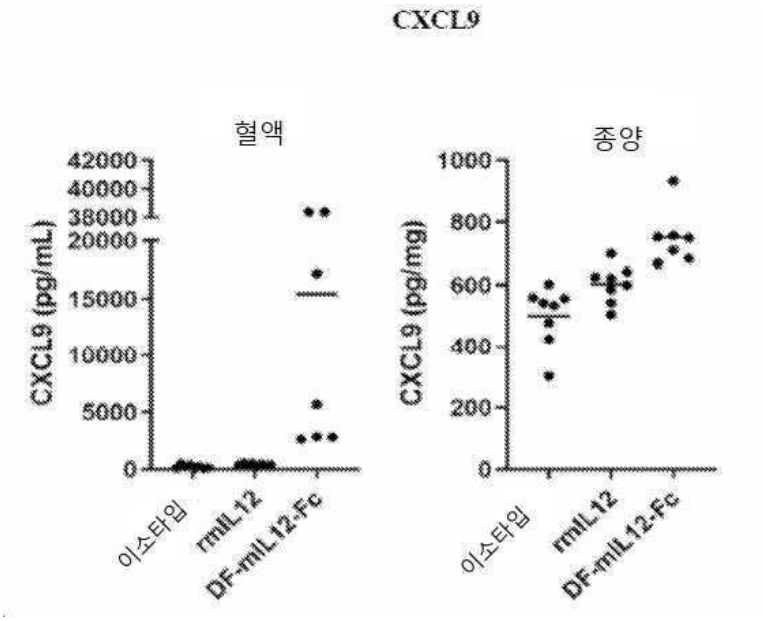
도면23b


이소타입
DF-mIL12-Fc si (2 μg 매주 )
중앙부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
일

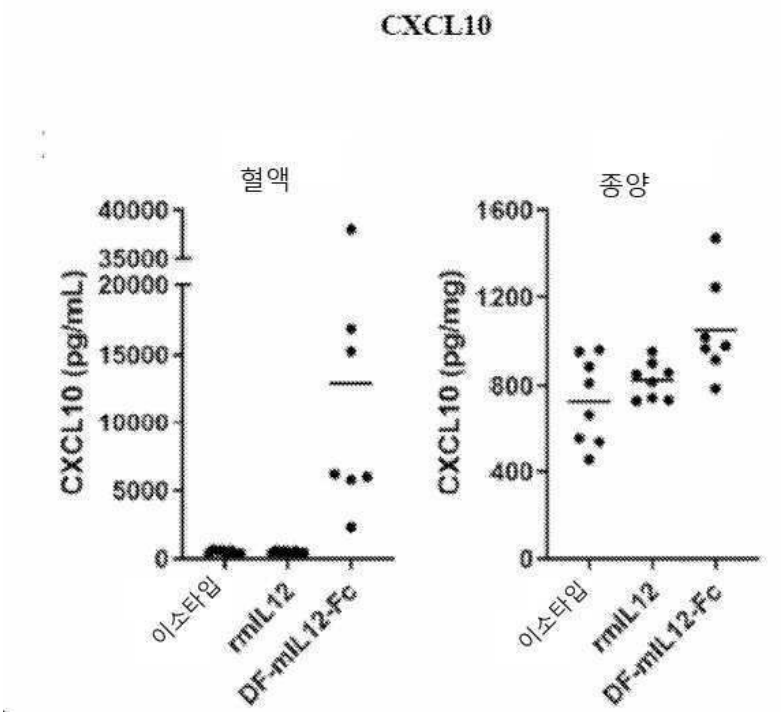
도면24a


IFNγ
혈액
종양
IFNg (pg/mL)
IFNg (pg/mg)
30000
20000
16000
12000
8000
4000
0
400
300
200
100
이소타입
rmIL12
DF-mIL12-Fc

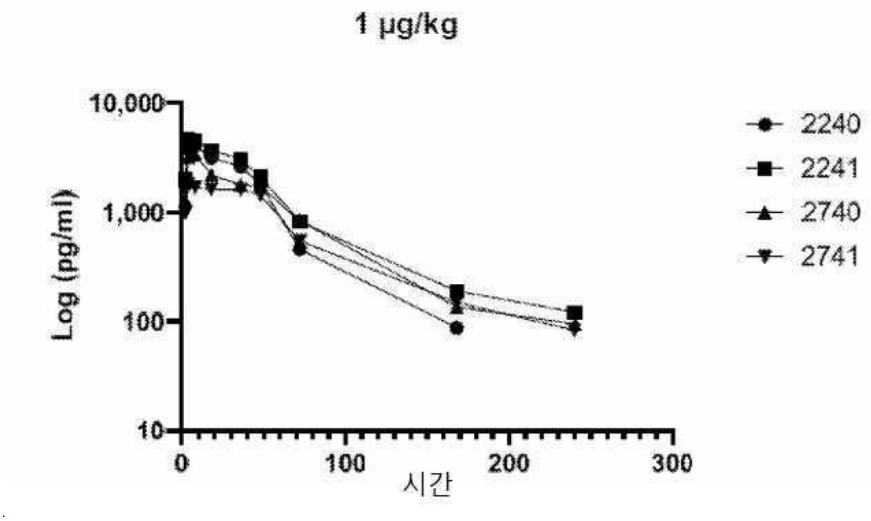
도면24b


CXCL9
혈액
종양
CXCL9 (pg/mL)
CXCL9 (pg/mg)
42000
40000
38000
20000
15000
10000
5000
0
1000
800
600
400
200
이소타입
rmIL12
DF-mIL12-Fc

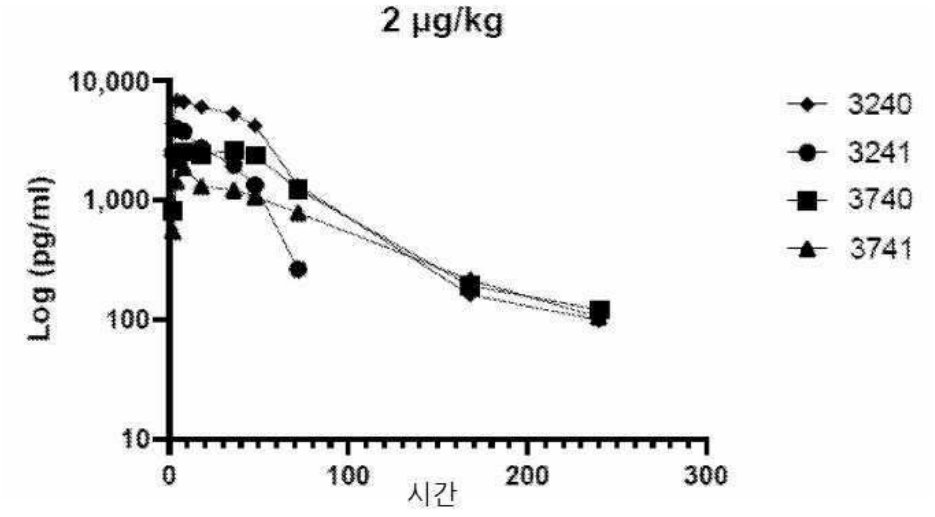
도면24c


CXCL10
혈액
종양
CXCL10 (pg/mL)
CXCL10 (pg/mg)
40000
35000
20000
15000
10000
5000
0
1600
1200
800
400
0
이소타입
rmIL12
DF-rmIL12-Fc

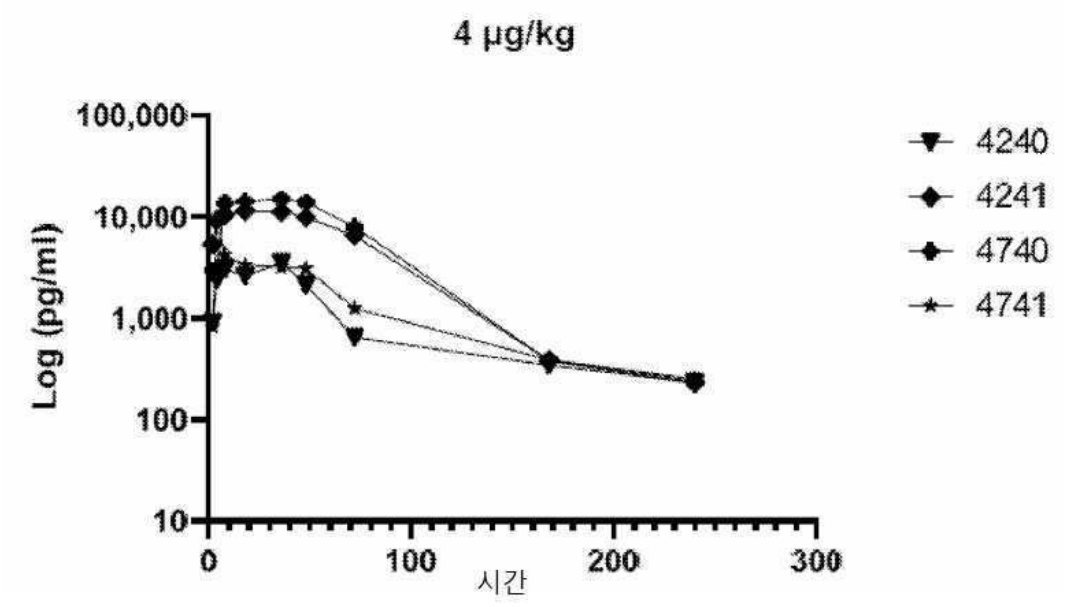
도면25a


1 μg/kg
Log (pg/ml)
10,000
1,000
100
10
0
100
200
300
시간
2240
2241
2740
2741

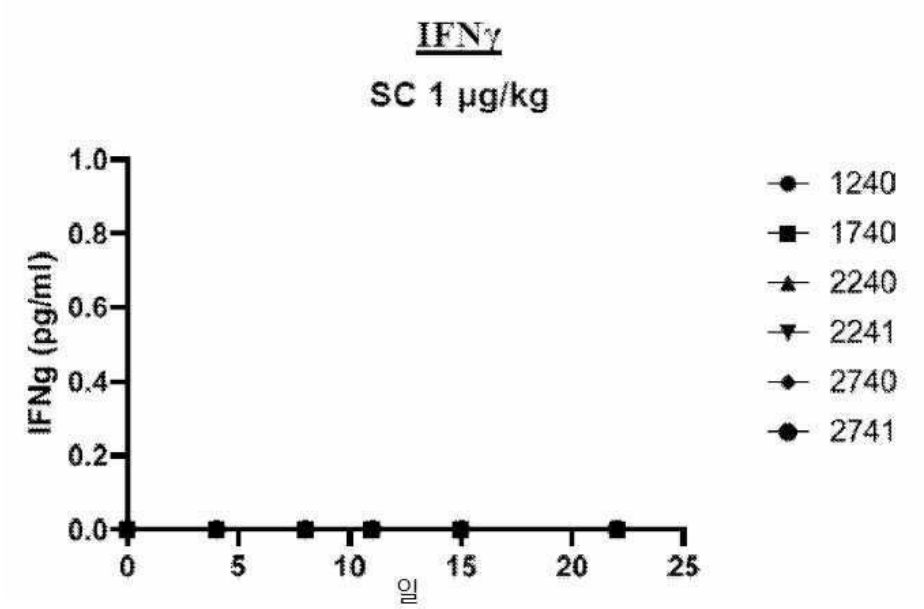
도면25b


2 μg/kg
10,000
1,000
100
10
Log (pg/ml)
0
100
200
300
시간
3240
3241
3740
3741

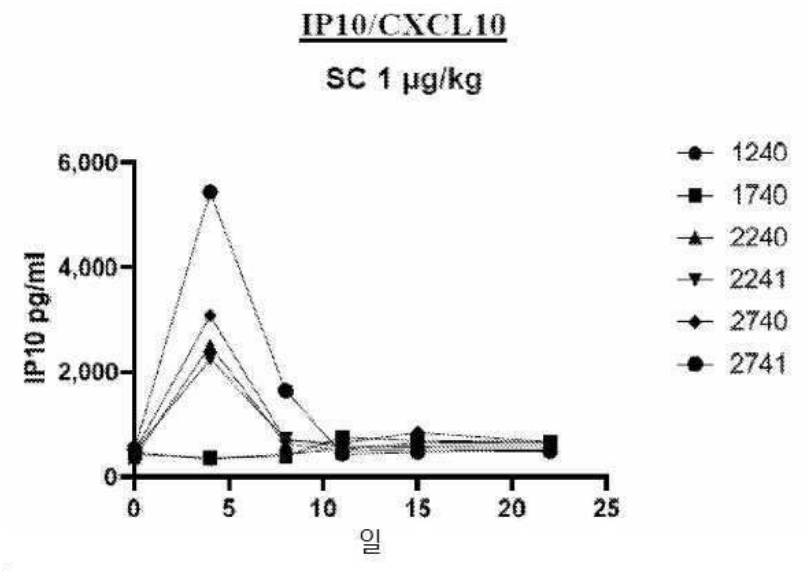
도면25c


4 μg/kg
100,000
10,000
1,000
100
10
Log (pg/ml)
0
100
200
300
시간
4240
4241
4740
4741

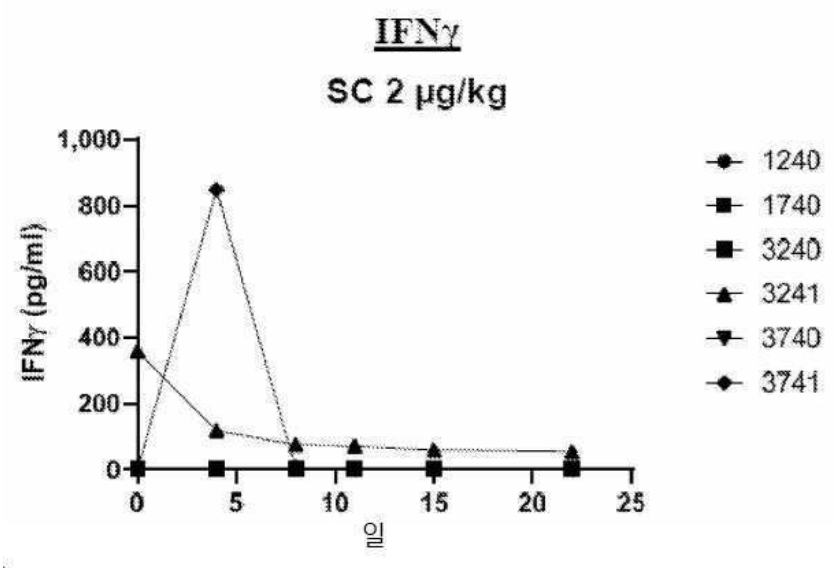
도면26a


IFNγ
SC 1 μg/kg
IFNg (pg/ml)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
5
10
15
20
25
일
1240
1740
2240
2241
2740
2741

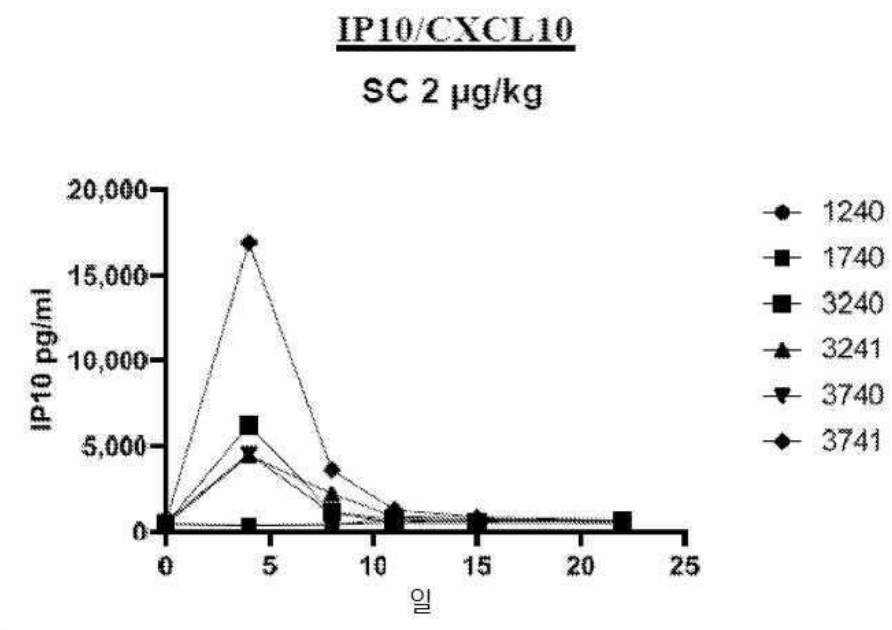
도면26b


IP10/CXCL10
SC 1 μg/kg
IP10 pg/ml
6,000
4,000
2,000
0
0
5
10
15
20
25
일
1240
1740
2240
2241
2740
2741

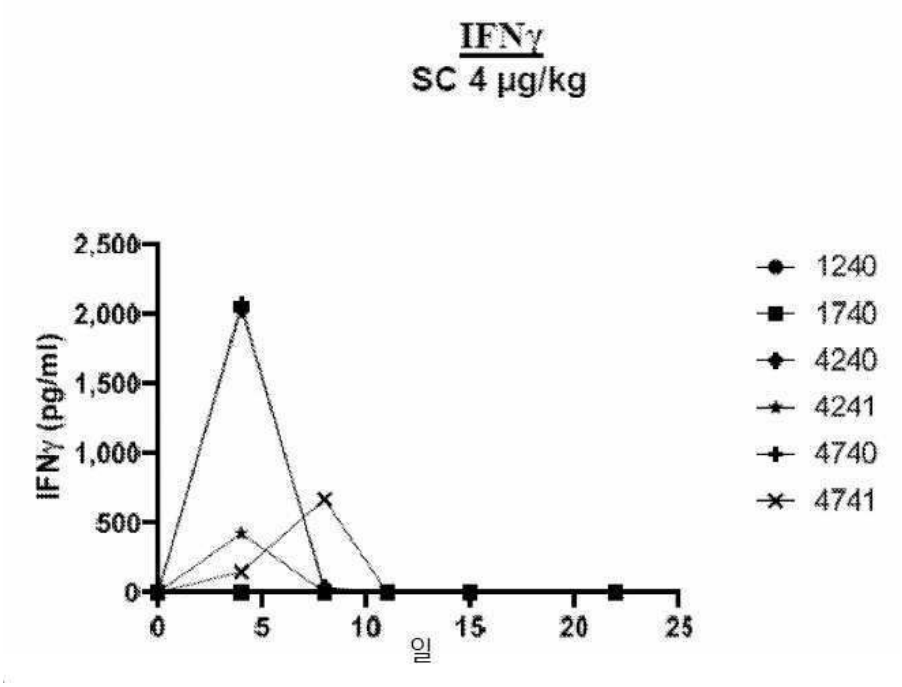
도면26c


IFNγ
SC 2 μg/kg
IFNγ (pg/ml)
1,000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
일
1240
1740
3240
3241
3740
3741

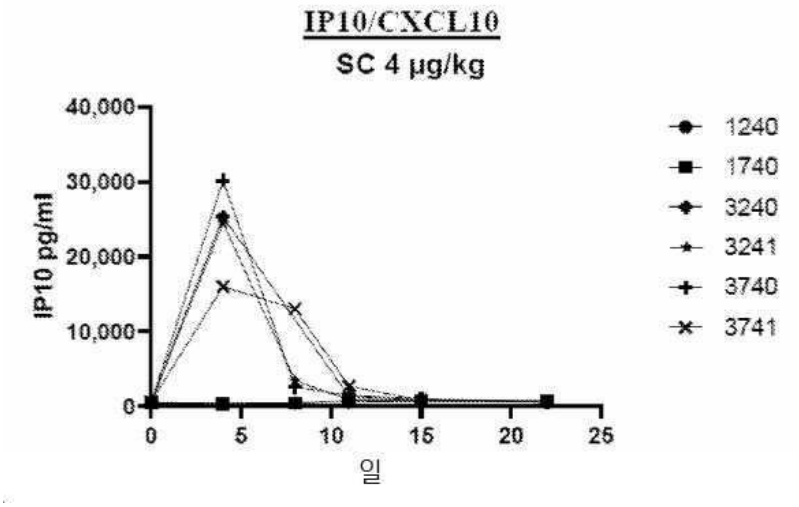
도면26d


IP10/CXCL10
SC 2 μg/kg
IP10 pg/ml
20,000
15,000
10,000
5,000
0
0
5
10
15
20
25
일
1240
1740
3240
3241
3740
3741

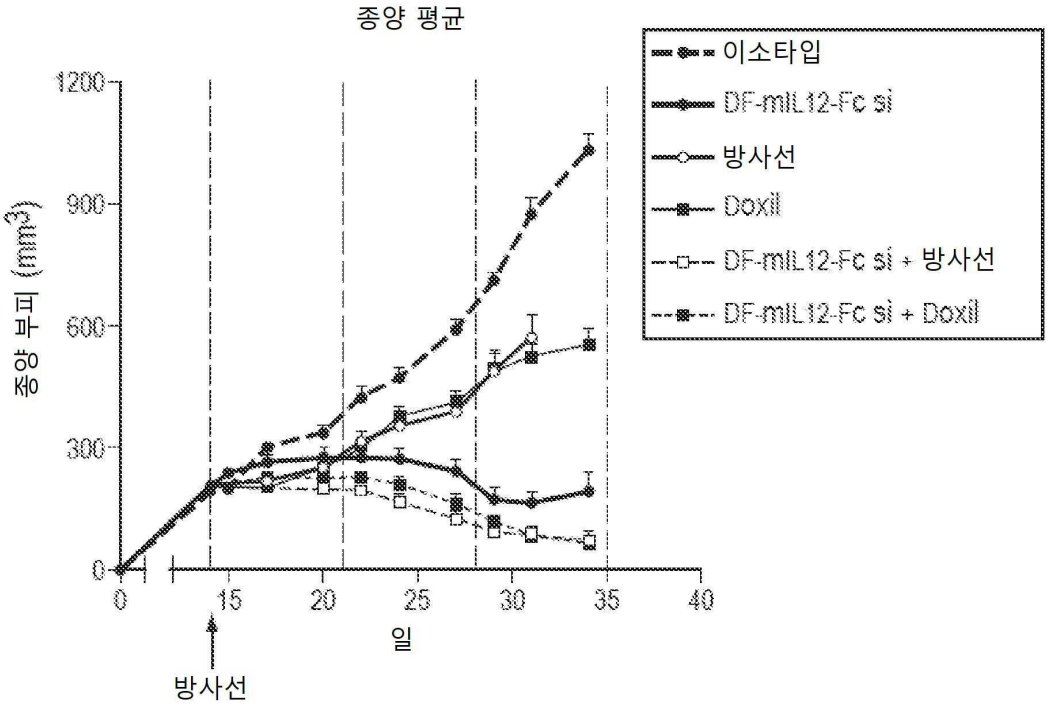
도면26e


IFNγ
SC 4 μg/kg
IFNγ (pg/ml)
2,500
2,000
1,500
1,000
500
0
0
5
10
15
20
25
일
1240
1740
4240
4241
4740
4741

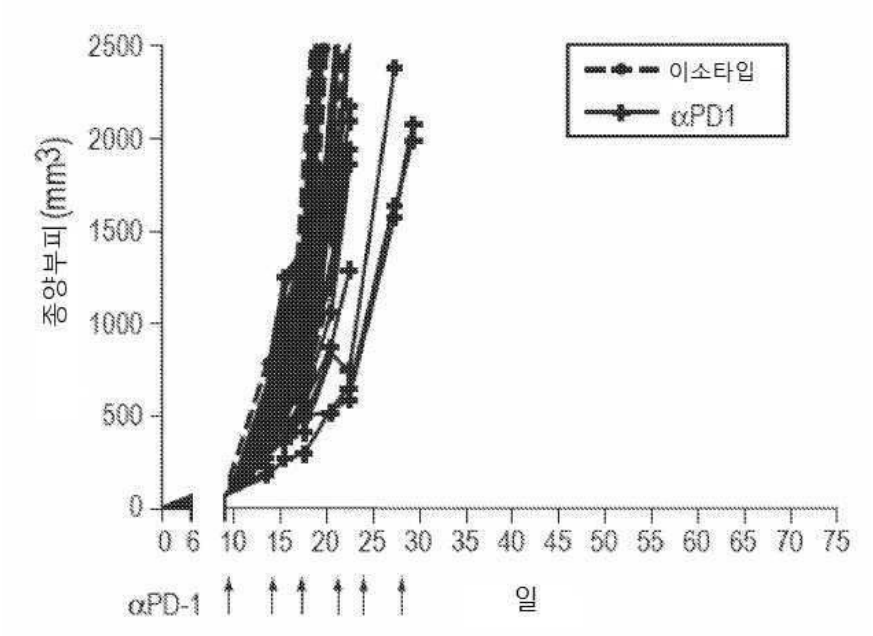
도면26f


IP10/CXCL10
SC 4 μg/kg
IP10 pg/ml
40,000
30,000
20,000
10,000
0
0
5
10
15
20
25
일
1240
1740
3240
3241
3740
3741

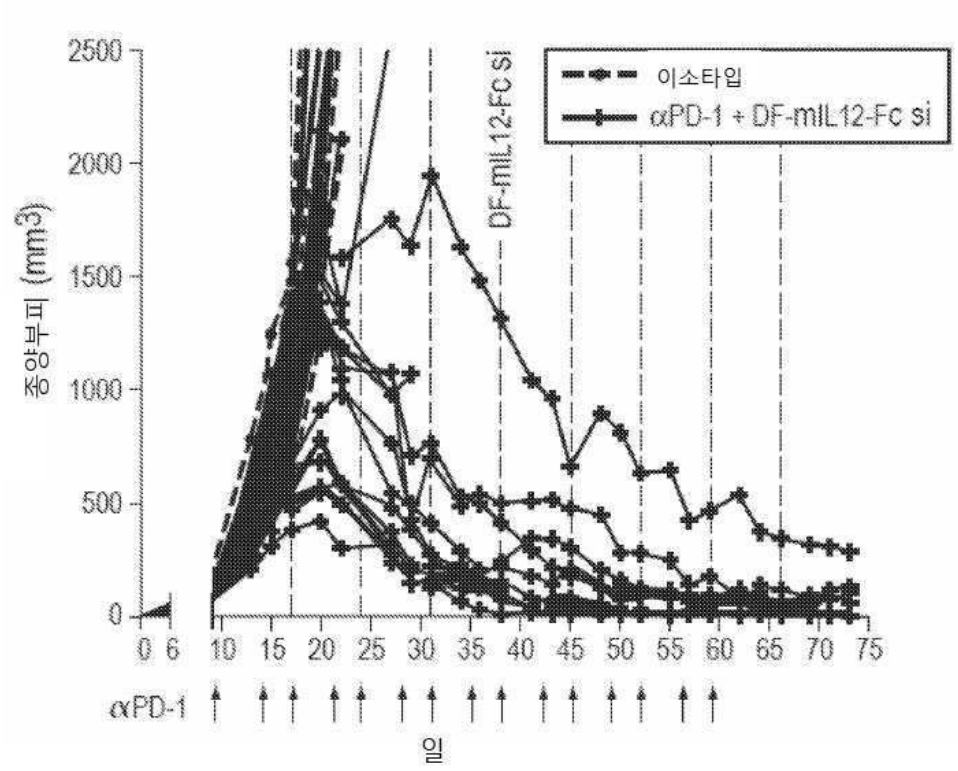
도면27


종양 평균
이소타입
DF-mIL12-Fc si
방사선
Doxil
DF-mIL12-Fc si + 방사선
DF-mIL12-Fc si + Doxil
종양부피 (mm3)
1200
900
600
300
0
0
15
20
25
30
35
40
일
방사선

도면28a

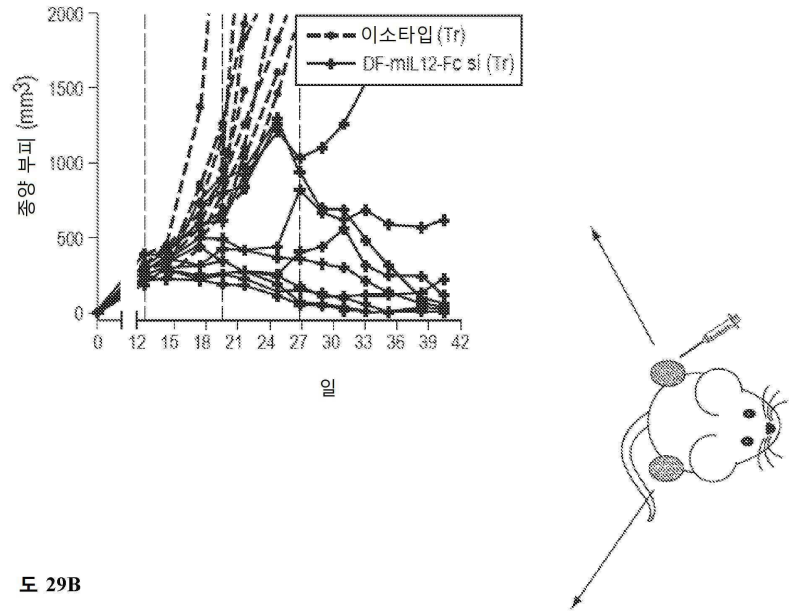

이소타입
αPD1
종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 6 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75
αPD-1
일

도면28b

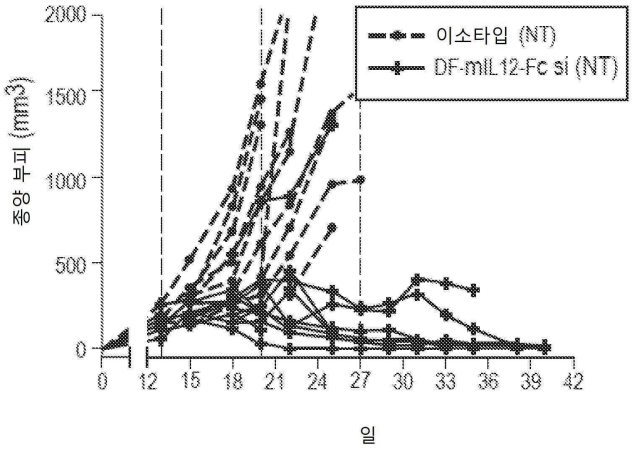

2500
2000
1500
1000
500
0
중양부피 (mm3)
DF-mIL12-Fc si
이소타입
αPD-1 + DF-mIL12-Fc si
0 6 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75
αPD-1
일

도면29

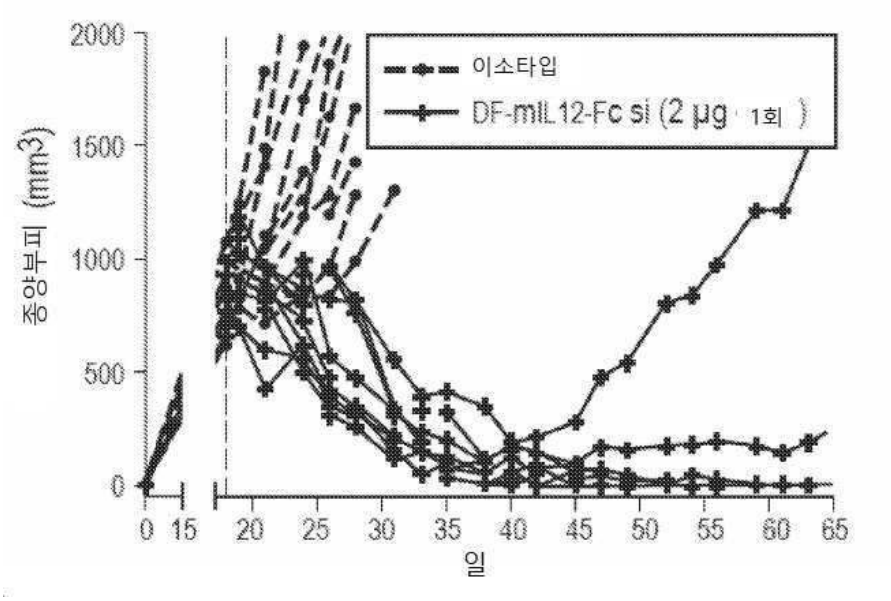
도 29A



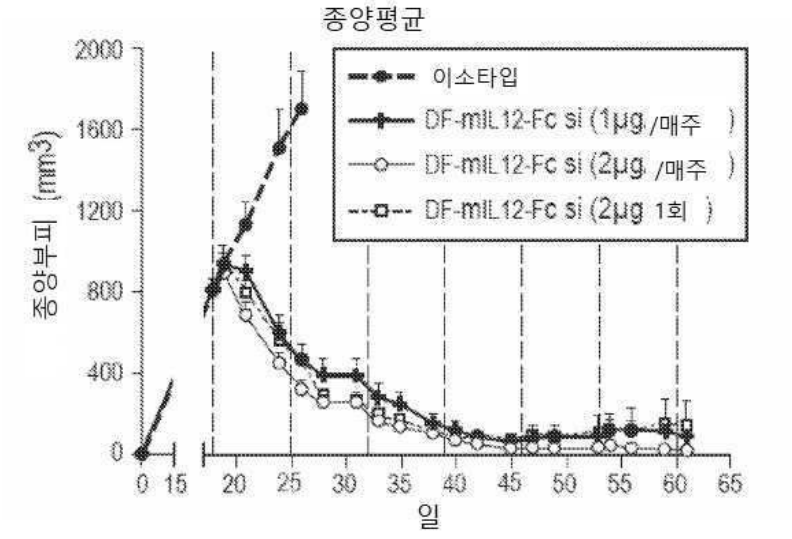

도 29B



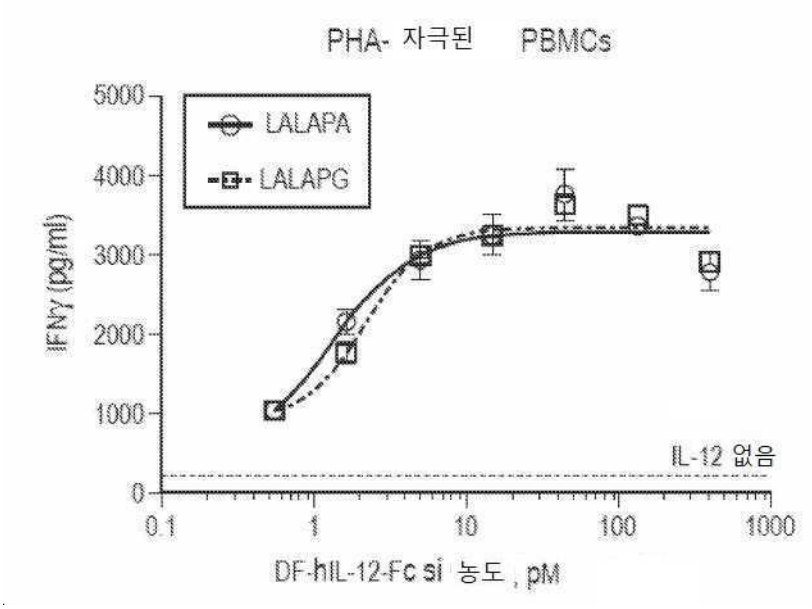
도면30a


이소타입
DF-mIL12-Fc si (2 μg 1회 )
종양부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
일

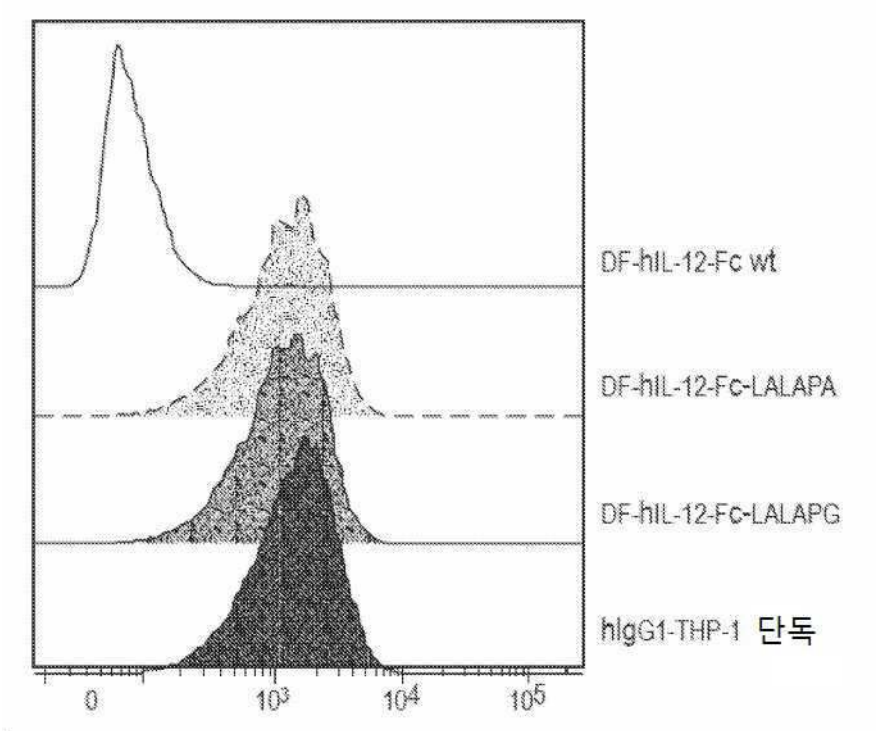
도면30b


종양평균
이소타입
DF-mIL12-Fc si (1μg /매주 )
DF-mIL12-Fc si (2μg /매주 )
DF-mIL12-Fc si (2μg 1회 )
종양부피 (mm3)
2000
1600
1200
800
400
0
0 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
일

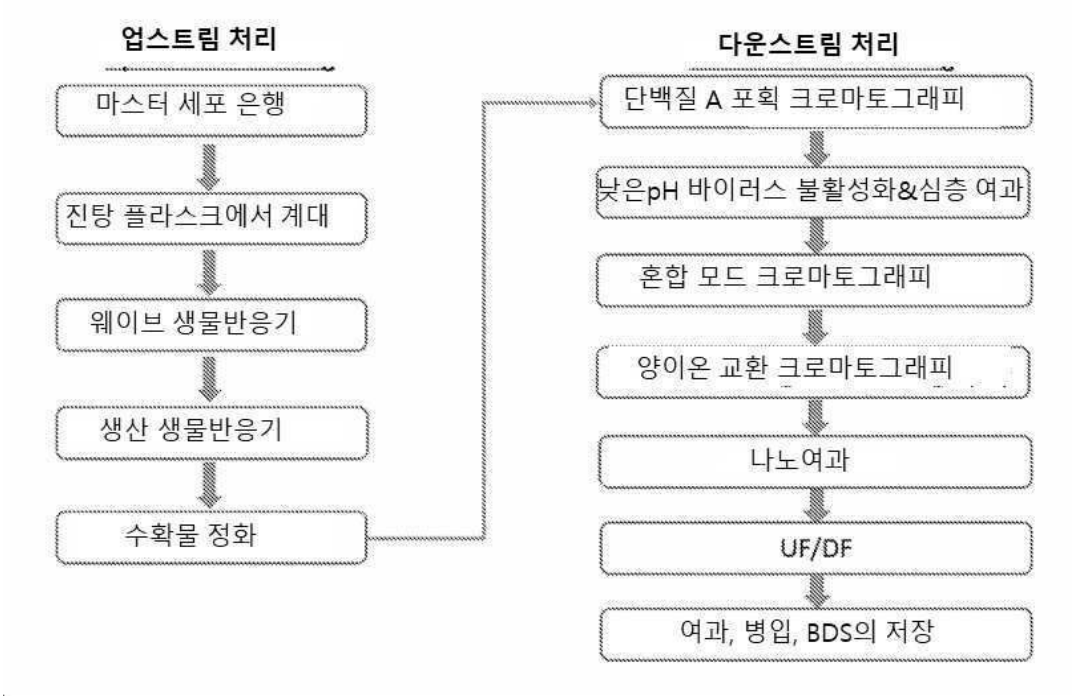
도면31a


PHA- 자극된 PBMCs
LALAPA
LALAPG
IFNγ (pg/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
IL-12 없음
0.1
1
10
100
1000
DF-hIL-12-Fc si 농도 , pM

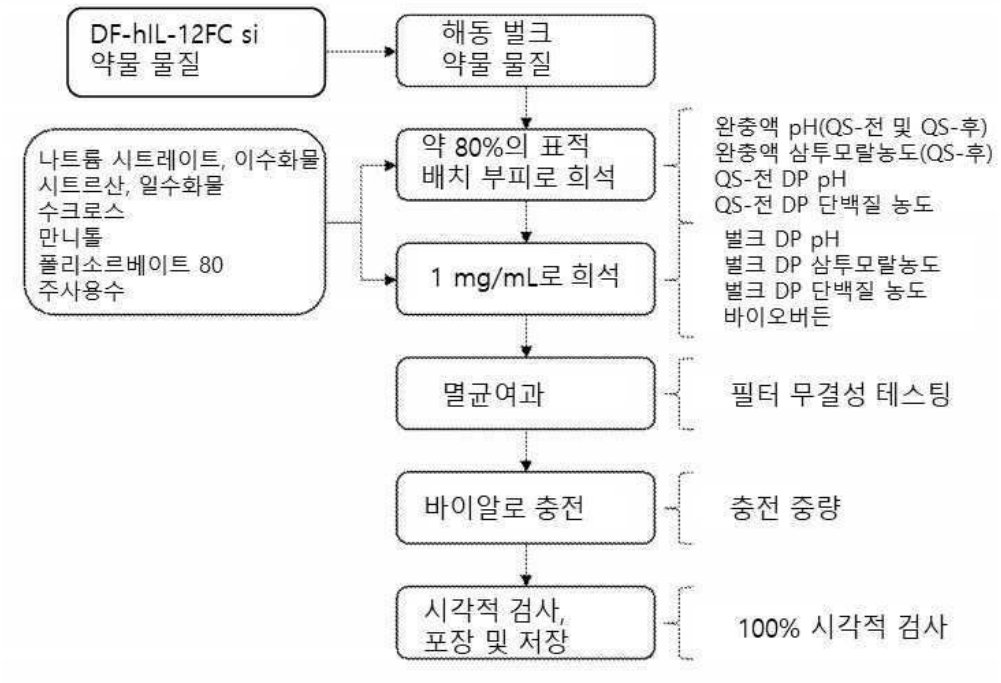
도면31b


DF-hIL-12-Fc wt
DF-hIL-12-Fc-LALAPA
DF-hIL-12-Fc-LALAPG
hIgG1-THP-1 단독
0
10³
10⁴
10⁵

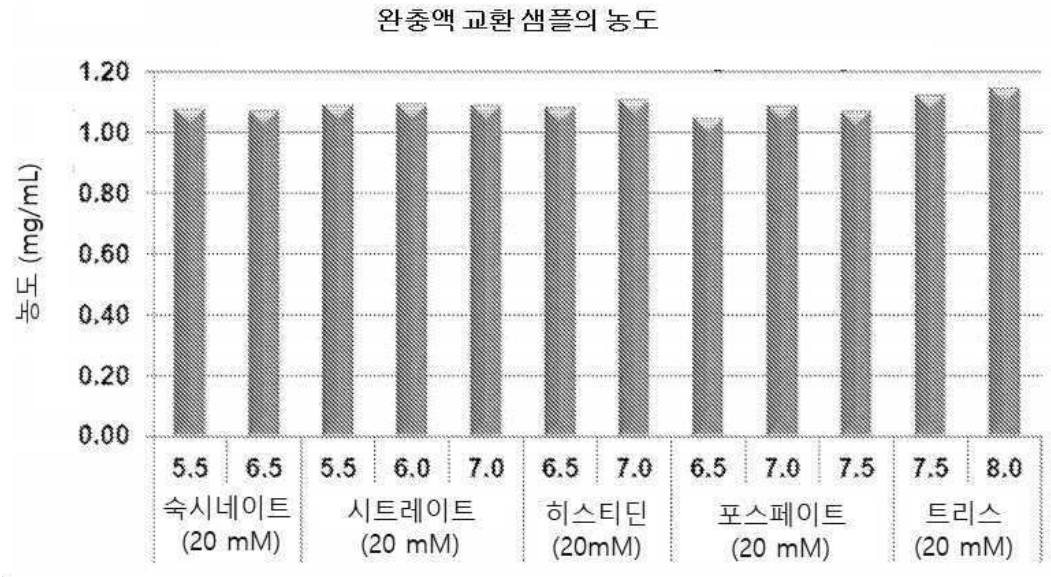
도면32


업스트림 처리
마스터 세포 은행
진탕 플라스크에서 계대
웨이브 생물반응기
생산 생물반응기
수확물 정화
다운스트림 처리
단백질 A 포획 크로마토그래피
낮은pH 바이러스 불활성화&심층 여과
혼합 모드 크로마토그래피
양이온 교환 크로마토그래피
나노여과
UF/DF
여과, 병입, BDS의 저장

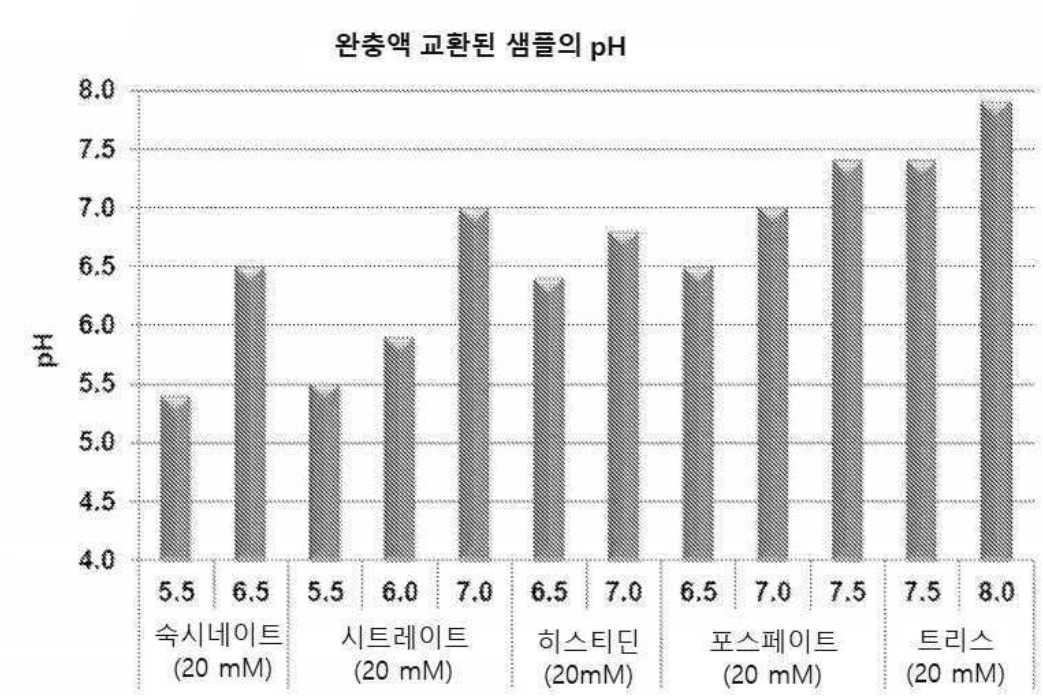
도면33


DF-hIL-12FC si
약물 물질
해동 벌크
약물 물질
나트륨 시트레이트, 이수화물
시트르산, 일수화물
수크로스
만니톨
폴리소르베이트 80
주사용수
약 80%의 표적
배치 부피로 희석
1 mg/mL로 희석
완충액 pH(QS-전 및 QS-후)
완충액 삼투모랄농도(QS-후)
QS-전 DP pH
QS-전 DP 단백질 농도
벌크 DP pH
벌크 DP 삼투모랄농도
벌크 DP 단백질 농도
바이오버든
멸균여과
필터 무결성 테스팅
바이알로 충전
충전 중량
시각적 검사,
포장 및 저장
100% 시각적 검사

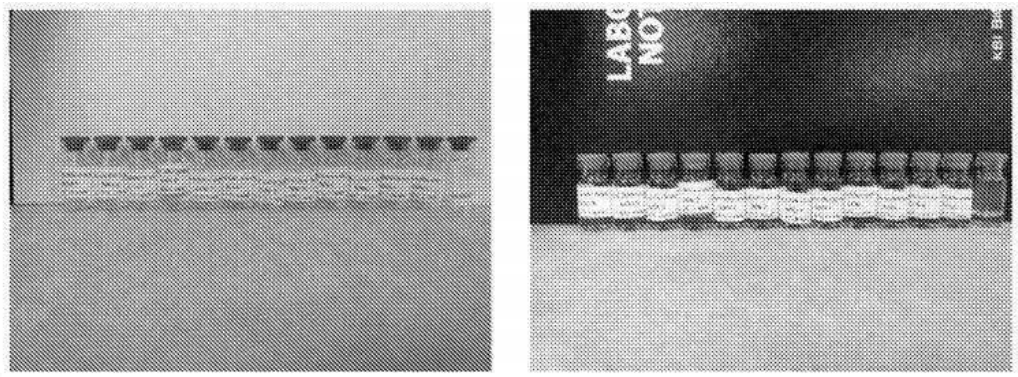
도면34a


완충액 교환 샘플의 농도
농도 (mg/mL)
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
5.5 6.5 5.5 6.0 7.0 6.5 7.0 6.5 7.0 7.5 7.5 8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

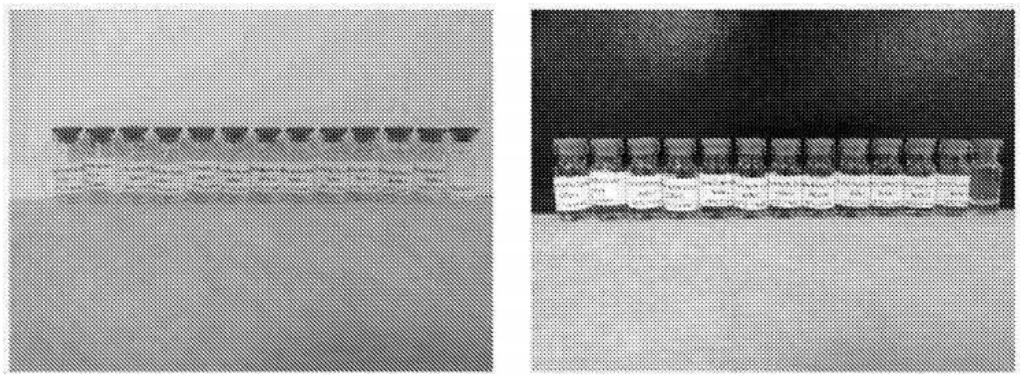
도면34b


완충액 교환된 샘플의 pH
pH
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
5.5 6.5 5.5 6.0 7.0 6.5 7.0 6.5 7.0 7.5 7.5 8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

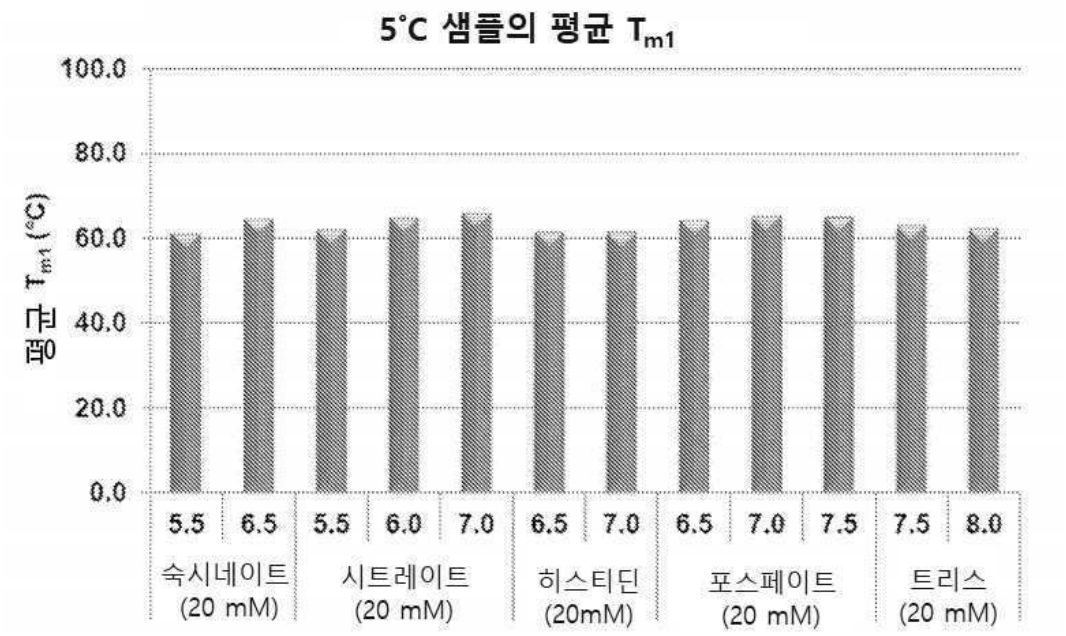
도면35a



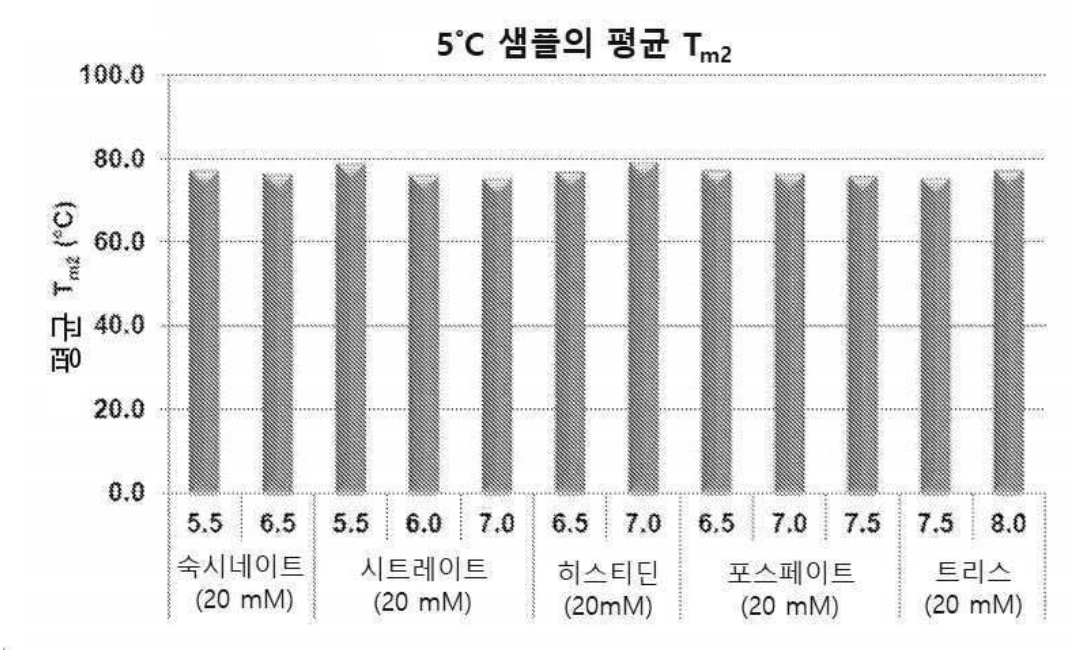
도면35b



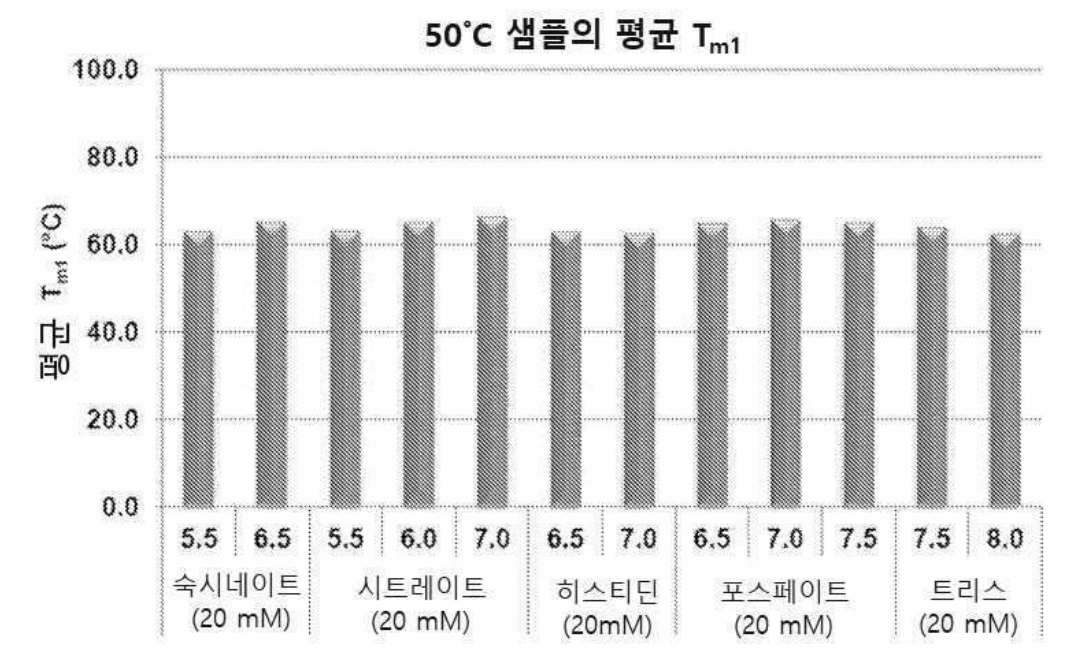
도면36a



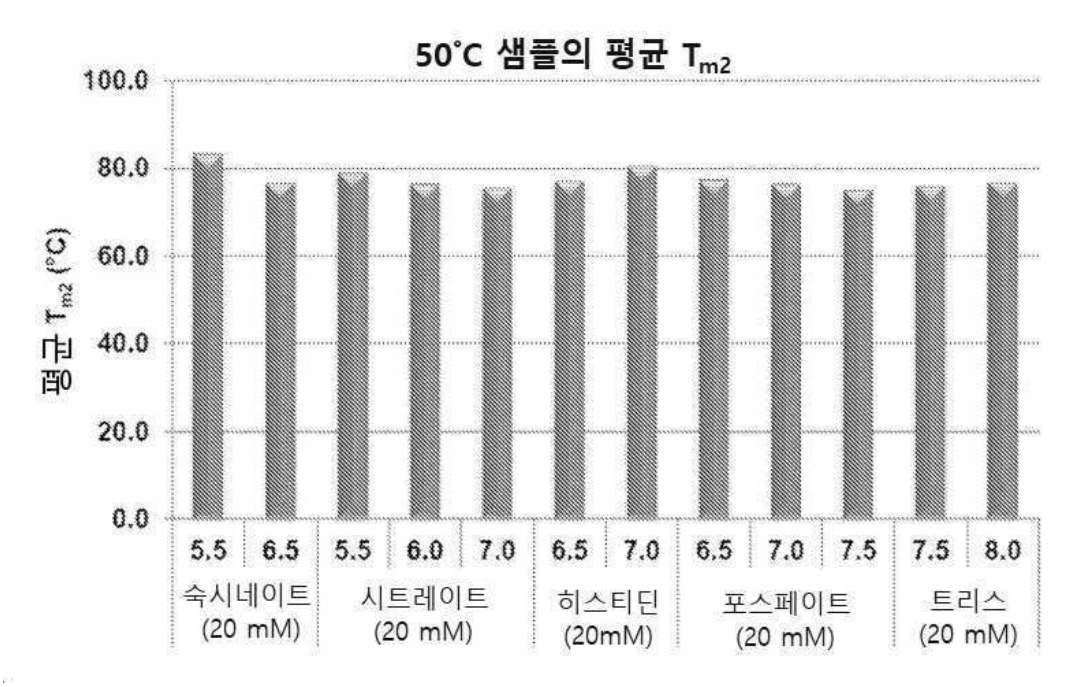
도면36b


5°C 샘플의 평균 Tm2
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
Tm2 (°C)
5.5
6.5
5.5
6.0
7.0
6.5
7.0
6.5
7.0
7.5
7.5
8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

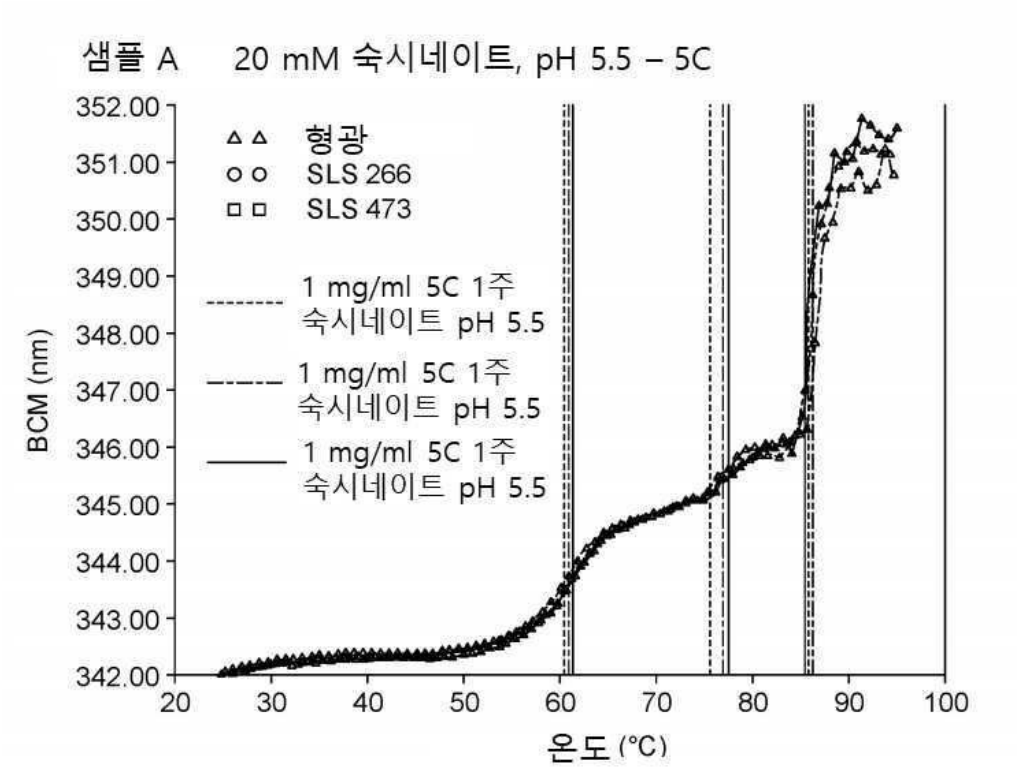
도면36c


50°C 샘플의 평균 Tm1
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
Tm1 (°C)
5.5
6.5
5.5
6.0
7.0
6.5
7.0
6.5
7.0
7.5
7.5
8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

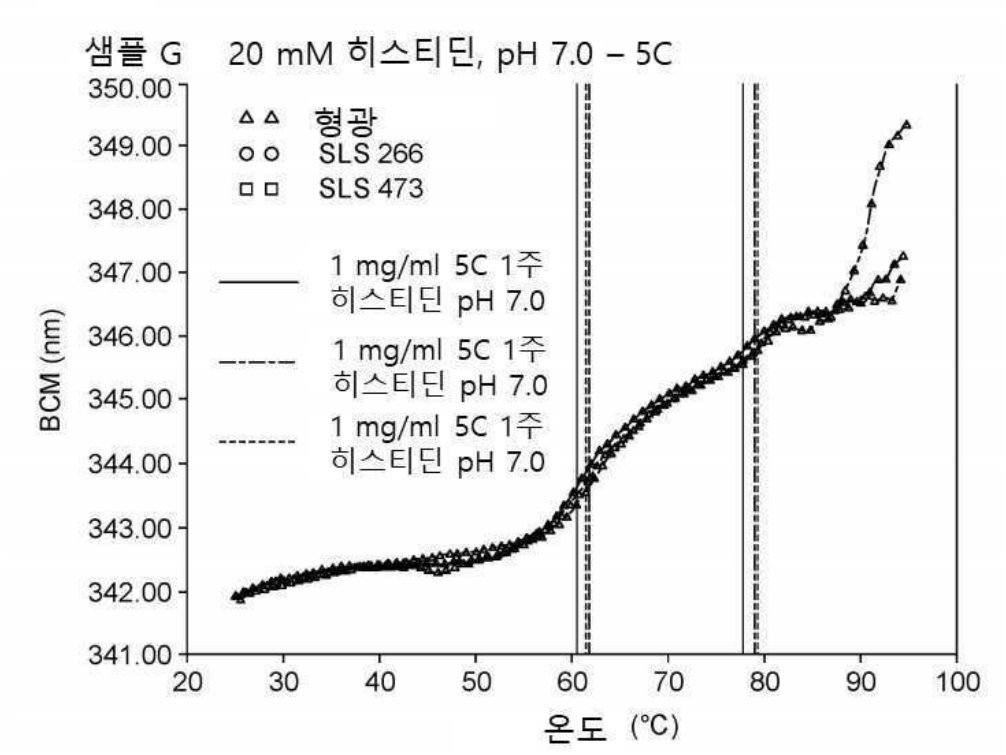
도면36d


50°C 샘플의 평균 $T_{m2}$
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
$T_{m2}$ (°C)
5.5
6.5
5.5
6.0
7.0
6.5
7.0
6.5
7.0
7.5
7.5
8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

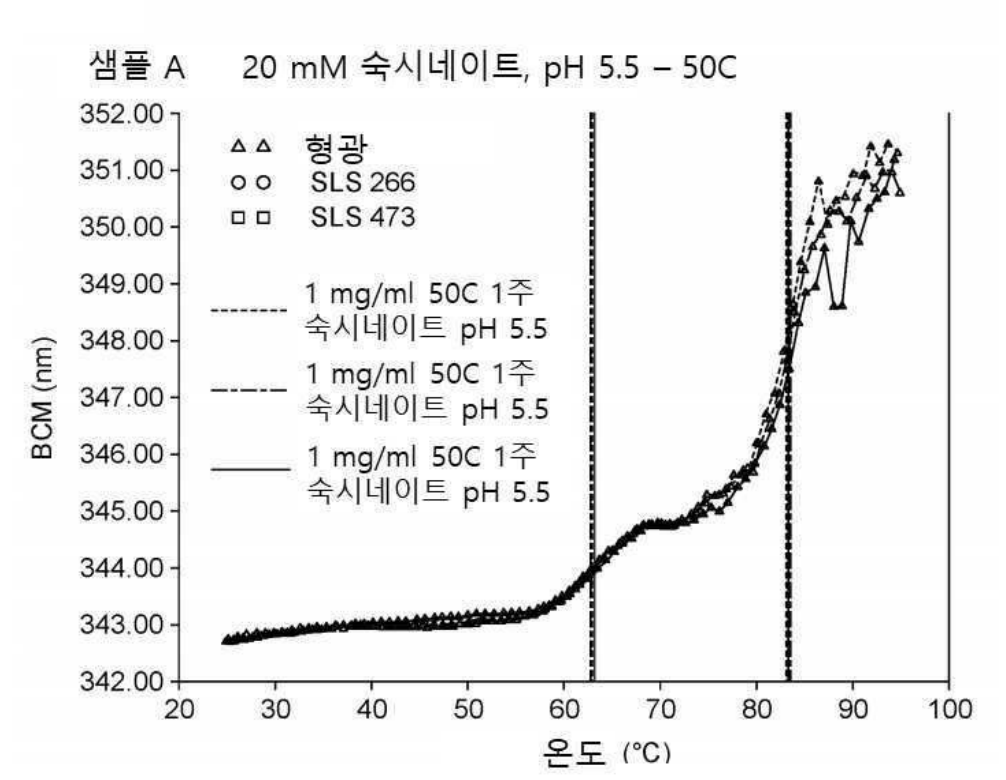
도면36e


샘플 A 20 mM 숙시네이트, pH 5.5 – 5C
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 5C 1주 숙시네이트 pH 5.5
1 mg/ml 5C 1주 숙시네이트 pH 5.5
1 mg/ml 5C 1주 숙시네이트 pH 5.5
BCM (nm)
352.00
351.00
350.00
349.00
348.00
347.00
346.00
345.00
344.00
343.00
342.00
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)

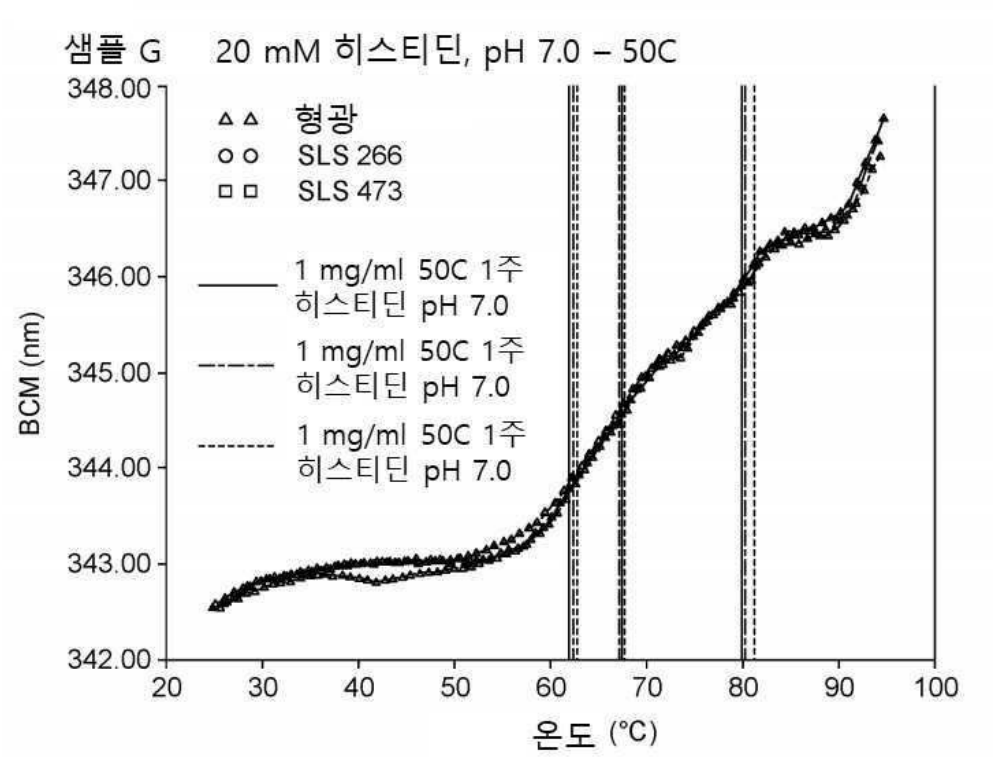
도면36f


샘플 G 20 mM 히스티딘, pH 7.0 – 5C
△△ 형광
○○ SLS 266
□□ SLS 473
1 mg/ml 5C 1주 히스티딘 pH 7.0
1 mg/ml 5C 1주 히스티딘 pH 7.0
1 mg/ml 5C 1주 히스티딘 pH 7.0
BCM (nm)
350.00
349.00
348.00
347.00
346.00
345.00
344.00
343.00
342.00
341.00
20 30 40 50 60 70 80 90 100
온도 (℃)

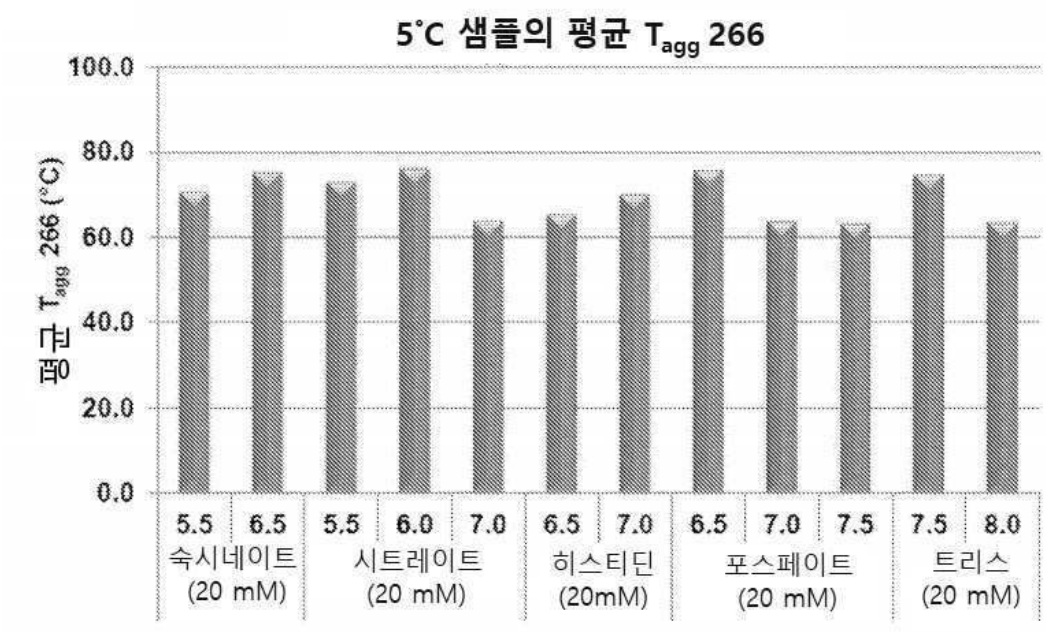
도면36g


샘플 A 20 mM 숙시네이트, pH 5.5 – 50C
△△ 형광
○○ SLS 266
□□ SLS 473
1 mg/ml 50C 1주 숙시네이트 pH 5.5
1 mg/ml 50C 1주 숙시네이트 pH 5.5
1 mg/ml 50C 1주 숙시네이트 pH 5.5
BCM (nm)
352.00
351.00
350.00
349.00
348.00
347.00
346.00
345.00
344.00
343.00
342.00
20 30 40 50 60 70 80 90 100
온도 (℃)

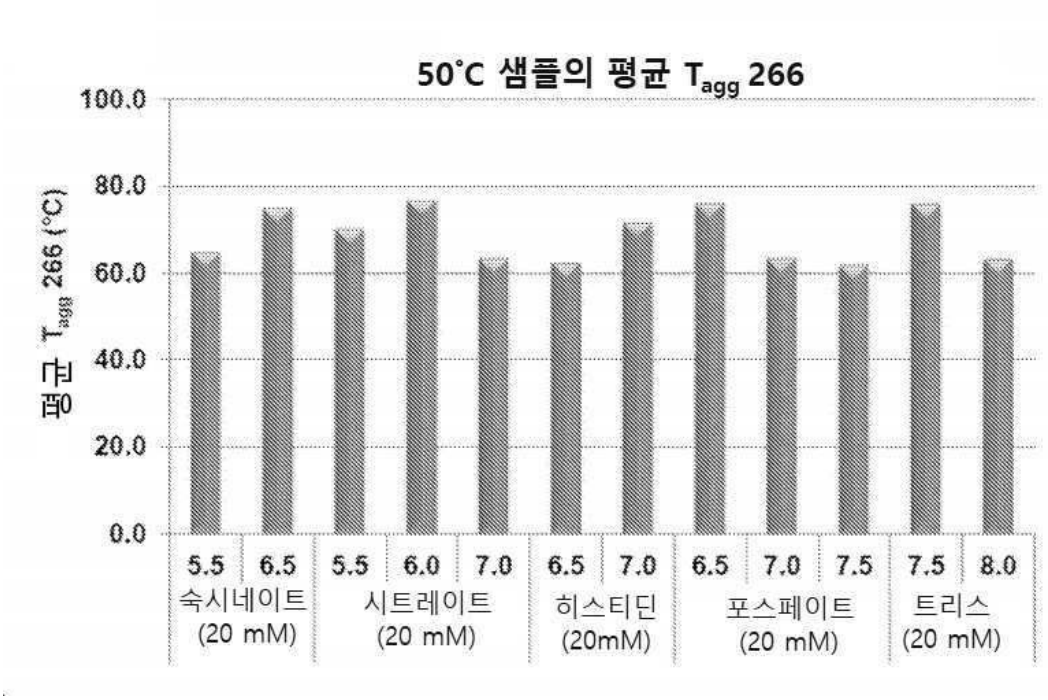
도면36h


샘플 G 20 mM 히스티딘, pH 7.0 – 50C
348.00
347.00
346.00
345.00
344.00
343.00
342.00
BCM (nm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 50C 1주 히스티딘 pH 7.0
1 mg/ml 50C 1주 히스티딘 pH 7.0
1 mg/ml 50C 1주 히스티딘 pH 7.0

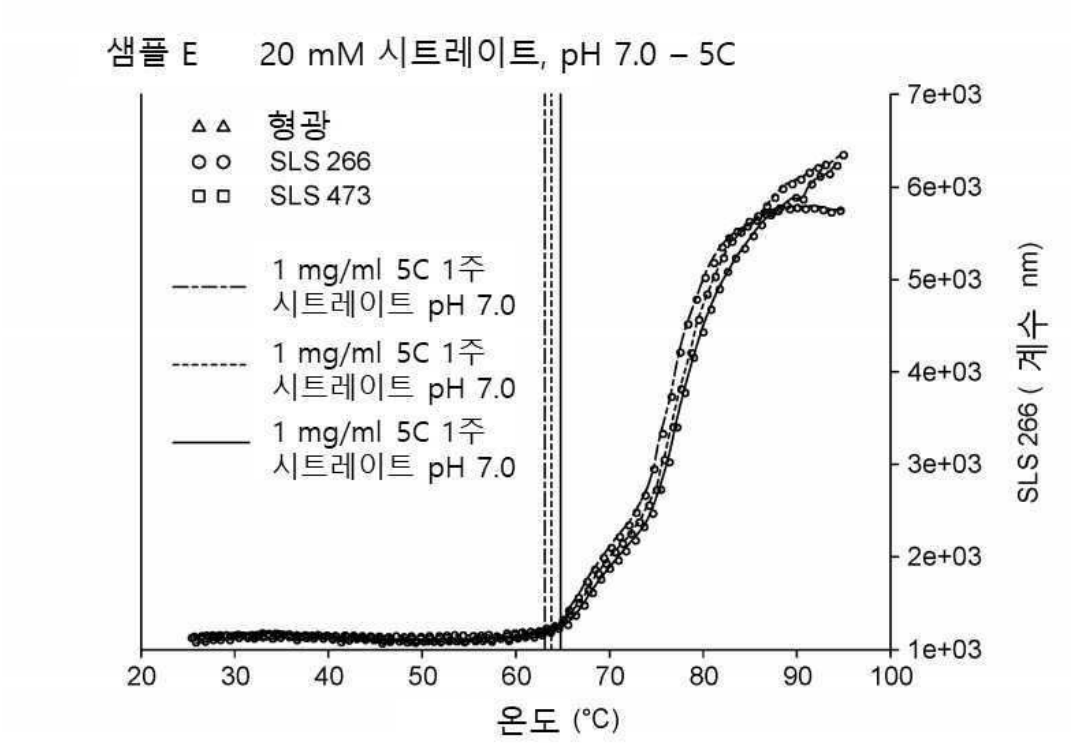
도면37a


5°C 샘플의 평균 Tagg 266
평균 Tagg 266 (°C)
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
5.5
6.5
숙시네이트 (20 mM)
5.5
6.0
7.0
시트레이트 (20 mM)
6.5
7.0
히스티딘 (20mM)
6.5
7.0
7.5
포스페이트 (20 mM)
7.5
8.0
트리스 (20 mM)

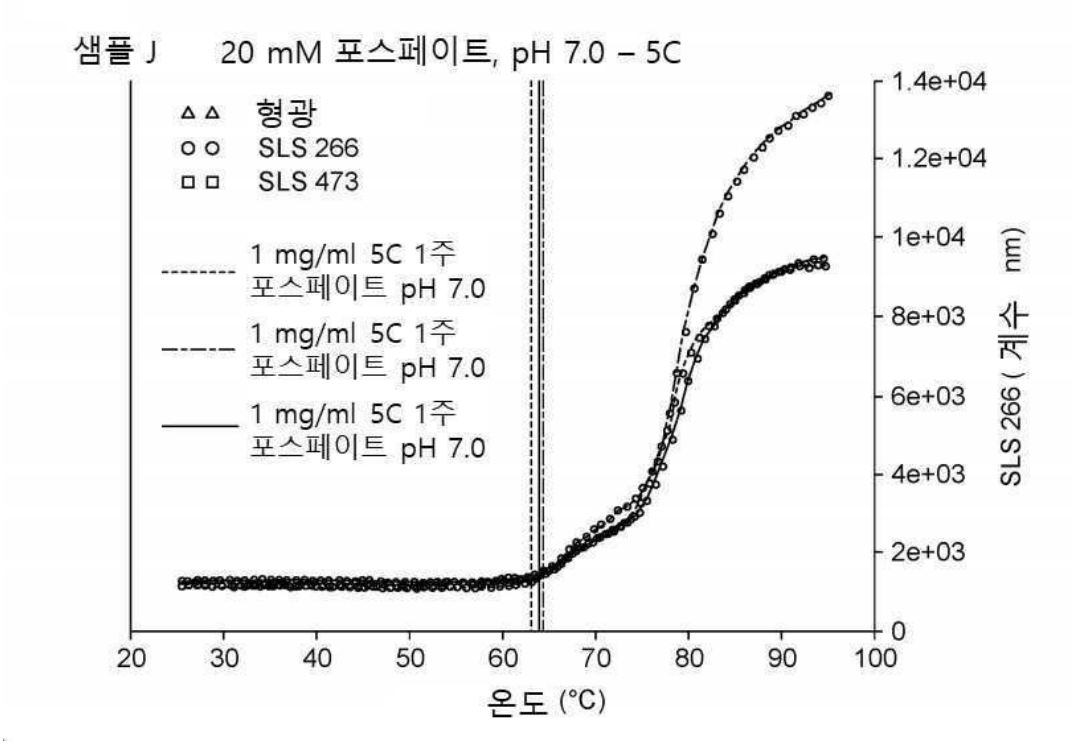
도면37b


50°C 샘플의 평균 Tagg 266
Tagg 266 (°C)
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
5.5
6.5
5.5
6.0
7.0
6.5
7.0
6.5
7.0
7.5
7.5
8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

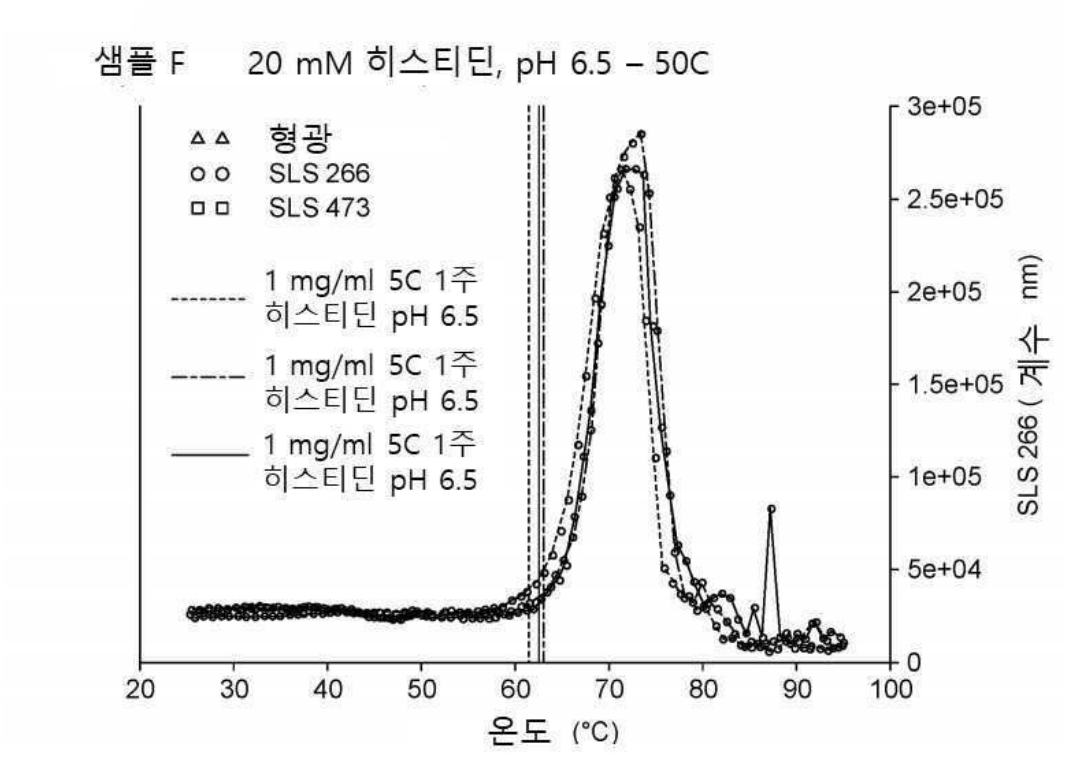
도면37c


샘플 E 20 mM 시트레이트, pH 7.0 – 5C
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 5C 1주 시트레이트 pH 7.0
1 mg/ml 5C 1주 시트레이트 pH 7.0
1 mg/ml 5C 1주 시트레이트 pH 7.0
7e+03
6e+03
5e+03
4e+03
3e+03
2e+03
1e+03
SLS 266 ( 계수 nm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)

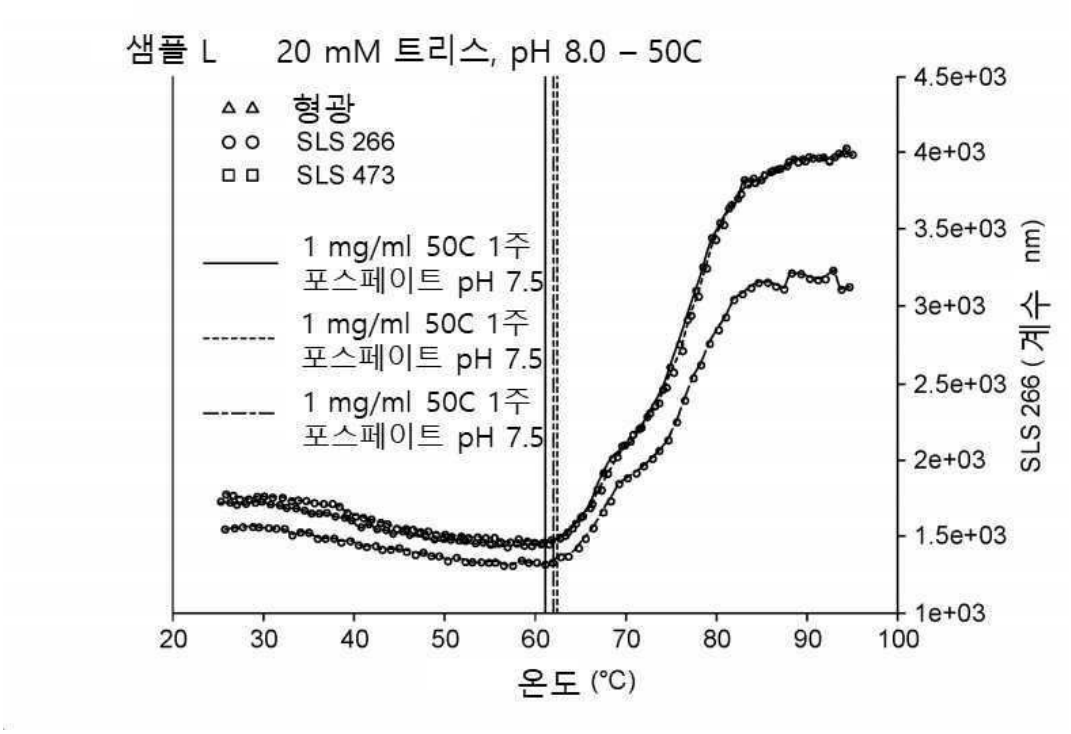
도면37d


샘플 J 20 mM 포스페이트, pH 7.0 – 5C
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 5C 1주 포스페이트 pH 7.0
1 mg/ml 5C 1주 포스페이트 pH 7.0
1 mg/ml 5C 1주 포스페이트 pH 7.0
1.4e+04
1.2e+04
1e+04
8e+03
6e+03
4e+03
2e+03
0
SLS 266 ( 계수 nm)
20 30 40 50 60 70 80 90 100
온도 (°C)

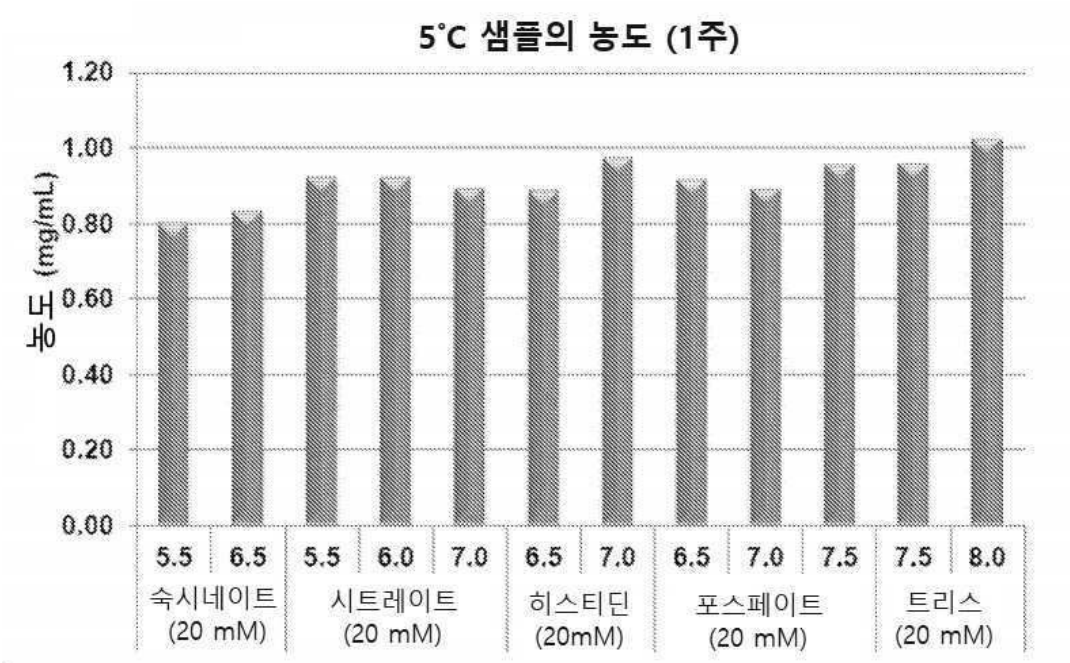
도면37e


샘플 F 20 mM 히스티딘, pH 6.5 – 50C
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 5C 1주 히스티딘 pH 6.5
1 mg/ml 5C 1주 히스티딘 pH 6.5
1 mg/ml 5C 1주 히스티딘 pH 6.5
3e+05
2.5e+05
2e+05
1.5e+05
1e+05
5e+04
0
SLS 266 ( 계수 nm)
20 30 40 50 60 70 80 90 100
온도 (°C)

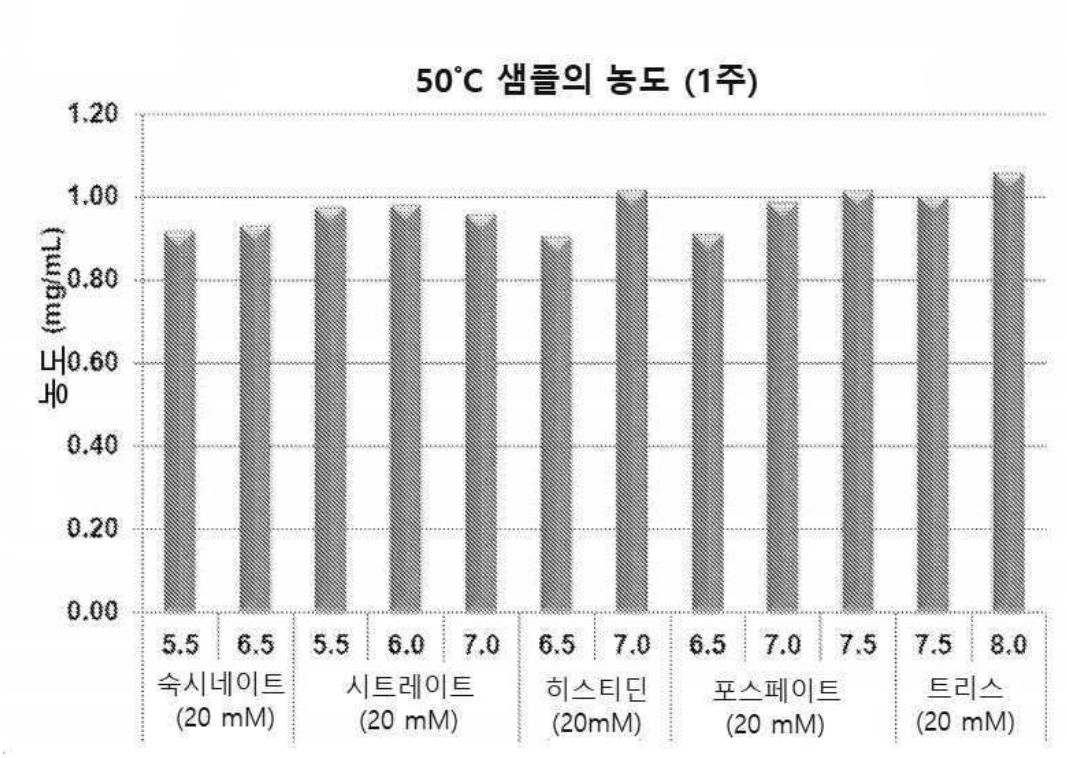
도면37f


샘플 L 20 mM 트리스, pH 8.0 – 50C
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 50C 1주 포스페이트 pH 7.5
1 mg/ml 50C 1주 포스페이트 pH 7.5
1 mg/ml 50C 1주 포스페이트 pH 7.5
4.5e+03
4e+03
3.5e+03
3e+03
2.5e+03
2e+03
1.5e+03
1e+03
SLS 266 ( 계수 nm)
20 30 40 50 60 70 80 90 100
온도 (°C)

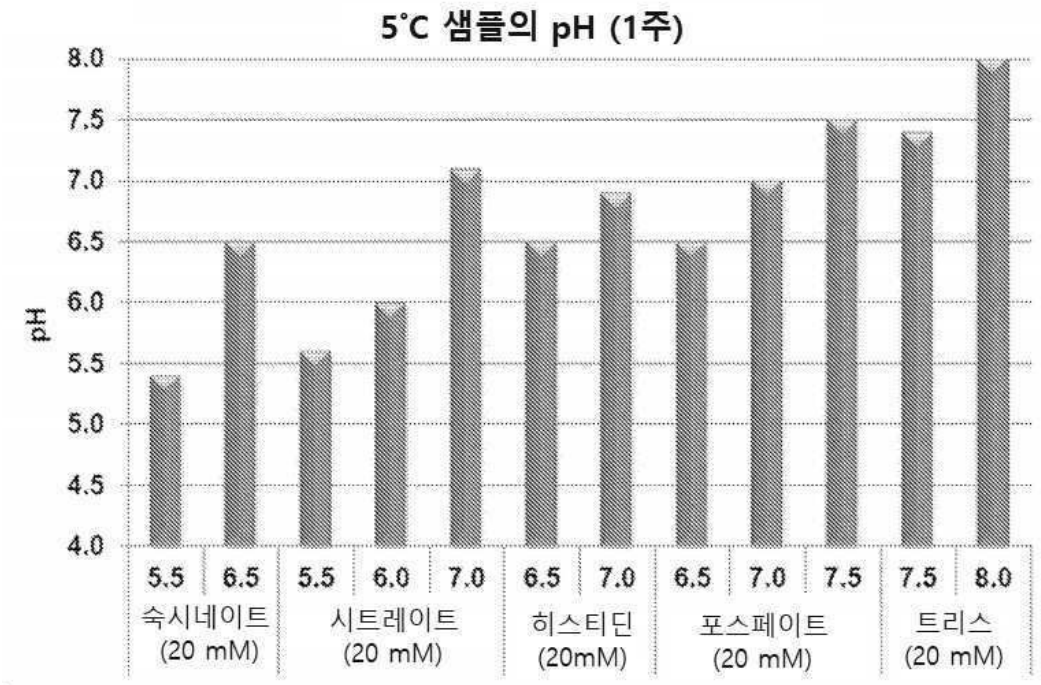
도면38a


5°C 샘플의 농도 (1주)
농도 (mg/mL)
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
5.5 6.5 5.5 6.0 7.0 6.5 7.0 6.5 7.0 7.5 7.5 8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

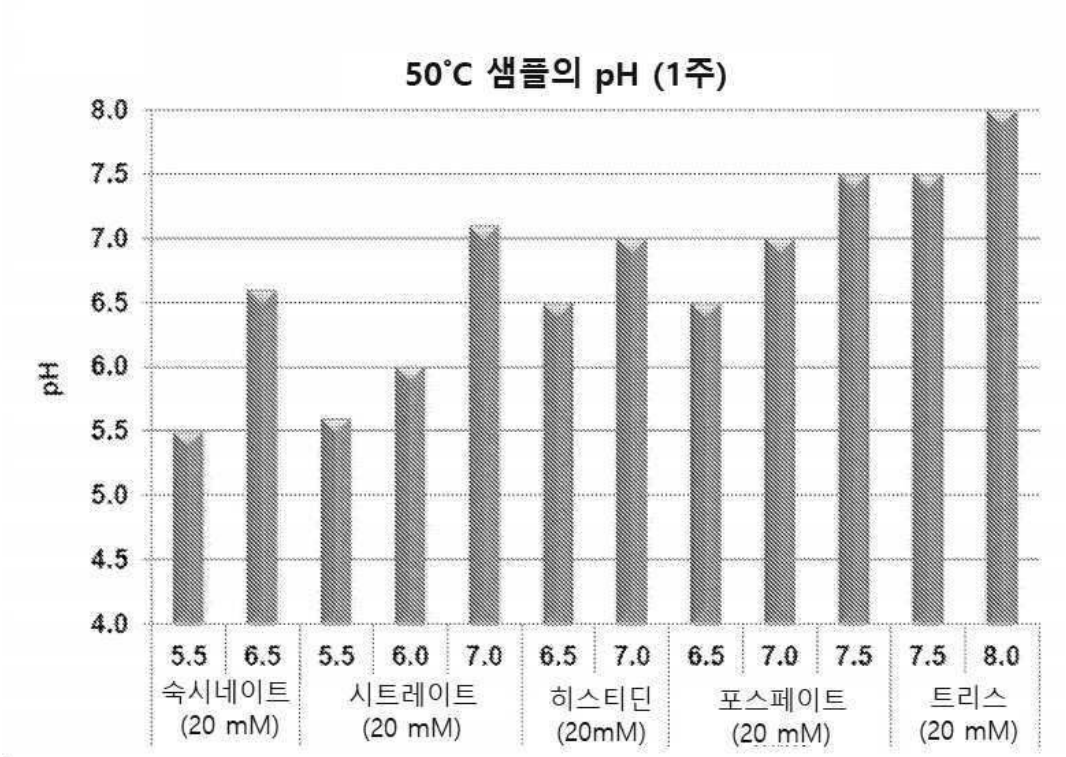
도면38b


50°C 샘플의 농도 (1주)
나노 (mg/mL)
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
5.5 6.5 5.5 6.0 7.0 6.5 7.0 6.5 7.0 7.5 7.5 8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

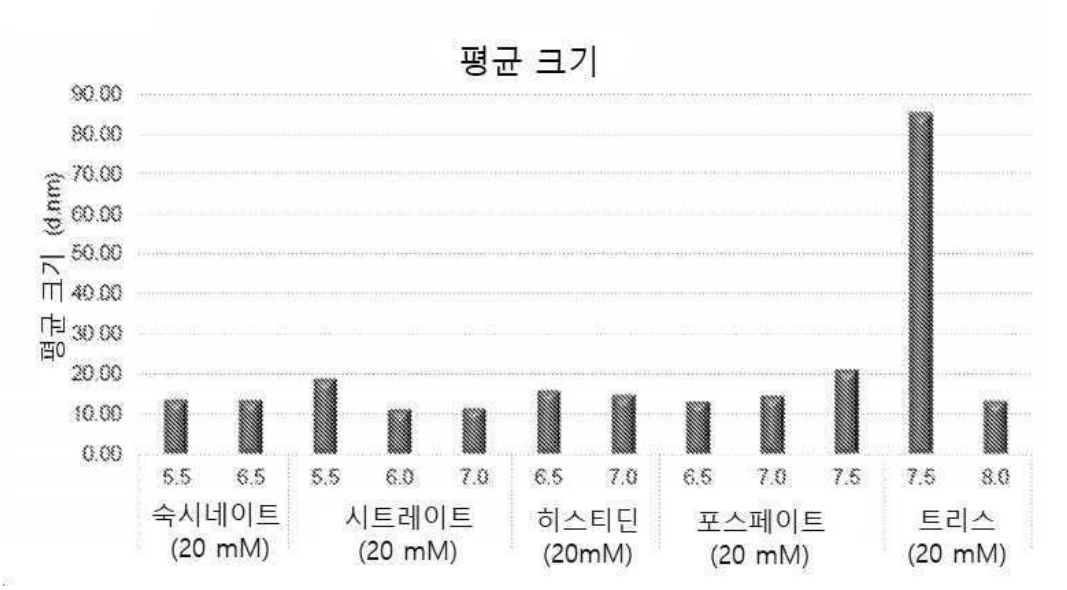
도면39a


5°C 샘플의 pH (1주)
pH
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
5.5 6.5 5.5 6.0 7.0 6.5 7.0 6.5 7.0 7.5 7.5 8.0
숙시네이트 (20 mM)
시트레이트 (20 mM)
히스티딘 (20mM)
포스페이트 (20 mM)
트리스 (20 mM)

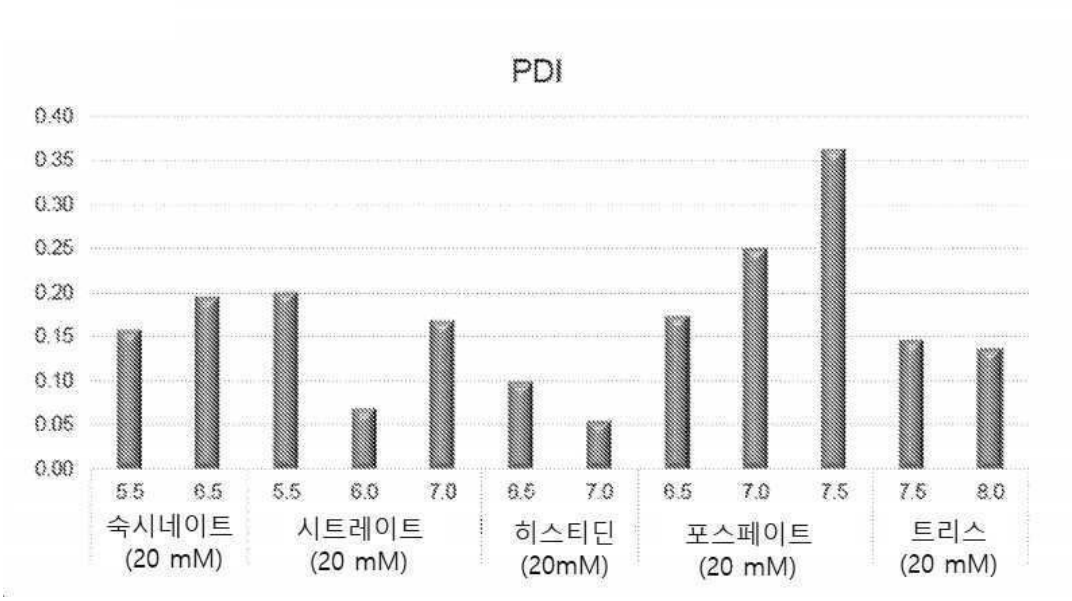
도면39b


50°C 샘플의 pH (1주)
pH
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
5.5 6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5 6.0 7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5 7.0
히스티딘
(20mM)
6.5 7.0 7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5 8.0
트리스
(20 mM)

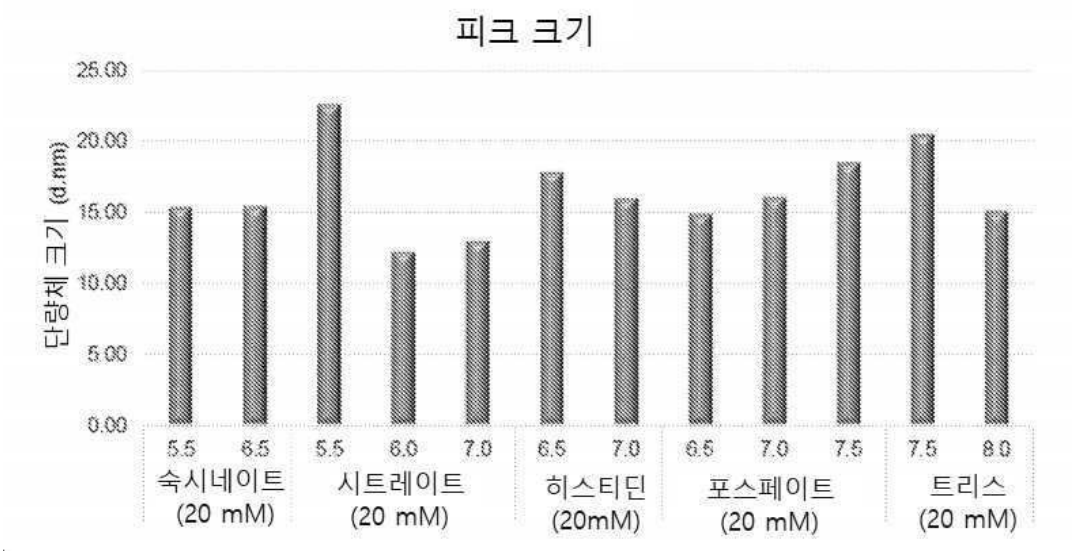
도면40a


평균 크기
평균 크기 (d.nm)
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
5.5 6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5 6.0 7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5 7.0
히스티딘
(20mM)
6.5 7.0 7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5 8.0
트리스
(20 mM)

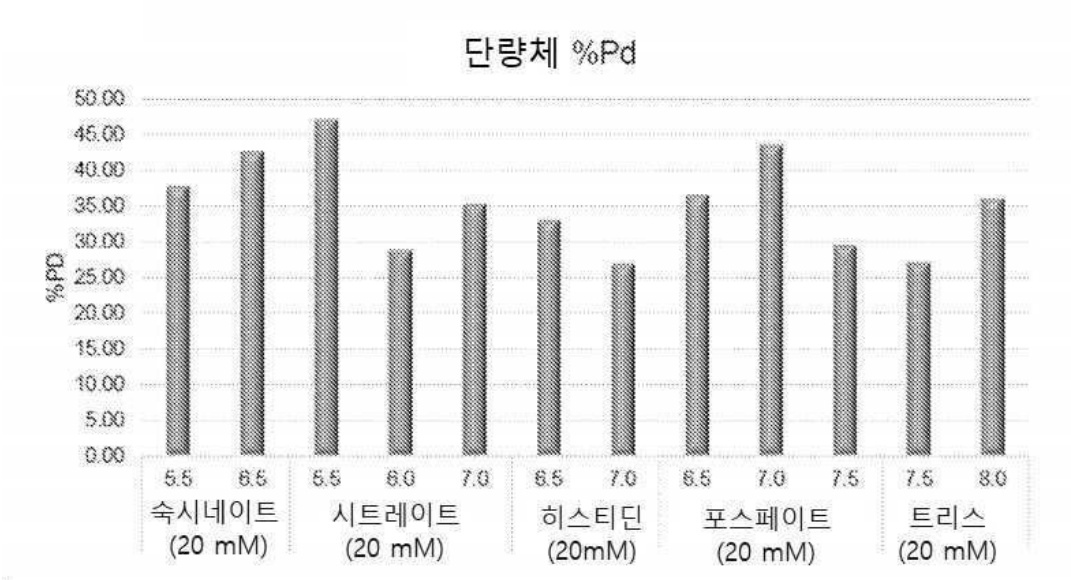
도면40b


PDI
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
5.5
6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5
6.0
7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5
7.0
히스티딘
(20mM)
6.5
7.0
7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5
8.0
트리스
(20 mM)

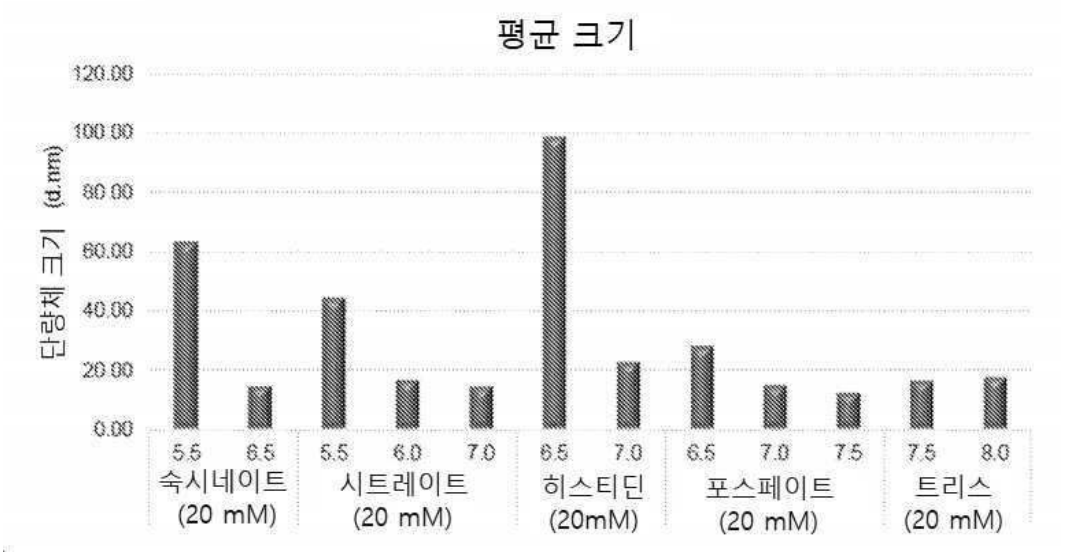
도면40c


피크 크기
단량체 크기 (d.nm)
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
5.5
6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5
6.0
7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5
7.0
히스티딘
(20mM)
6.5
7.0
7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5
8.0
트리스
(20 mM)

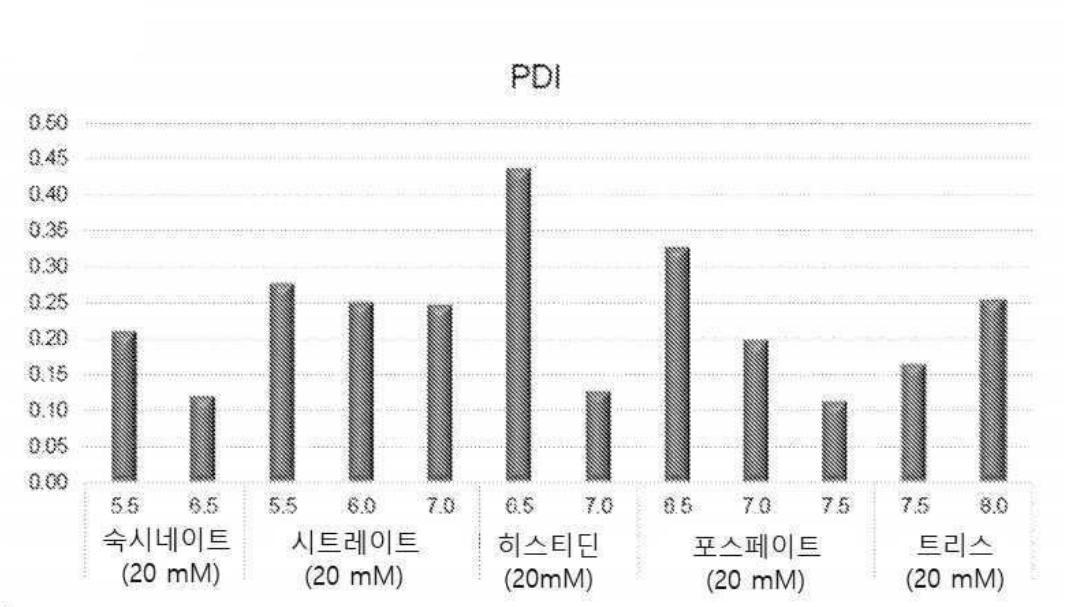
도면40d


단량체 %Pd
%PD
50.00
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
5.5
6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5
6.0
7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5
7.0
히스티딘
(20mM)
6.5
7.0
7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5
8.0
트리스
(20 mM)

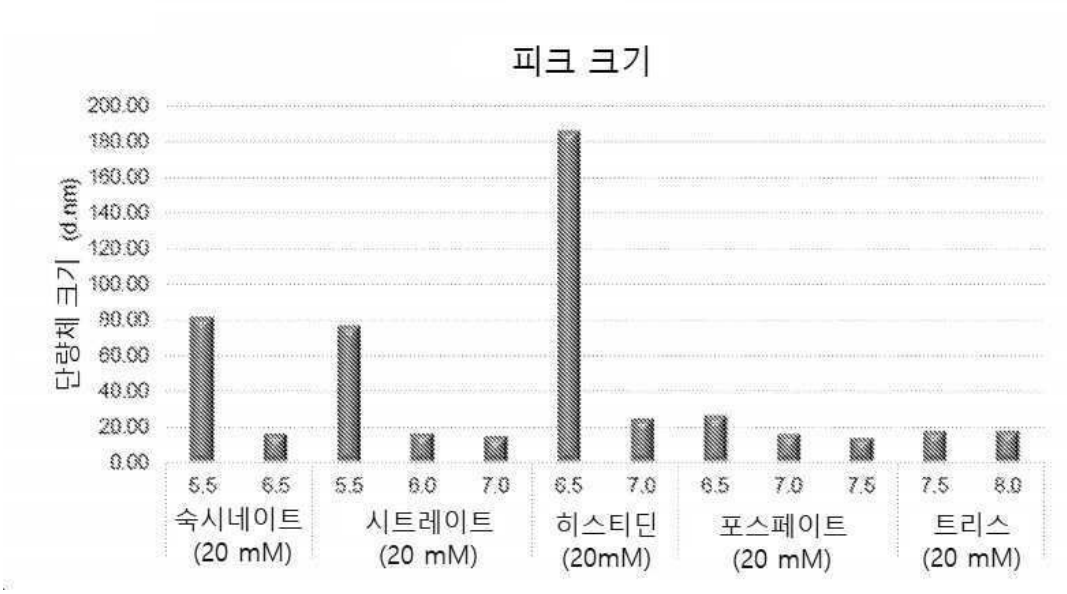
도면40e


평균 크기
단량체 크기 (d.nm)
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
5.5
6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5
6.0
7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5
7.0
히스티딘
(20mM)
6.5
7.0
7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5
8.0
트리스
(20 mM)

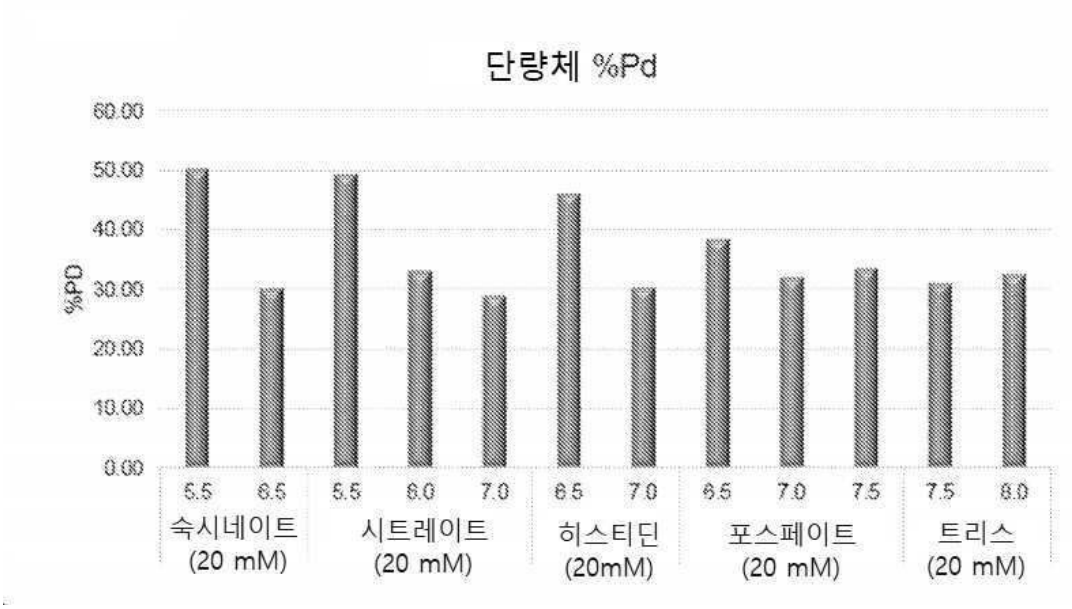
도면40f


PDI
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
5.5
6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5
6.0
7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5
7.0
히스티딘
(20mM)
6.5
7.0
7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5
8.0
트리스
(20 mM)

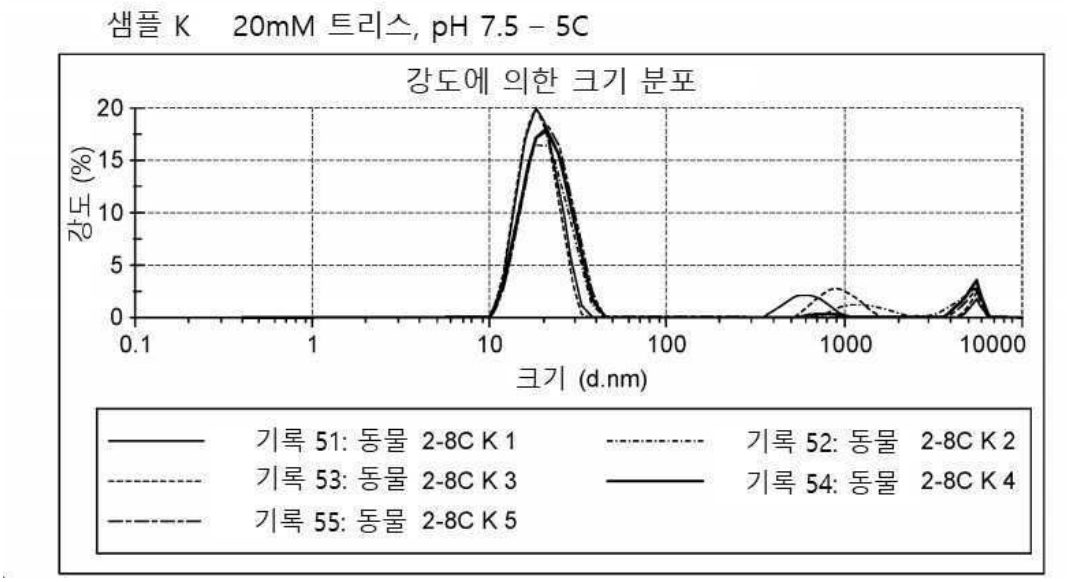
도면40g


피크 크기
단량체 크기 (d.nm)
200.00
180.00
160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
5.5
6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5
6.0
7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5
7.0
히스티딘
(20mM)
6.5
7.0
7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5
8.0
트리스
(20 mM)

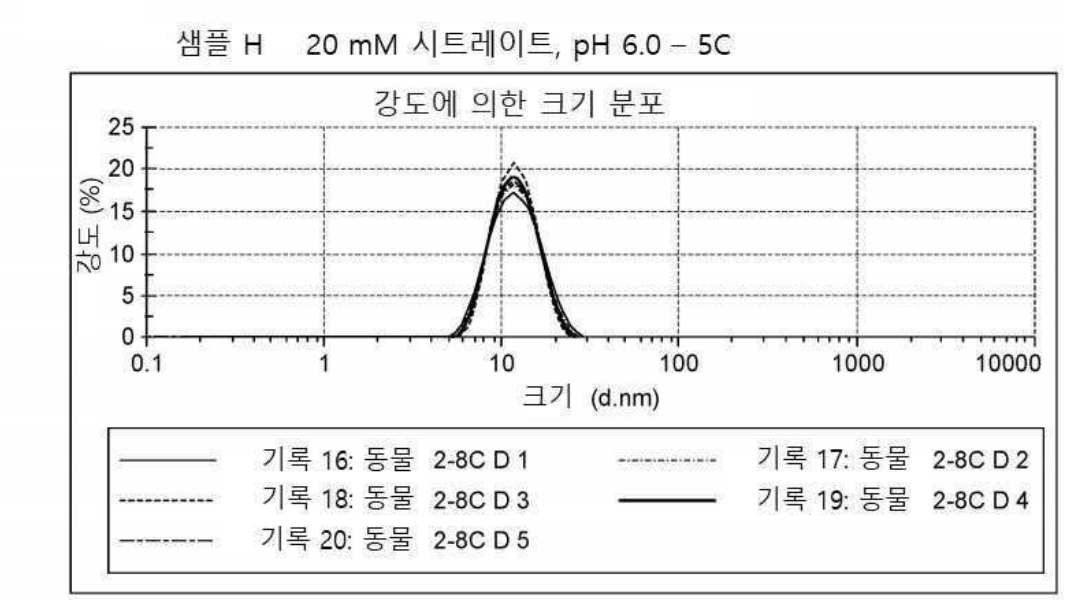
도면40h


단량체 %Pd
%PD
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
5.5
6.5
5.5
6.0
7.0
6.5
7.0
6.5
7.0
7.5
7.5
8.0
숙시네이트
(20 mM)
시트레이트
(20 mM)
히스티딘
(20mM)
포스페이트
(20 mM)
트리스
(20 mM)

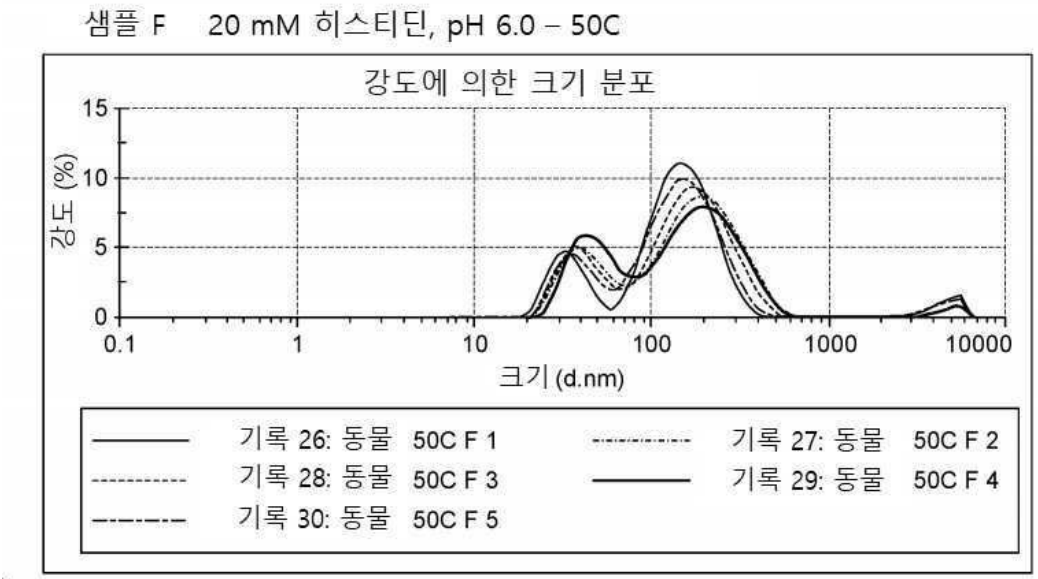
도면40i


샘플 K 20mM 트리스, pH 7.5 – 5C
강도에 의한 크기 분포
강도 (%)
20
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
크기 (d.nm)
기록 51: 동물 2-8C K 1
기록 52: 동물 2-8C K 2
기록 53: 동물 2-8C K 3
기록 54: 동물 2-8C K 4
기록 55: 동물 2-8C K 5

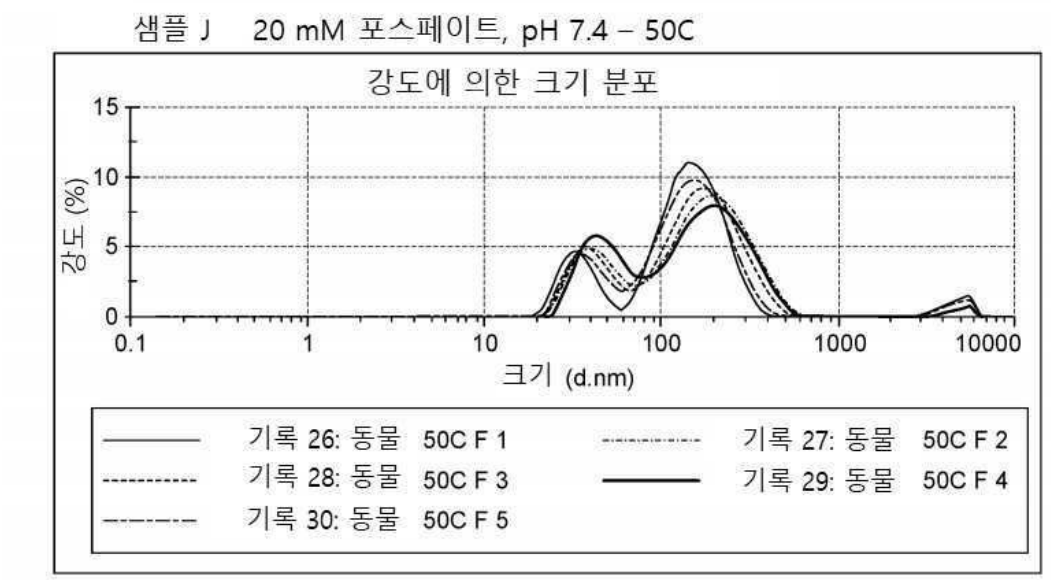
도면40j


샘플 H 20 mM 시트레이트, pH 6.0 – 5C
강도에 의한 크기 분포
강도 (%)
25
20
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
크기 (d.nm)
기록 16: 동물 2-8C D 1
기록 17: 동물 2-8C D 2
기록 18: 동물 2-8C D 3
기록 19: 동물 2-8C D 4
기록 20: 동물 2-8C D 5

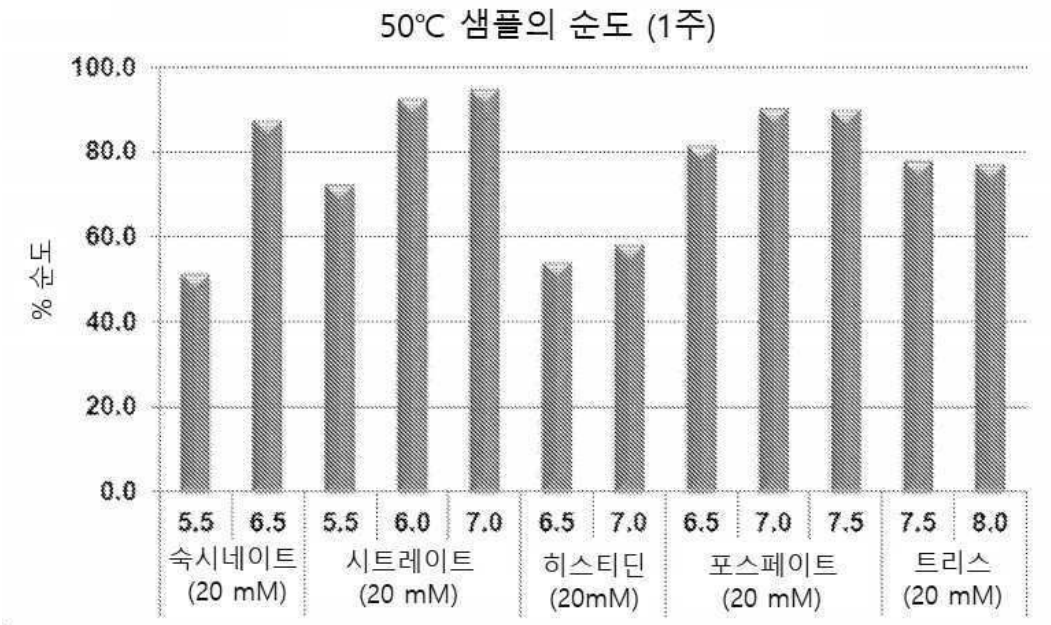
도면40k


샘플 F 20 mM 히스티딘, pH 6.0 – 50C
강도에 의한 크기 분포
강도 (%)
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
크기 (d.nm)
기록 26: 동물 50C F 1
기록 27: 동물 50C F 2
기록 28: 동물 50C F 3
기록 29: 동물 50C F 4
기록 30: 동물 50C F 5

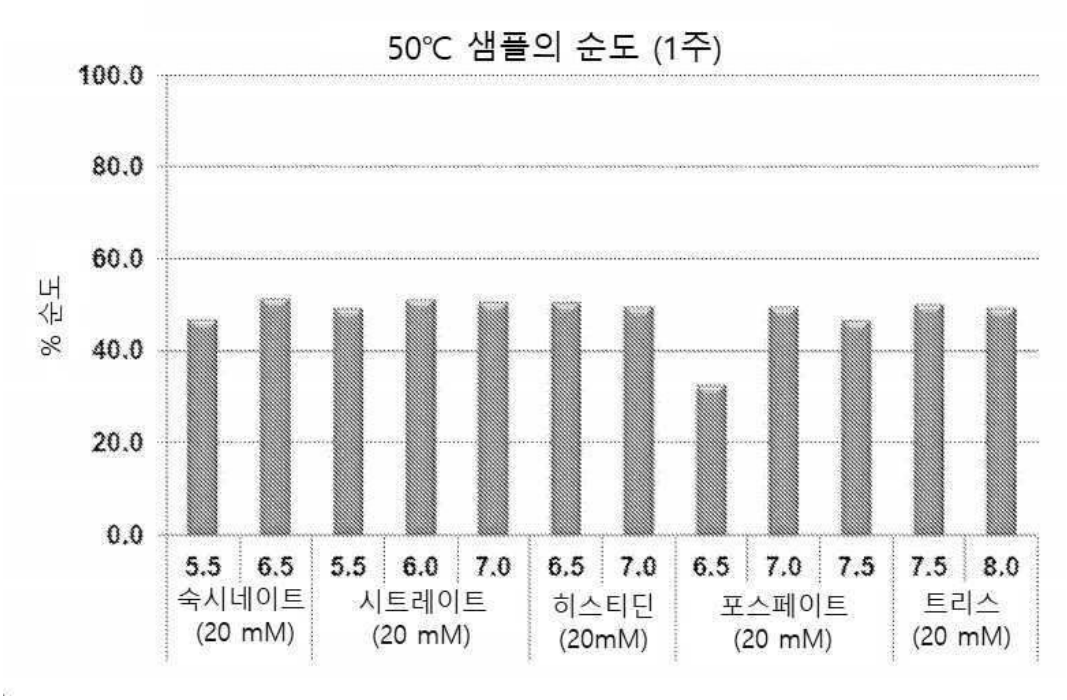
도면401


샘플 J 20 mM 포스페이트, pH 7.4 – 50C
강도에 의한 크기 분포
강도 (%)
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
크기 (d.nm)
기록 26: 동물 50C F 1
기록 27: 동물 50C F 2
기록 28: 동물 50C F 3
기록 29: 동물 50C F 4
기록 30: 동물 50C F 5

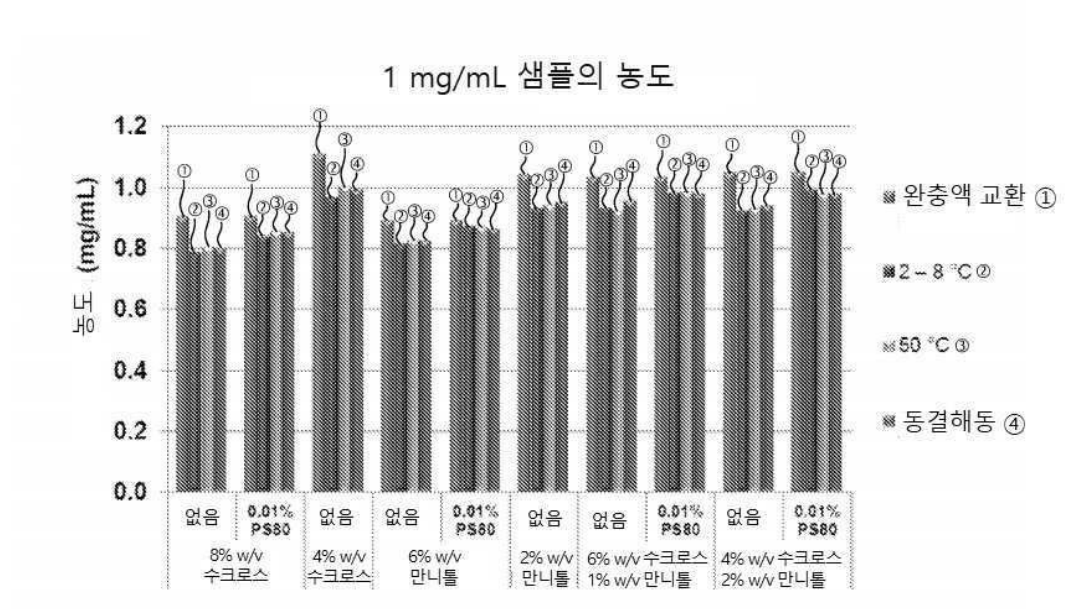
도면41


50℃ 샘플의 순도 (1주)
% 순도
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
5.5
6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5
6.0
7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5
7.0
히스티딘
(20mM)
6.5
7.0
7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5
8.0
트리스
(20 mM)

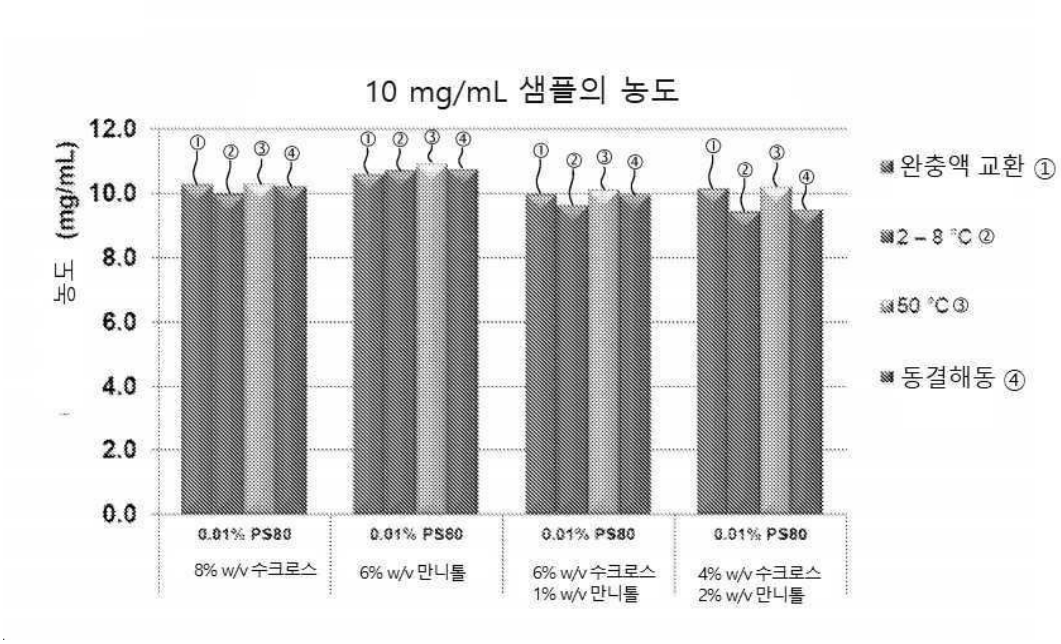
도면42


50℃ 샘플의 순도 (1주)
% 순도
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
5.5 6.5
숙시네이트
(20 mM)
5.5 6.0 7.0
시트레이트
(20 mM)
6.5 7.0
히스티딘
(20mM)
6.5 7.0 7.5
포스페이트
(20 mM)
7.5 8.0
트리스
(20 mM)

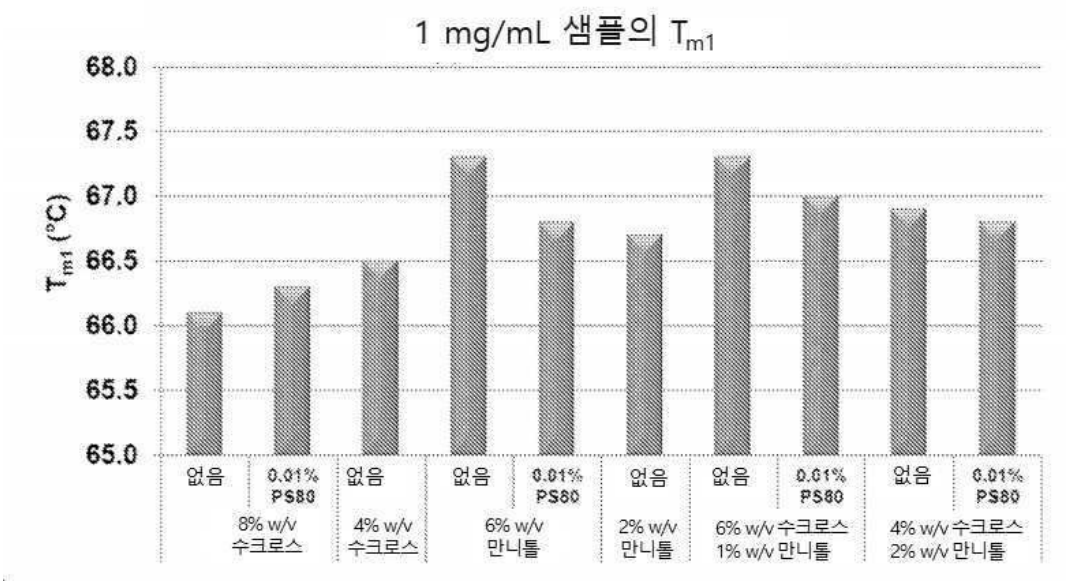
도면43a


1 mg/mL 샘플의 농도
농도 (mg/mL)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
4% w/v 수크로스
6% w/v 만니톨
2% w/v 만니톨
6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨
4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨
완충액 교환 ①
2 – 8 °C ②
50 °C ③
동결해동 ④

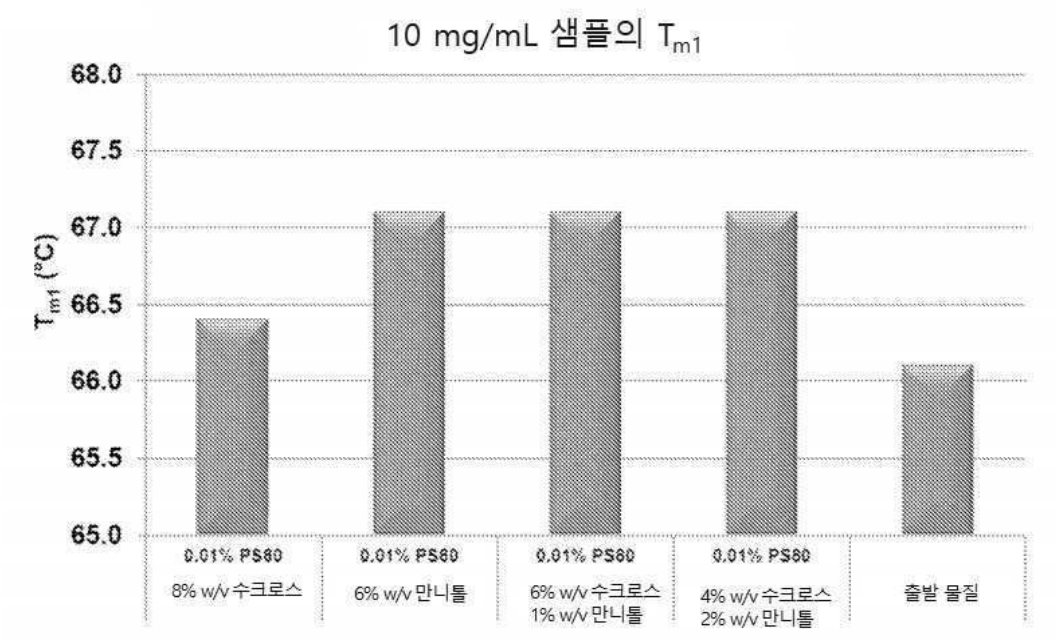
도면43b


10 mg/mL 샘플의 농도
농도 (mg/mL)
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
① ② ③ ④
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨
완충액 교환 ①
2 – 8 °C ②
50 °C ③
동결해동 ④

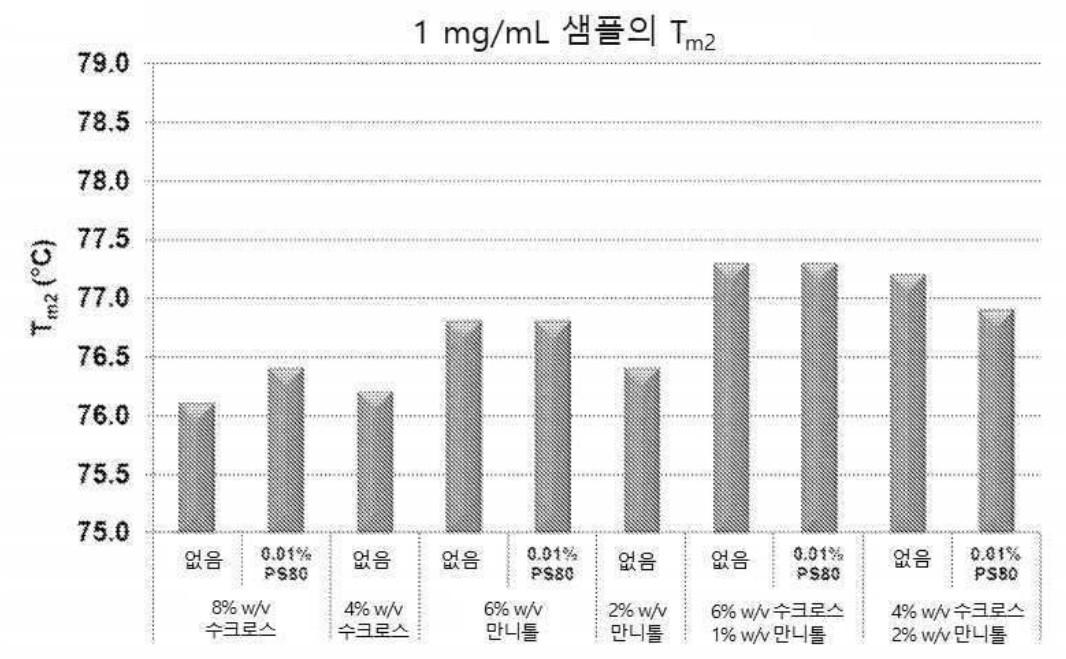
도면44a


1 mg/mL 샘플의 Tm1
Tm1 (°C)
68.0
67.5
67.0
66.5
66.0
65.5
65.0
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨

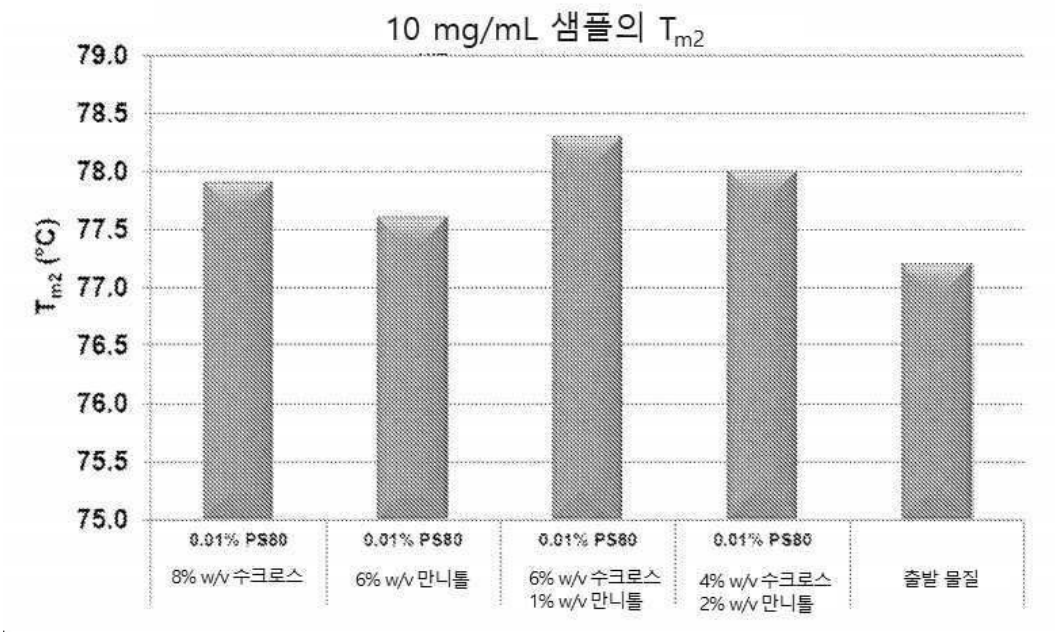
도면44b


10 mg/mL 샘플의 $T_{m1}$
68.0
67.5
67.0
66.5
66.0
65.5
65.0
$T_{m1}$ (°C)
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨
출발 물질

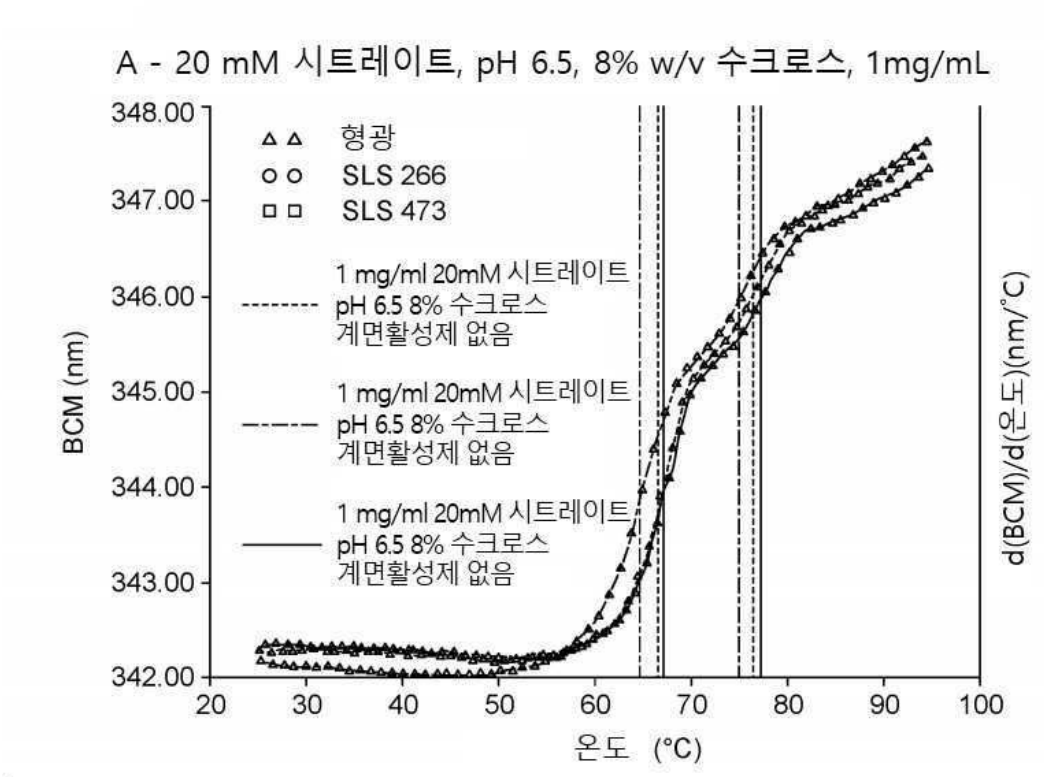
도면44c


1 mg/mL 샘플의 $T_{m2}$
79.0
78.5
78.0
77.5
77.0
76.5
76.0
75.5
75.0
$T_{m2}$ (°C)
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨

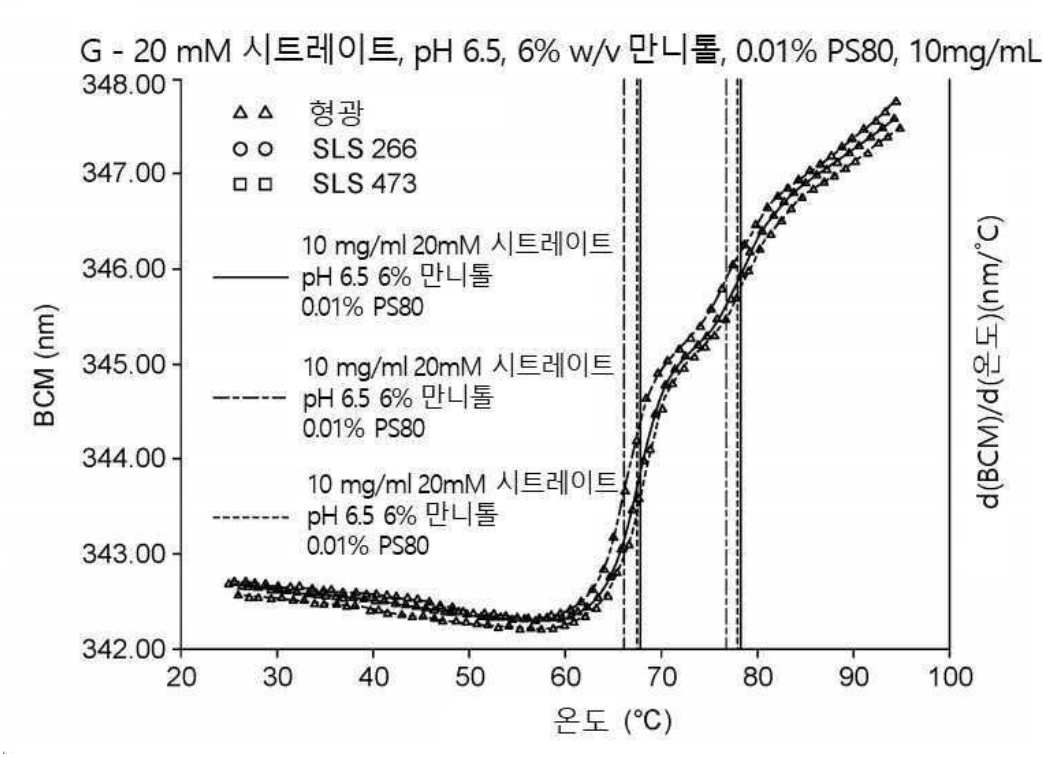
도면44d


10 mg/mL 샘플의 $T_{m2}$
79.0
78.5
78.0
77.5
77.0
76.5
76.0
75.5
75.0
$T_{m2}$ (°C)
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨
출발 물질

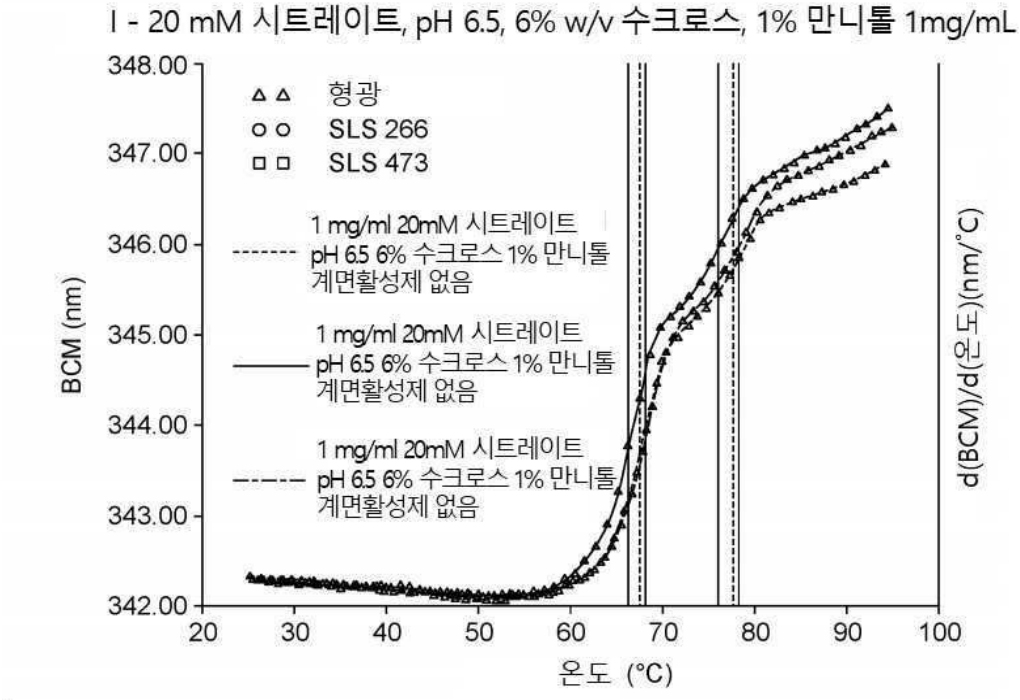
도면45a


A - 20 mM 시트레이트, pH 6.5, 8% w/v 수크로스, 1mg/mL
348.00
347.00
346.00
345.00
344.00
343.00
342.00
BCM (nm)
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 20mM 시트레이트
pH 6.5 8% 수크로스
계면활성제 없음
1 mg/ml 20mM 시트레이트
pH 6.5 8% 수크로스
계면활성제 없음
1 mg/ml 20mM 시트레이트
pH 6.5 8% 수크로스
계면활성제 없음
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)
d(BCM)/d(온도)(nm/°C)

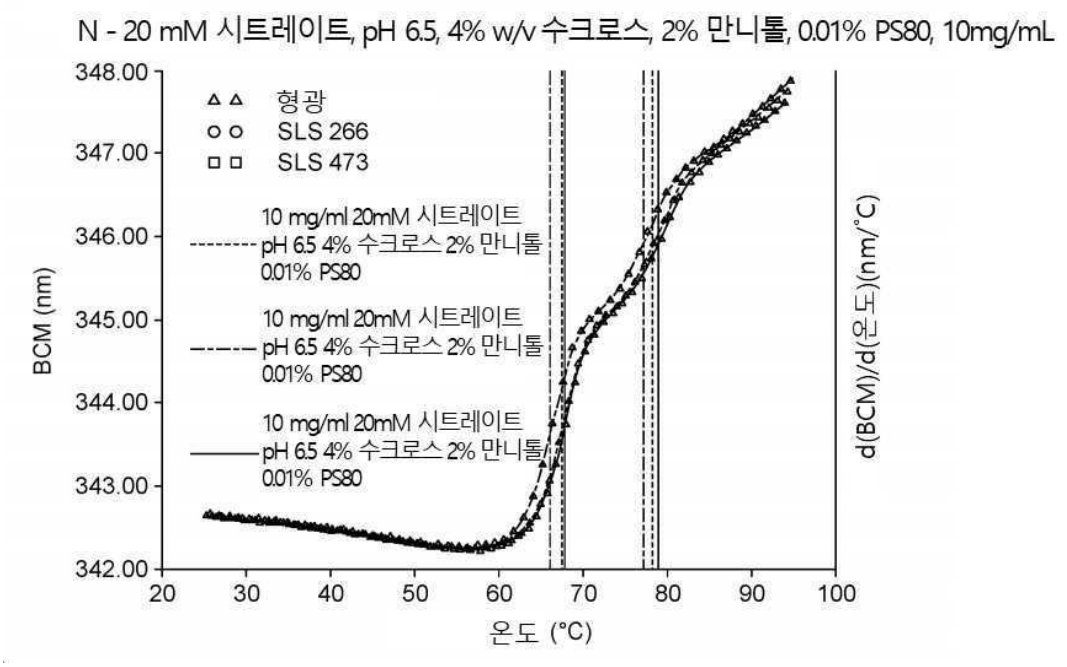
도면45b


G - 20 mM 시트레이트, pH 6.5, 6% w/v 만니톨, 0.01% PS80, 10mg/mL
348.00
347.00
346.00
345.00
344.00
343.00
342.00
BCM (nm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)
d(BCM)/d(온도)(nm/°C)
형광
SLS 266
SLS 473
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 만니톨 0.01% PS80
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 만니톨 0.01% PS80
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 만니톨 0.01% PS80

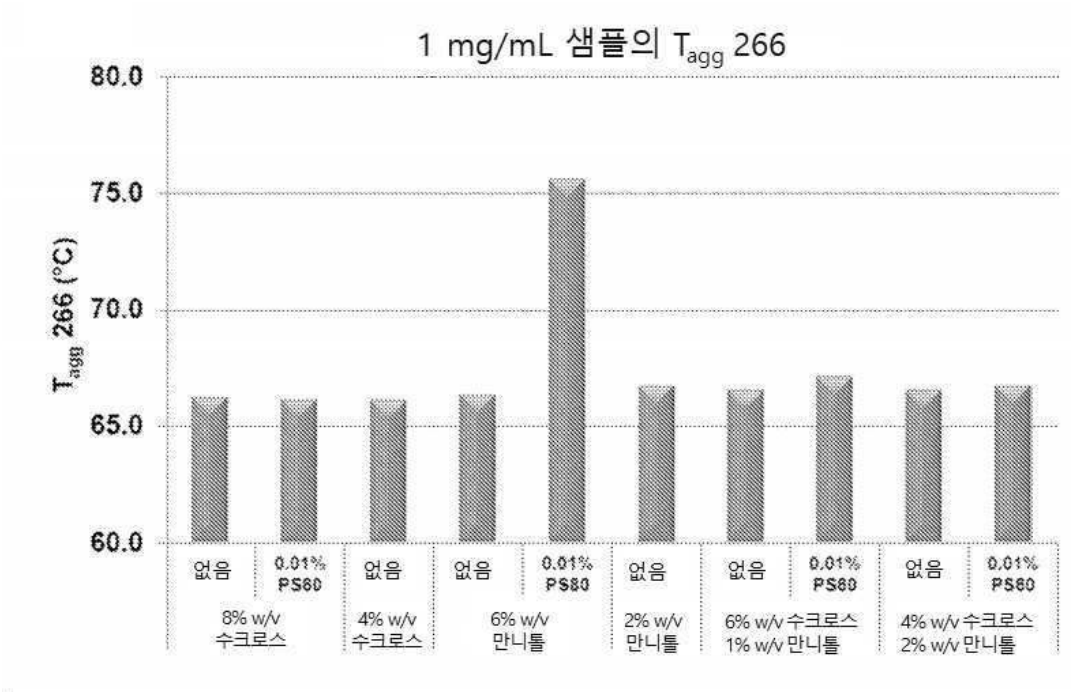
도면45c


I - 20 mM 시트레이트, pH 6.5, 6% w/v 수크로스, 1% 만니톨 1mg/mL
348.00
347.00
346.00
345.00
344.00
343.00
342.00
BCM (nm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)
d(BCM)/d(온도)(nm/°C)
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 수크로스 1% 만니톨 계면활성제 없음
1 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 수크로스 1% 만니톨 계면활성제 없음
1 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 수크로스 1% 만니톨 계면활성제 없음

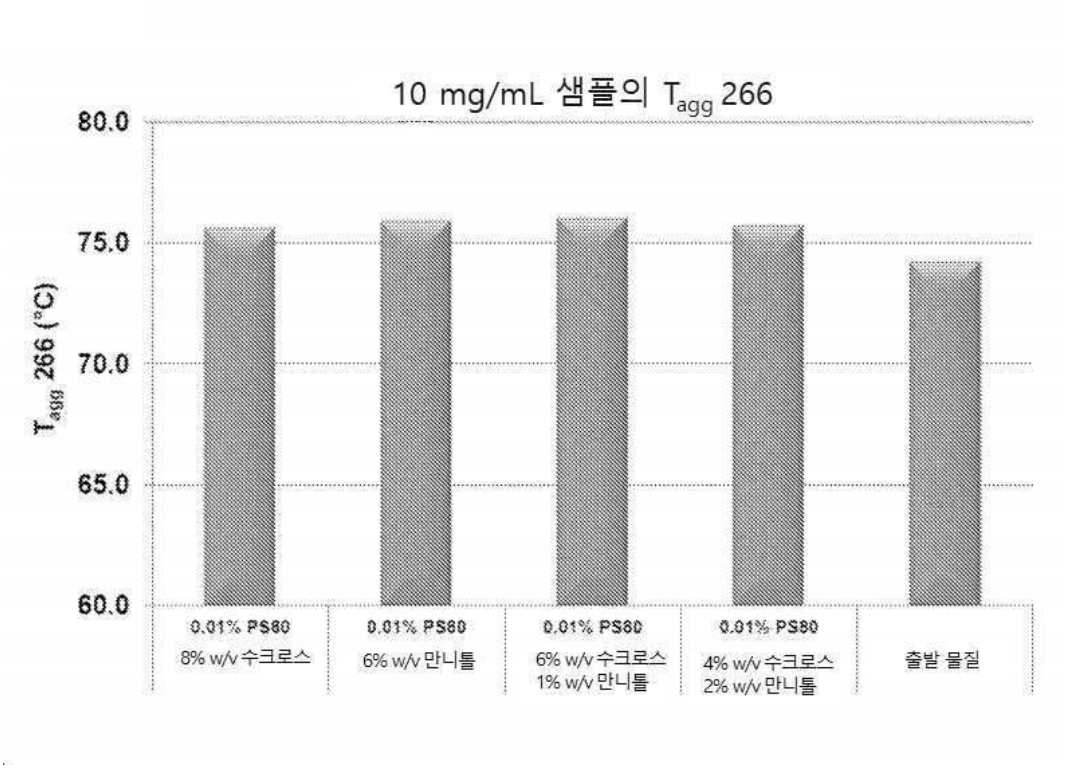
도면45d


N - 20 mM 시트레이트, pH 6.5, 4% w/v 수크로스, 2% 만니톨, 0.01% PS80, 10mg/mL
348.00
347.00
346.00
345.00
344.00
343.00
342.00
BCM (nm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)
d(BCM)/d(온도)(nm/°C)
형광
SLS 266
SLS 473
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 4% 수크로스 2% 만니톨 0.01% PS80
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 4% 수크로스 2% 만니톨 0.01% PS80
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 4% 수크로스 2% 만니톨 0.01% PS80

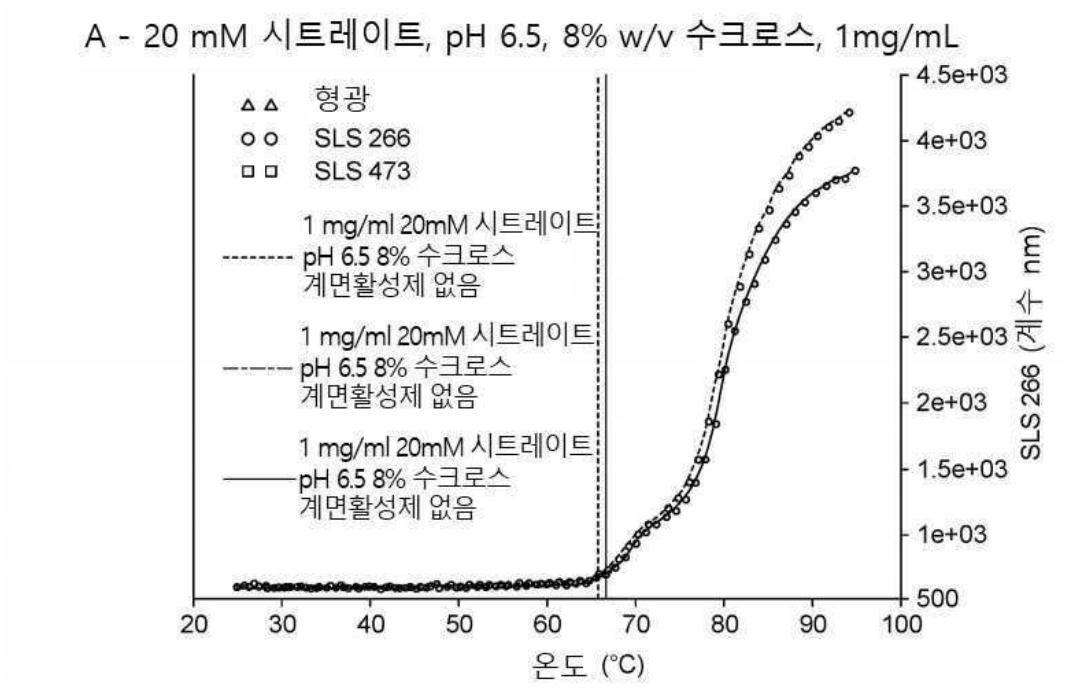
도면46a


1 mg/mL 샘플의 Tagg 266
80.0
75.0
70.0
65.0
60.0
Tagg 266 (°C)
없음
0.01% PS80
없음
없음
0.01% PS80
없음
없음
0.01% PS80
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
4% w/v 수크로스
6% w/v 만니톨
2% w/v 만니톨
6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨
4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨

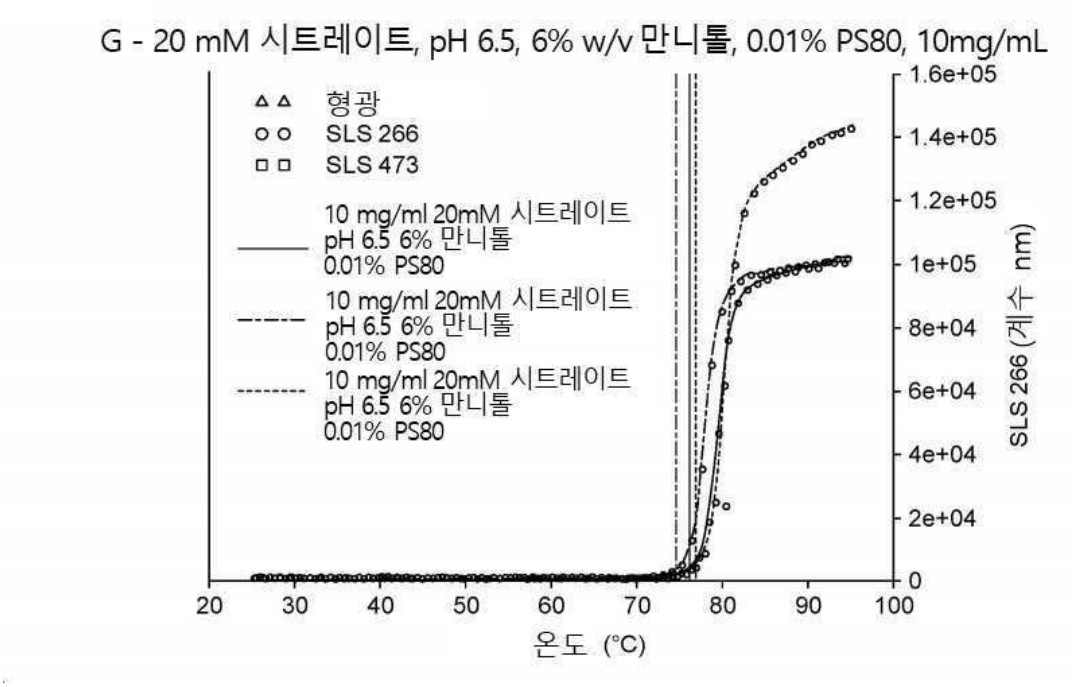
도면46b


10 mg/mL 샘플의 $T_{agg}$ 266
80.0
75.0
70.0
65.0
60.0
$T_{agg}$ 266 (°C)
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨
출발 물질

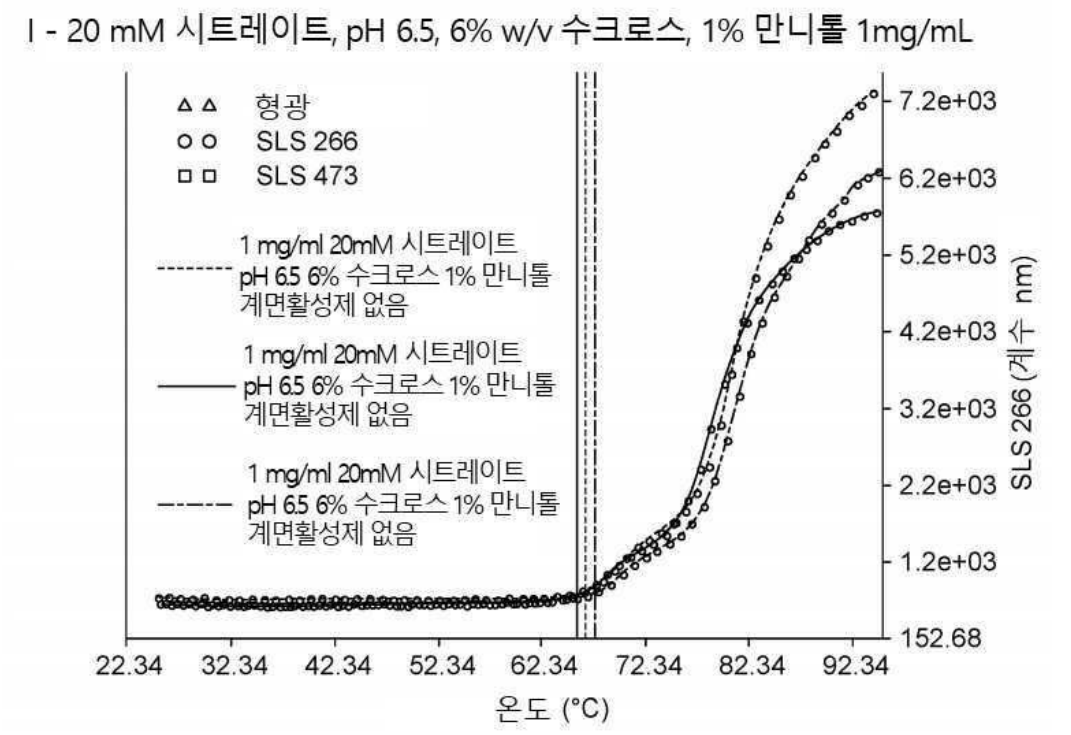
도면46c


A - 20 mM 시트레이트, pH 6.5, 8% w/v 수크로스, 1mg/mL
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 20mM 시트레이트
pH 6.5 8% 수크로스
계면활성제 없음
1 mg/ml 20mM 시트레이트
pH 6.5 8% 수크로스
계면활성제 없음
1 mg/ml 20mM 시트레이트
pH 6.5 8% 수크로스
계면활성제 없음
4.5e+03
4e+03
3.5e+03
3e+03
2.5e+03
2e+03
1.5e+03
1e+03
500
SLS 266 (계수 nm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)

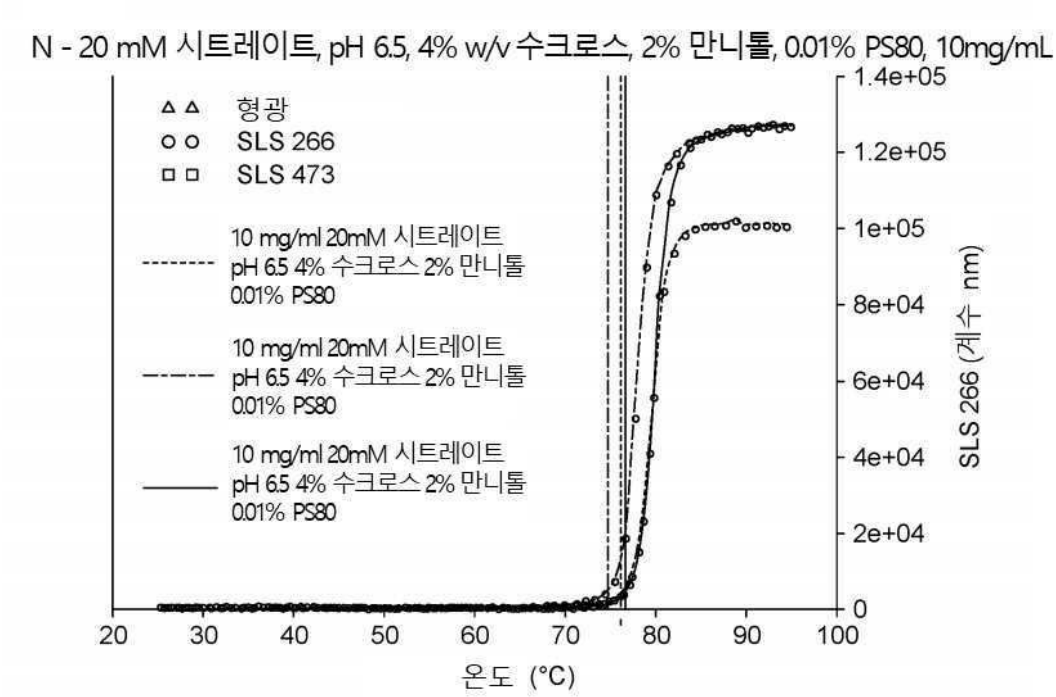
도면46d


G - 20 mM 시트레이트, pH 6.5, 6% w/v 만니톨, 0.01% PS80, 10mg/mL
형광
SLS 266
SLS 473
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 만니톨 0.01% PS80
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 만니톨 0.01% PS80
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 만니톨 0.01% PS80
1.6e+05
1.4e+05
1.2e+05
1e+05
8e+04
6e+04
4e+04
2e+04
0
SLS 266 (계수 nm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)

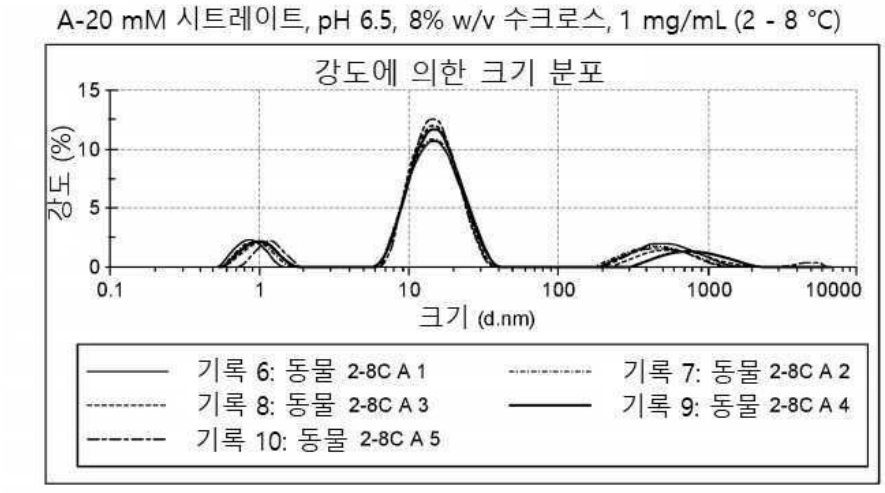
도면46e


I - 20 mM 시트레이트, pH 6.5, 6% w/v 수크로스, 1% 만니톨 1mg/mL
형광
SLS 266
SLS 473
1 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 수크로스 1% 만니톨 계면활성제 없음
1 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 수크로스 1% 만니톨 계면활성제 없음
1 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 6% 수크로스 1% 만니톨 계면활성제 없음
7.2e+03
6.2e+03
5.2e+03
4.2e+03
3.2e+03
2.2e+03
1.2e+03
152.68
SLS 266 (계수 nm)
22.34
32.34
42.34
52.34
62.34
72.34
82.34
92.34
온도 (°C)

도면46f

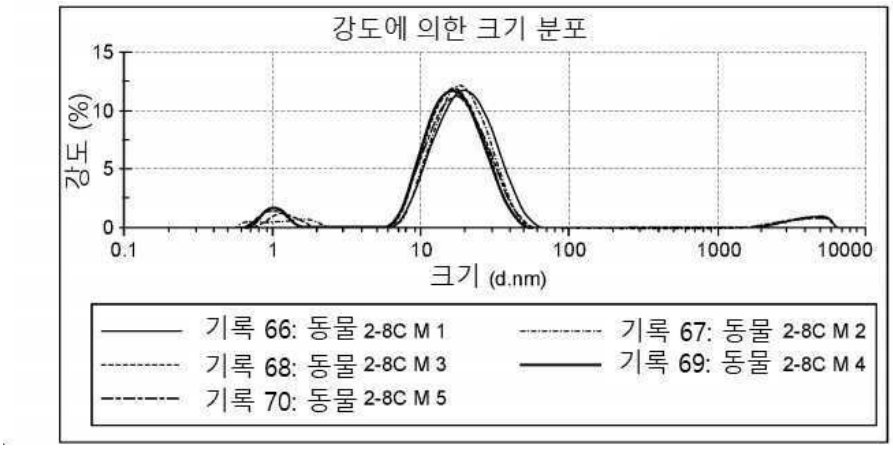

N - 20 mM 시트레이트, pH 6.5, 4% w/v 수크로스, 2% 만니톨, 0.01% PS80, 10mg/mL
형광
SLS 266
SLS 473
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 4% 수크로스 2% 만니톨 0.01% PS80
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 4% 수크로스 2% 만니톨 0.01% PS80
10 mg/ml 20mM 시트레이트 pH 6.5 4% 수크로스 2% 만니톨 0.01% PS80
1.4e+05
1.2e+05
1e+05
8e+04
6e+04
4e+04
2e+04
0
SLS 266 (계수 nm)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
온도 (°C)

도면47a


A-20 mM 시트레이트, pH 6.5, 8% w/v 수크로스, 1 mg/mL (2 - 8 °C)
강도에 의한 크기 분포
강도 (%)
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
크기 (d.nm)
기록 6: 동물 2-8C A 1
기록 7: 동물 2-8C A 2
기록 8: 동물 2-8C A 3
기록 9: 동물 2-8C A 4
기록 10: 동물 2-8C A 5

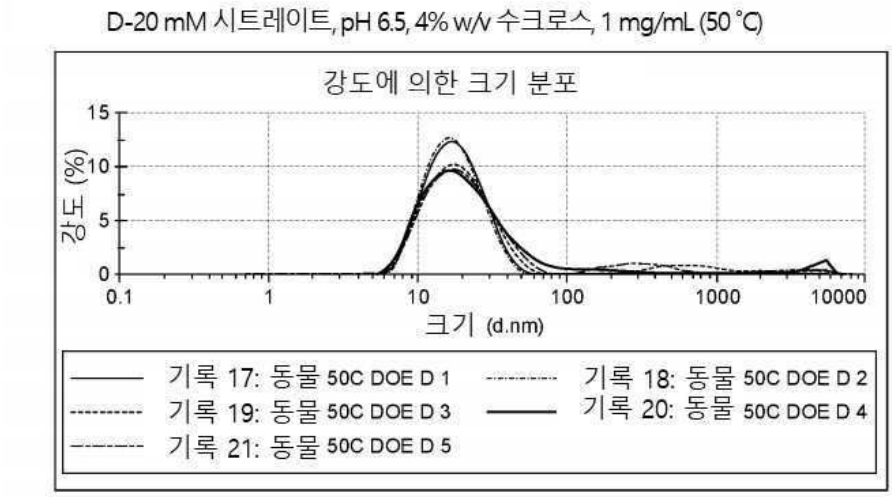
도면47b

M-20 mM 시트레이트, pH 6.5, 4% w/v 수크로스, 2% 만니톨, 0.01% PS80, 1 mg/mL (2 - 8 °C)

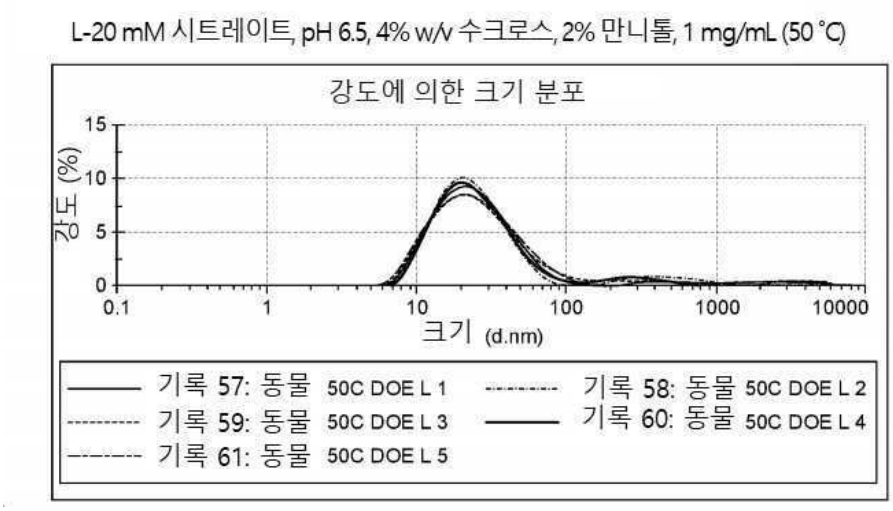



도면47c

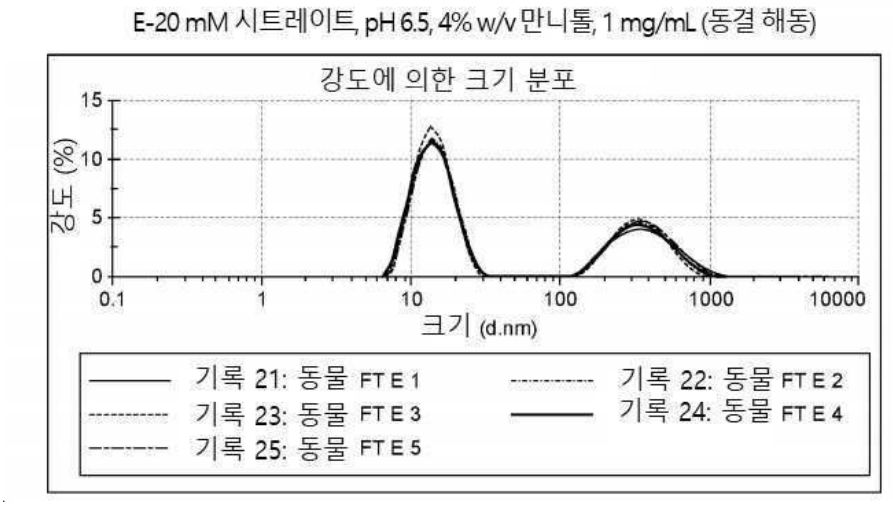
D-20 mM 시트레이트, pH 6.5, 4% w/v 수크로스, 1 mg/mL (50 °C)



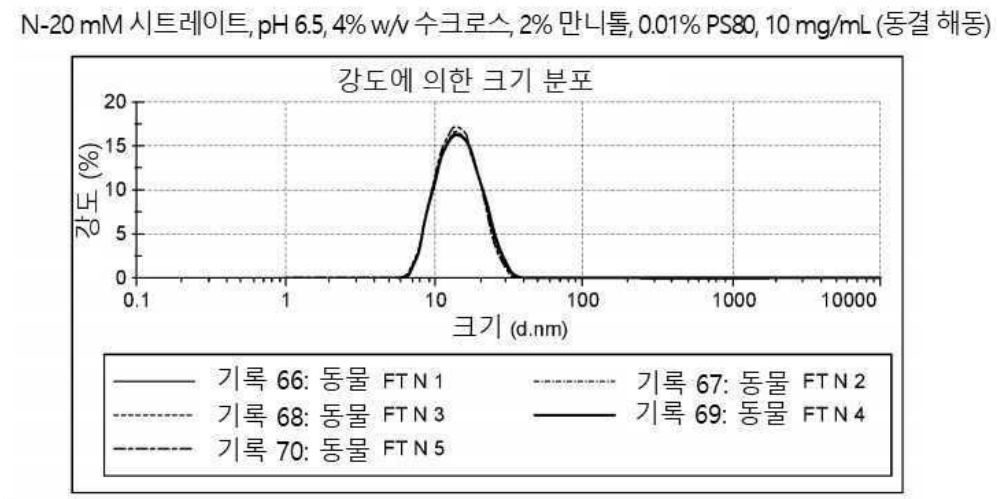
도면47d


L-20 mM 시트레이트, pH 6.5, 4% w/v 수크로스, 2% 만니톨, 1 mg/mL (50 °C)
강도에 의한 크기 분포
강도 (%)
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
크기 (d.nm)
기록 57: 동물 50C DOE L 1
기록 58: 동물 50C DOE L 2
기록 59: 동물 50C DOE L 3
기록 60: 동물 50C DOE L 4
기록 61: 동물 50C DOE L 5

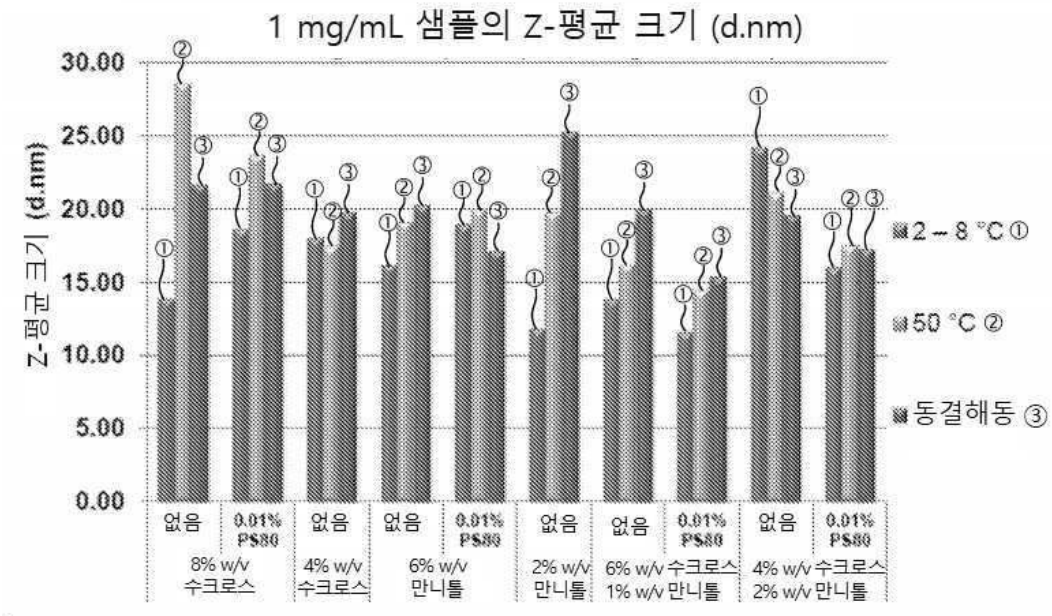
도면47e


E-20 mM 시트레이트, pH 6.5, 4% w/v 만니톨, 1 mg/mL (동결 해동)
강도에 의한 크기 분포
강도 (%)
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
크기 (d.nm)
기록 21: 동물 FT E 1
기록 22: 동물 FT E 2
기록 23: 동물 FT E 3
기록 24: 동물 FT E 4
기록 25: 동물 FT E 5

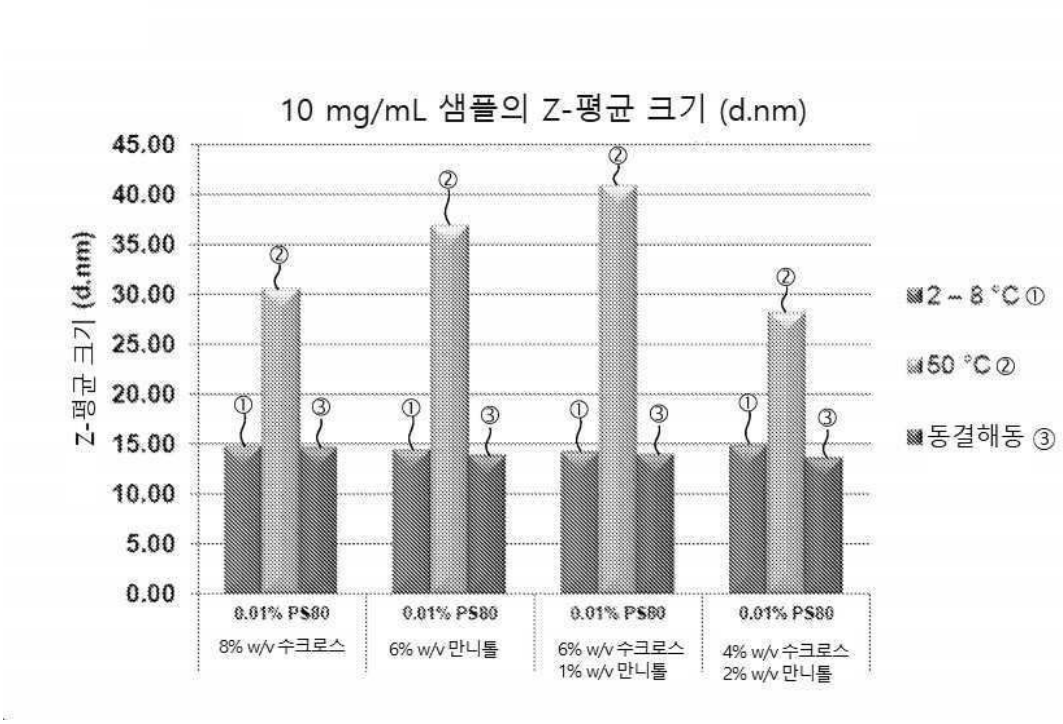
도면47f


N-20 mM 시트레이트, pH 6.5, 4% w/v 수크로스, 2% 만니톨, 0.01% PS80, 10 mg/mL (동결 해동)
강도에 의한 크기 분포
강도 (%)
크기 (d.nm)
기록 66: 동물 FTN1
기록 67: 동물 FTN2
기록 68: 동물 FTN3
기록 69: 동물 FTN4
기록 70: 동물 FTN5

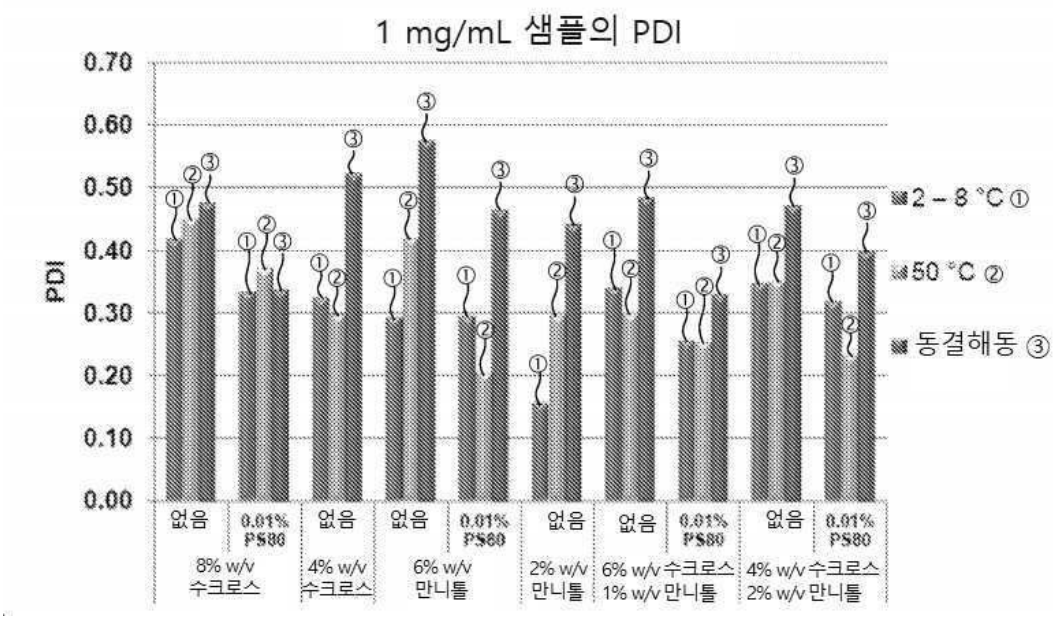
도면48a


1 mg/mL 샘플의 Z-평균 크기 (d.nm)
Z-평균 크기 (d.nm)
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
4% w/v 수크로스
6% w/v 만니톨
2% w/v 만니톨
6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨
4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨

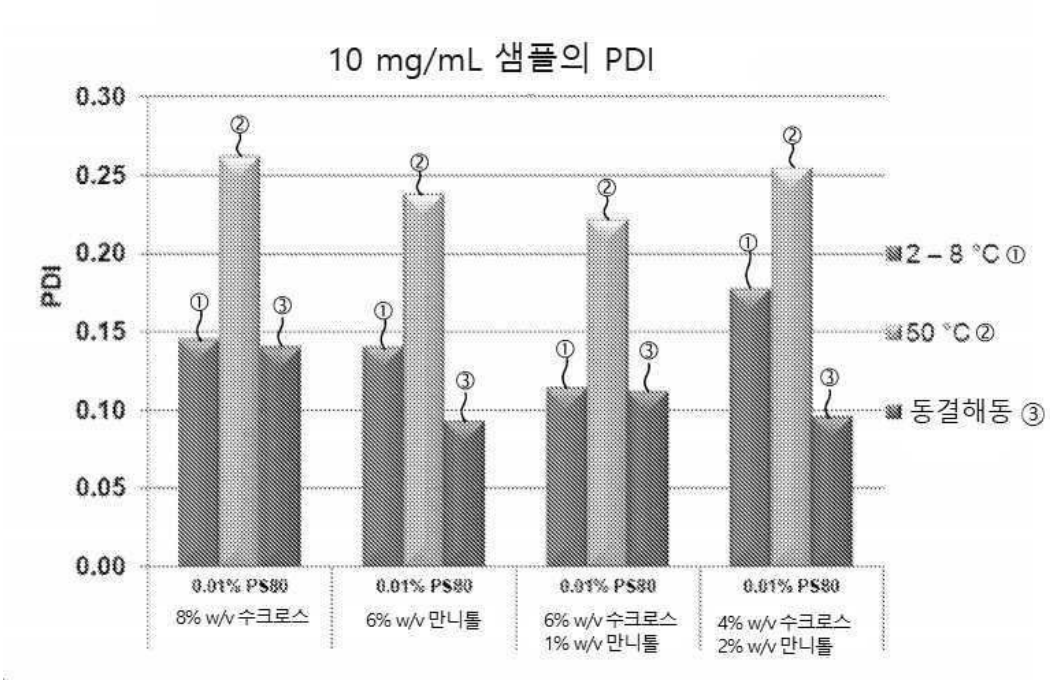
도면48b


10 mg/mL 샘플의 Z-평균 크기 (d.nm)
Z-평균 크기 (d.nm)
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

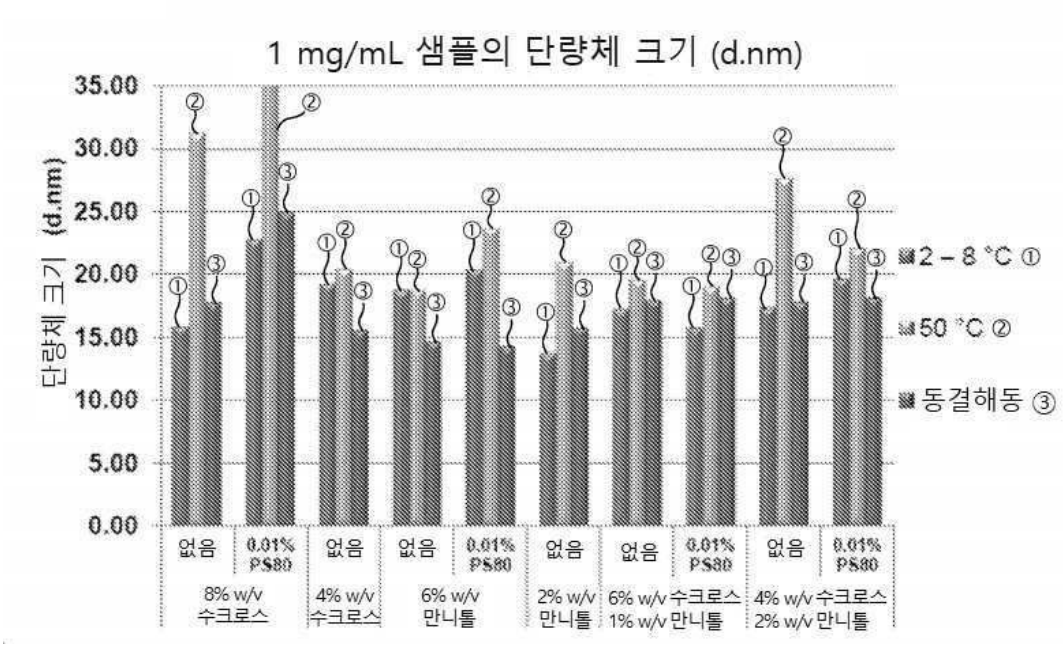
도면48c


1 mg/mL 샘플의 PDI
PDI
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

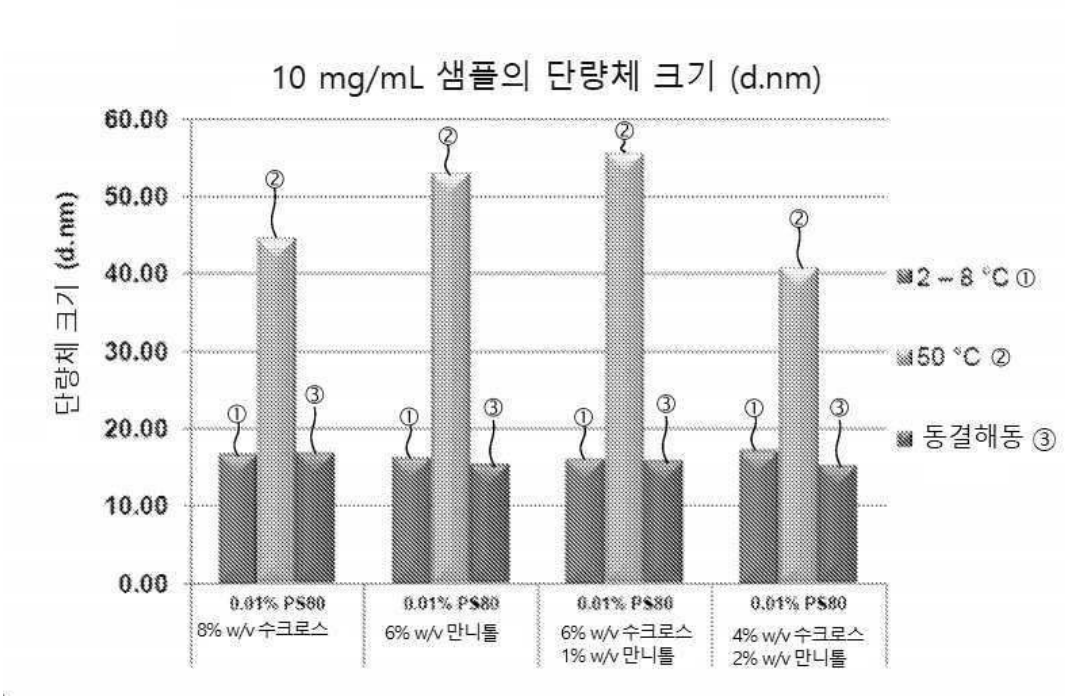
도면48d


10 mg/mL 샘플의 PDI
PDI
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

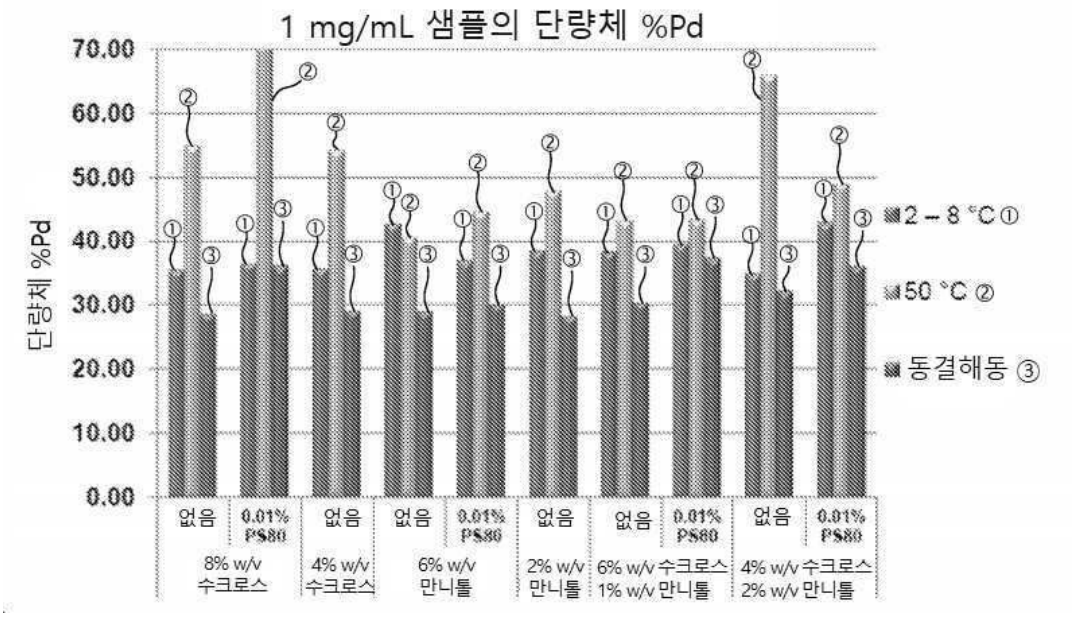
도면48e


1 mg/mL 샘플의 단량체 크기 (d.nm)
단량체 크기 (d.nm)
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

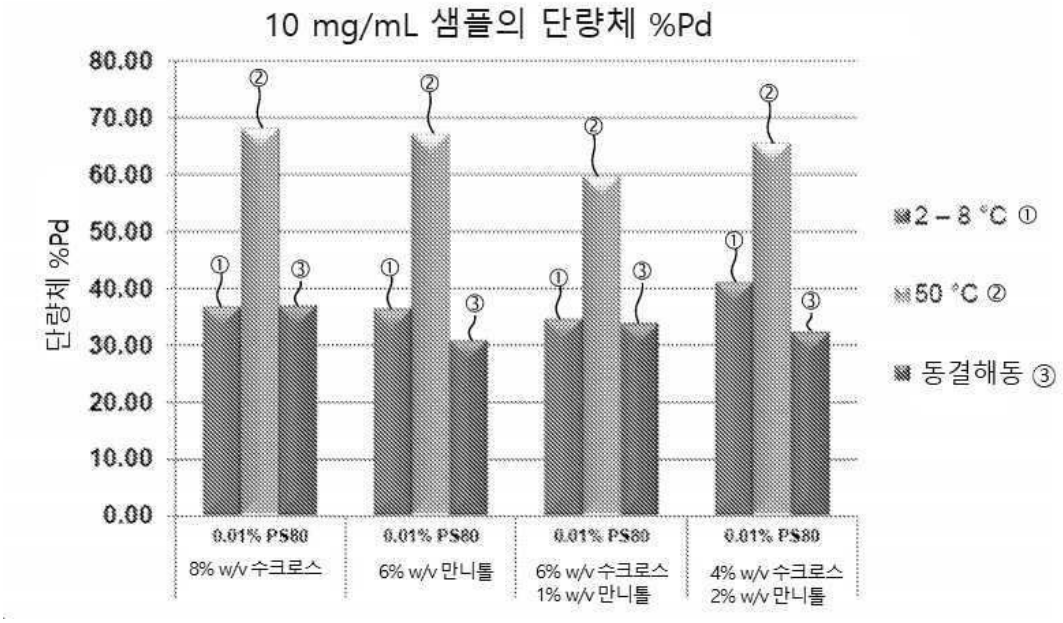
도면48f


10 mg/mL 샘플의 단량체 크기 (d.nm)
단량체 크기 (d.nm)
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

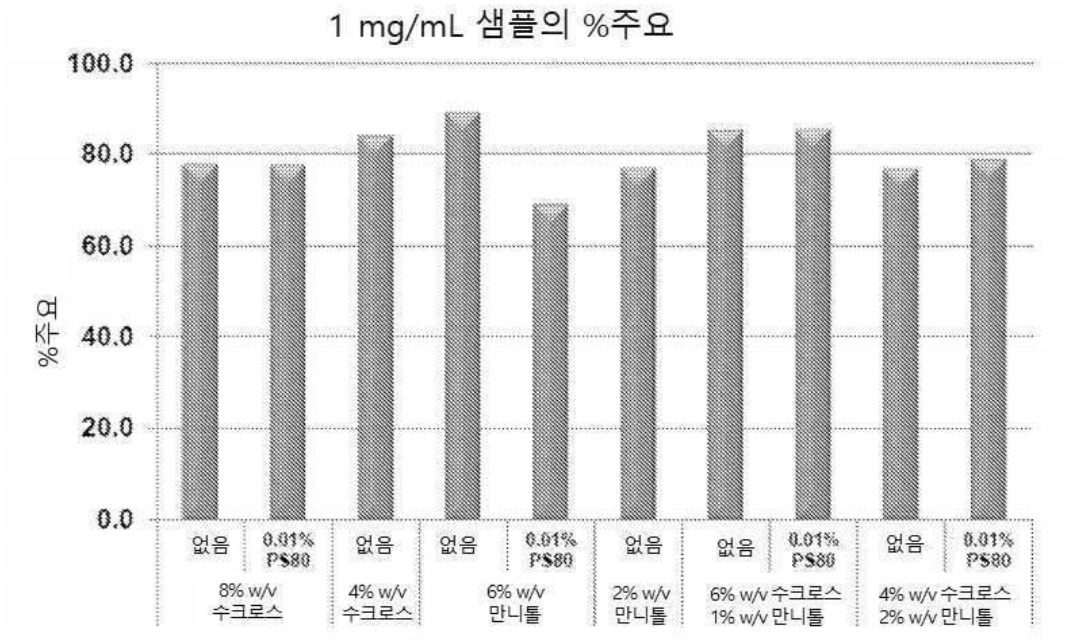
도면48g


1 mg/mL 샘플의 단량체 %Pd
단량체 %Pd
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

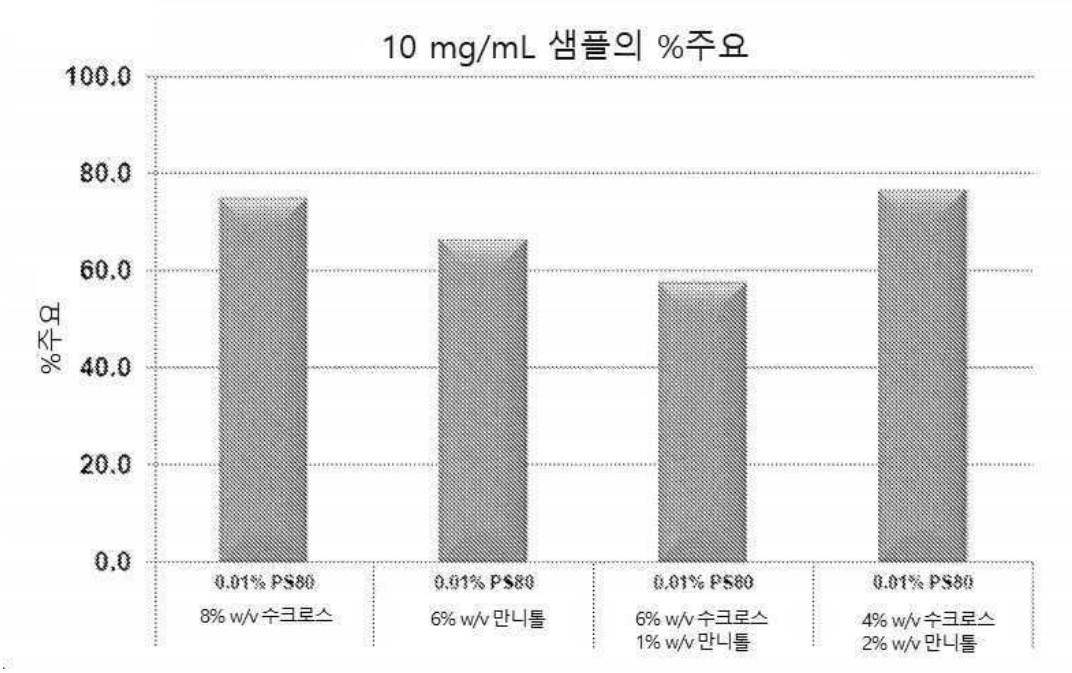
도면48h


10 mg/mL 샘플의 단량체 %Pd
단량체 %Pd
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

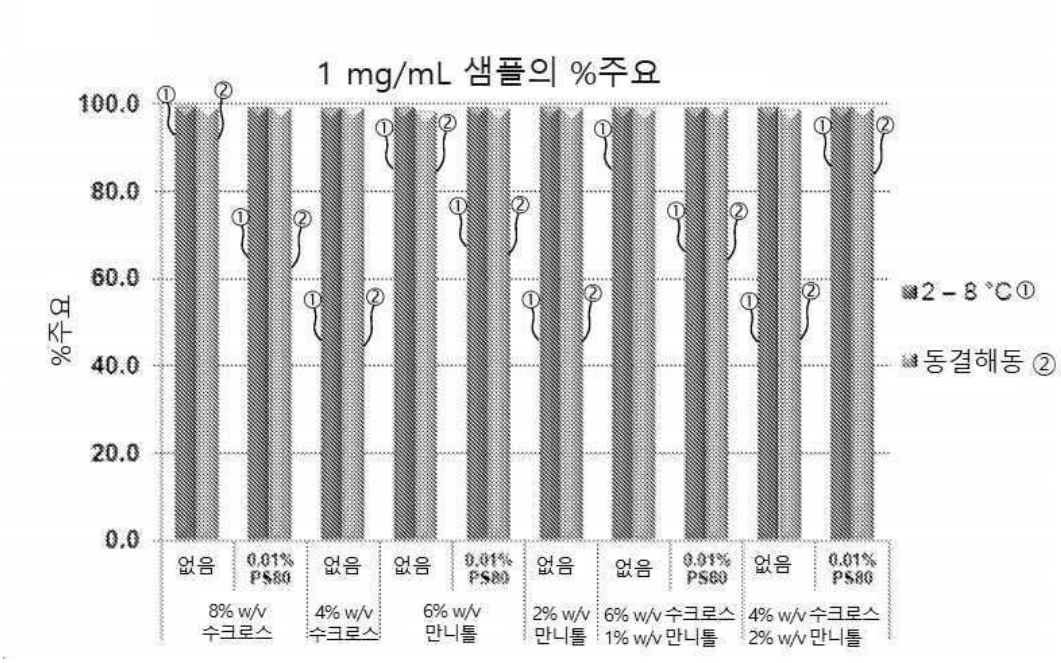
도면49a


1 mg/mL 샘플의 %주요
%주요
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨

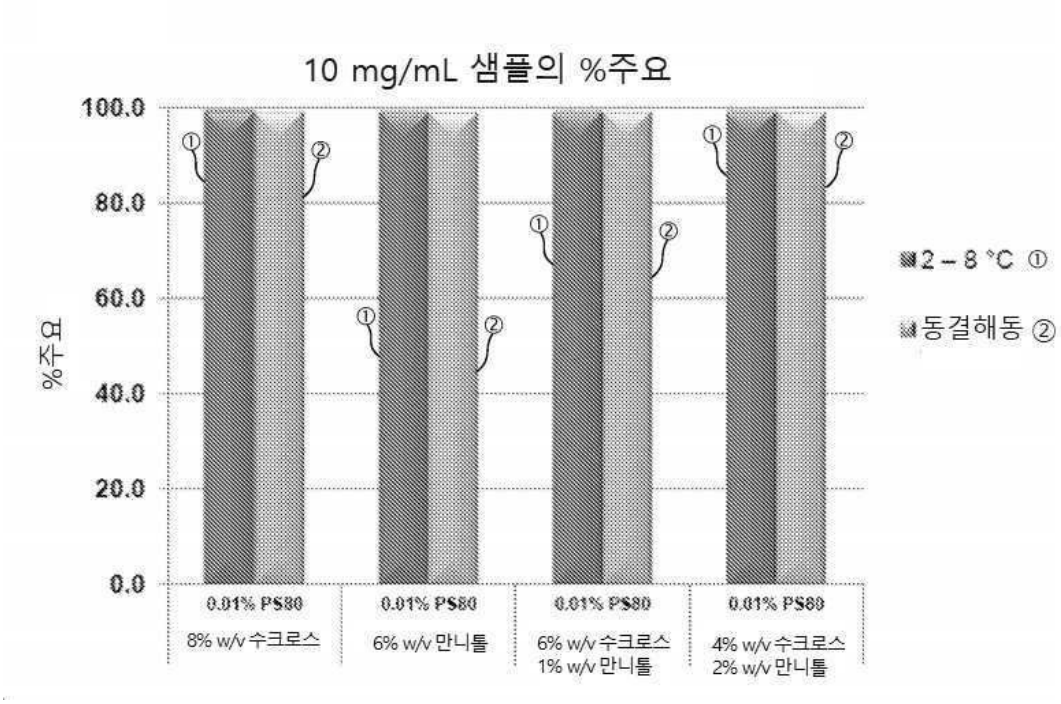
도면49b


10 mg/mL 샘플의 %주요
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
%주요
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

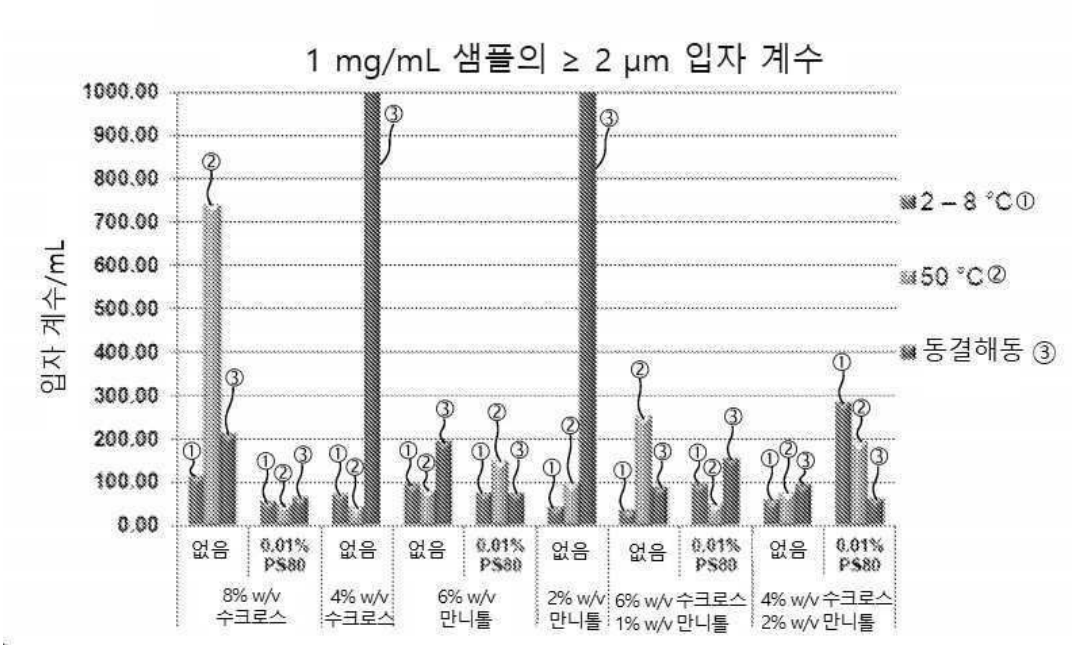
도면49c


1 mg/mL 샘플의 %주요
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
%주요
2 – 8 °C ①
동결해동 ②
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

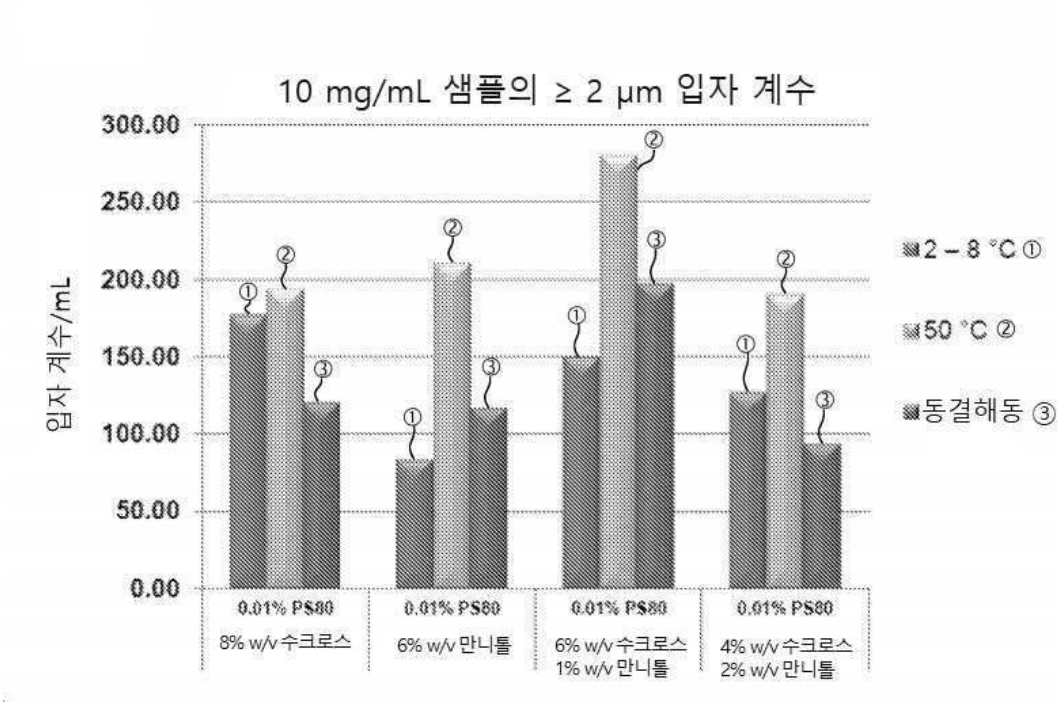
도면49d


10 mg/mL 샘플의 %주요
%주요
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
2 – 8 °C ①
동결해동 ②
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

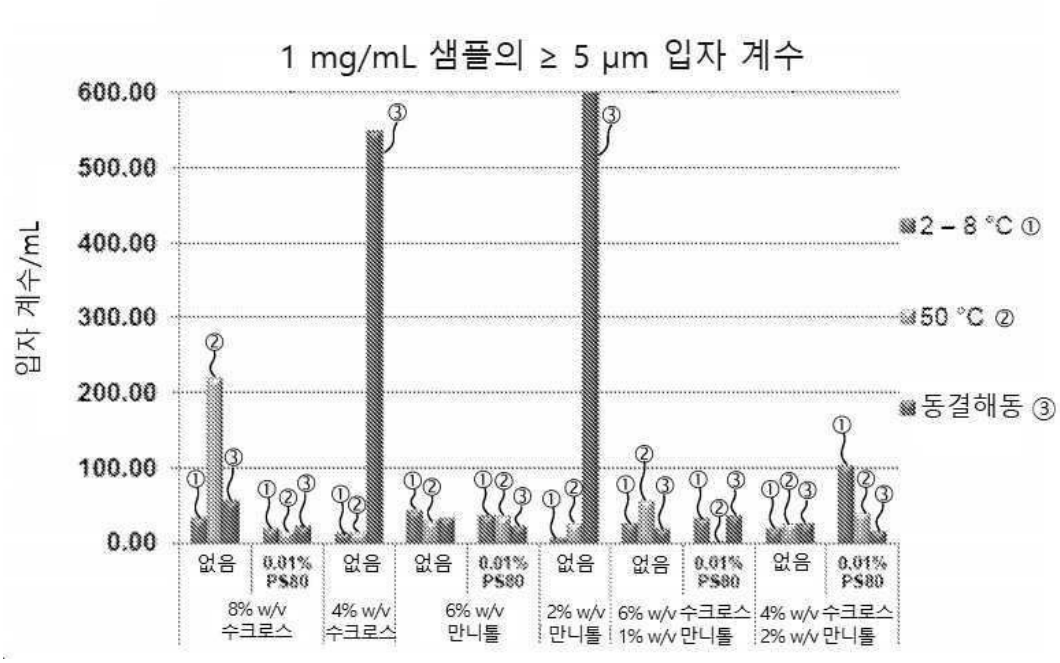
도면50a


1 mg/mL 샘플의 ≥ 2 μm 입자 계수
입자 계수/mL
1000.00
900.00
800.00
700.00
600.00
500.00
400.00
300.00
200.00
100.00
0.00
2 – 8 °C①
50 °C②
동결해동 ③
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

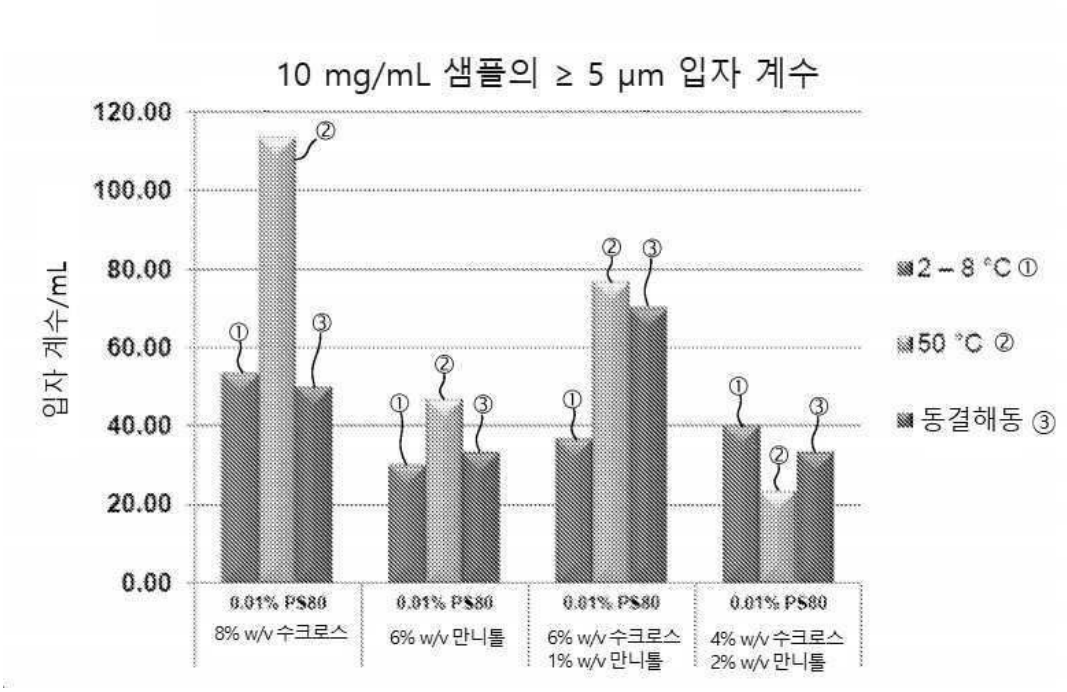
도면50b


10 mg/mL 샘플의 ≥ 2 μm 입자 계수
입자 계수/mL
300.00
250.00
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

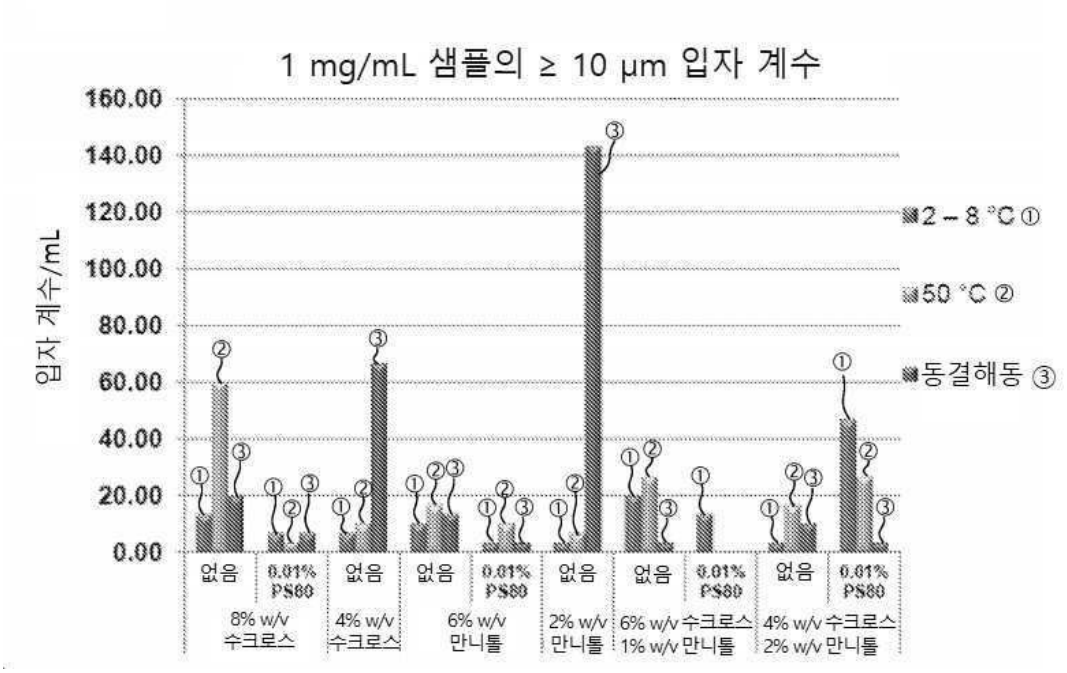
도면50c


1 mg/mL 샘플의 ≥ 5 μm 입자 계수
입자 계수/mL
600.00
500.00
400.00
300.00
200.00
100.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스 1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스 2% w/v 만니톨

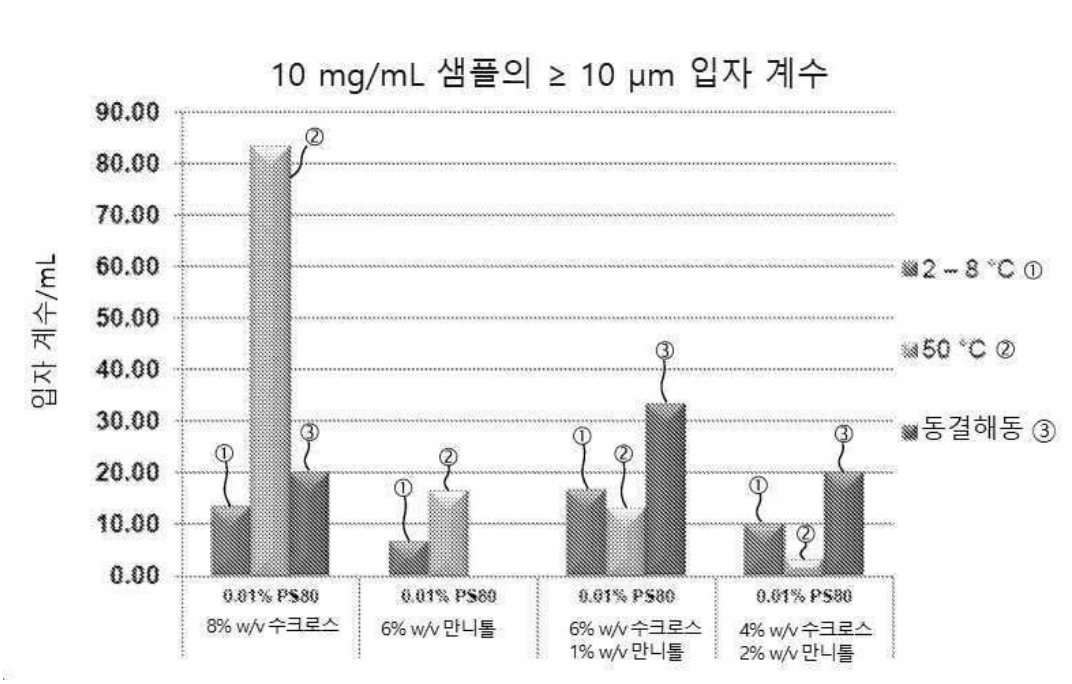
도면50d


10 mg/mL 샘플의 ≥ 5 μm 입자 계수
입자 계수/mL
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

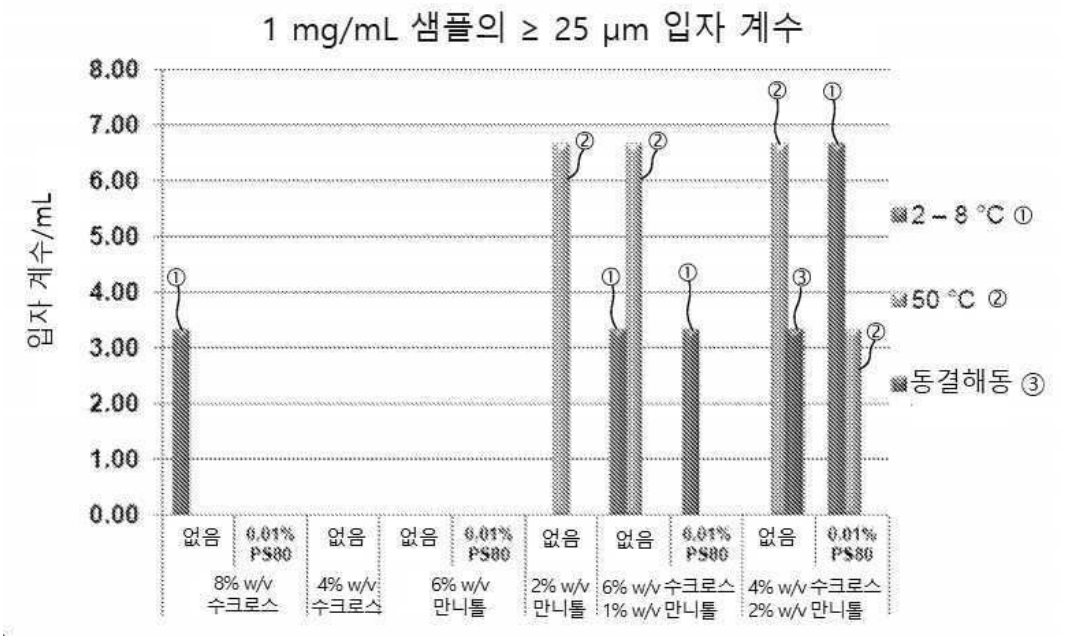
도면50e


1 mg/mL 샘플의 ≥ 10 μm 입자 계수
입자 계수/mL
160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
없음
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

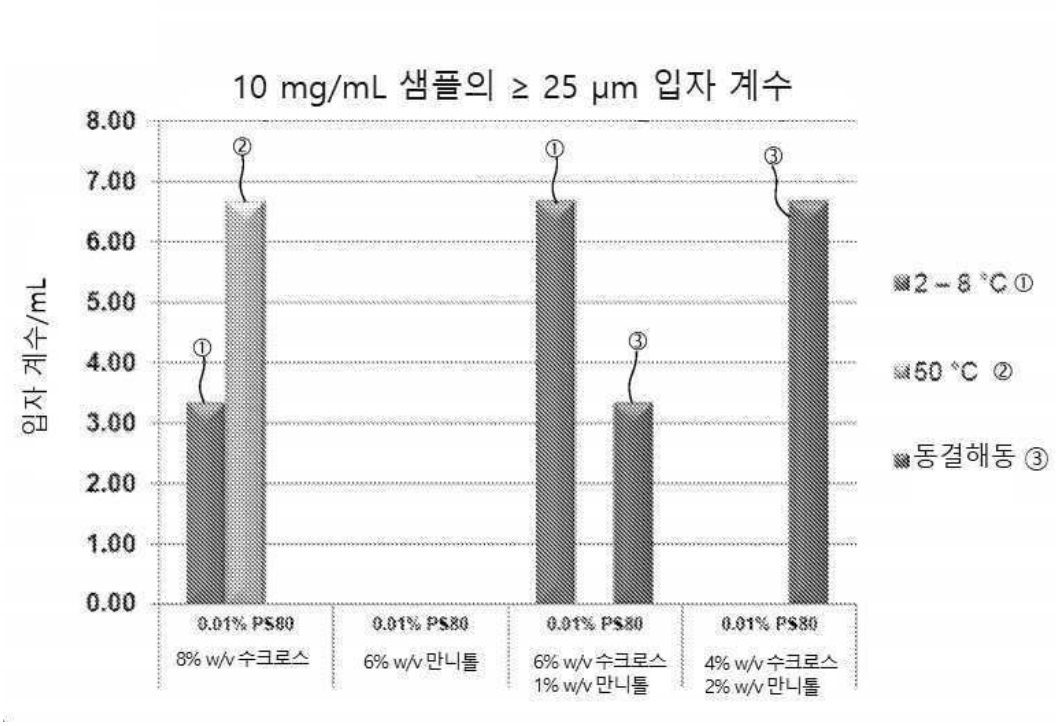
도면50f


10 mg/mL 샘플의 ≥ 10 μm 입자 계수
입자 계수/mL
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
0.01% PS80
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨

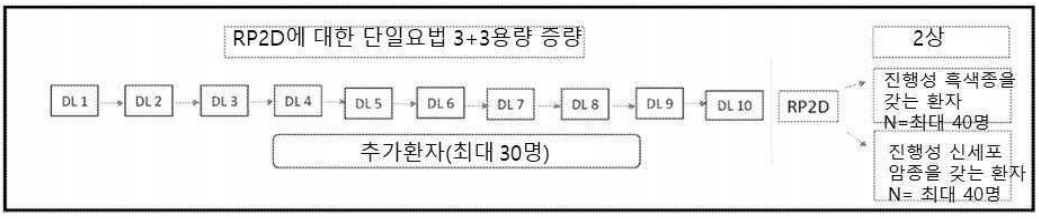
도면50g


1 mg/mL 샘플의 ≥ 25 μm 입자 계수
입자 계수/mL
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
2 – 8 °C ①
50 °C ②
동결해동 ③
없음
0.01% PS80
8% w/v 수크로스
없음
4% w/v 수크로스
없음
0.01% PS80
6% w/v 만니톨
없음
2% w/v 만니톨
없음
6% w/v 수크로스
1% w/v 만니톨
0.01% PS80
없음
4% w/v 수크로스
2% w/v 만니톨
0.01% PS80

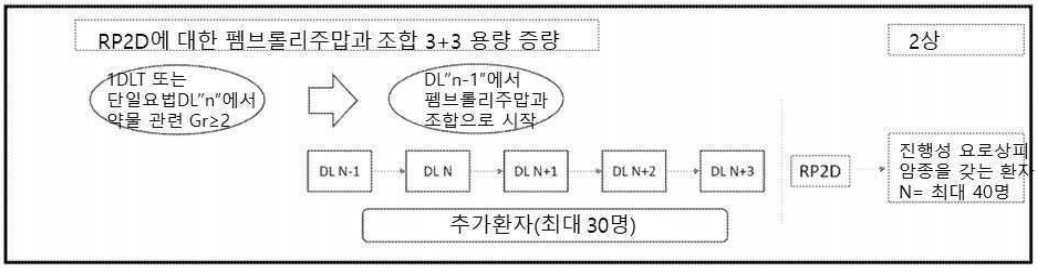
도면50h



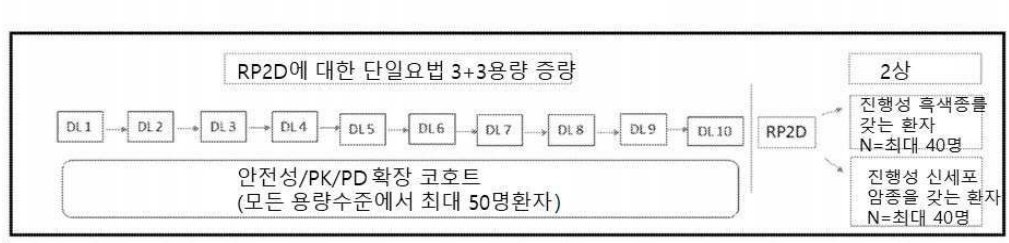

도면51a



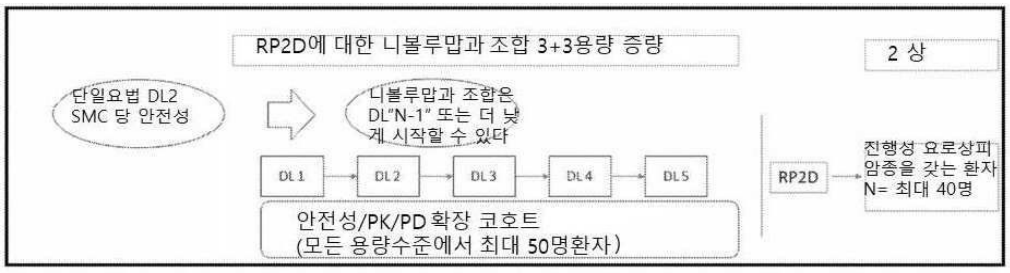

도면51b



도면52a




도면52b




## 서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

<120> FORMULATION, DOSAGE REGIMEN, AND MANUFACTURING PROCESS FOR HETERODIMERIC FC-FUSED PROTEINS

<130> 3338.259PC03

<150> US 63/013,834

<151> 2020-04-22

<150> US 63/033,161

<151> 2020-06-01

<160> 299

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Leu or Glu

<400> 1

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

1 5 10 15

Glu Phe Xaa Gly Gly

20

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Phe Leu Gly Gly

20

<210

> 3

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Leu Gly Gly

35

<210> 4

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 4

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

1 5 10 15

Glu Phe Glu Gly Gly

20

<210> 5

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 5

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Glu Gly Gly

35

<210> 6

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Leu or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Leu, Glu or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Ala or Gly

<400> 6

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

1 5 10 15

Pro Glu Xaa Xaa Gly Xaa

20

<210> 7

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 7

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

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly

20

<210> 8

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 8

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Leu Leu Gly Gly

35

<210> 9

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9

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

1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly

20

<210> 10

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 10

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Ala Ala Gly Gly

35

<210> 11

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 11

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

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala

20

<210> 12

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Ala Glu Gly Ala

35

<210> 13

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 13

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

1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

20 25

<210> 14

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 14

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

20 25 30

<210> 15

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 15

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

1 5 10 15

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

20 25

<210> 16

<211

> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 16

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
20 25 30

<210> 17

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 17

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

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

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

Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 18
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 18
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

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

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

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asn Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 19

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 19

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 20

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 20

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 21

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 21

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

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

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 22

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 22

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 23

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 23

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

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

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

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 24
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 24
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 25

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 25

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

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

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

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

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

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
            260                 265                 270
```

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

Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Gly Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 26

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 26

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 27

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 27

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

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

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

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 28

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 28

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 29

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 29

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 30
<211> 443
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 30

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 31

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 31

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

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

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 32

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 32

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

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

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

<210> 33

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 33

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320

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

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 34

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 34

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 35

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 35

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 36
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 36

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

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

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 37

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 37

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

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

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 38

<211> 427

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 38

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

355 360 365

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

370 375 380

Phe Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

385 390 395 400

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

<210> 39
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 39
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

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

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

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 40

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 40

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr

195 200 205

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

245 250 255

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

260 265 270

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

275 280 285

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

290 295 300

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

<210> 41

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 41

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

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

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

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

275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 42

<211> 437

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 42

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg

195 200 205

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

210 215 220

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

225 230 235 240

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

245 250 255

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Gly
435

<210> 43
<211> 537
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 43
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

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

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 44

<211> 428

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 44

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
195 200 205

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
210 215 220

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
225 230 235 240

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

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
260 265 270

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

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

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
305 310 315 320

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys
325 330 335

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
340 345 350

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
355 360 365

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly
370 375 380

Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
385 390 395 400

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
405 410 415

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

420 425

<210> 45

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 45

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

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

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 46
<211> 433
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 46
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

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

85 90 95

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

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

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

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

340 345 350

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

355 360 365

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gly

<210> 47

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 47

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 48
<211> 438
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 48
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

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

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

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

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

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys

340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

370 375 380

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

385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435

<210> 49

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 49

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 50

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 50

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

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

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

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

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

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

530 535

<210> 51

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 51

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

<210> 52

<211> 433

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 52

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

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

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

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

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gly

<210> 53

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 53

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

325 330 335

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

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

450 455 460
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
465 470 475 480
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
485 490 495
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
500 505 510
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

515 520 525
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
530 535 540

<210> 54
<211> 433
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 54

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

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

195 200 205

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

275 280 285

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

290 295 300

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gly

<210> 55

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 55

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 56

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 56

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

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

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

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

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

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 57
<211> 537
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 57
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

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

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

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

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

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 58

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 58

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

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

<210> 59
<211> 537

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 59
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

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

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

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 60

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 60

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

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

260 265 270

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

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

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

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

325 330 335

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

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

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

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

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

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

<210> 61

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 61

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

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

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 62

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 62

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 63

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 63

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

1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

20 25

<210> 64

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 64

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

20 25 30

<210> 65

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 65

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

1 5 10 15

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

20 25

<210> 66

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 66

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp

1 5 10 15

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

20 25 30

<210> 67

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 67

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

1 5 10 15

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala

20 25

<210> 68

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 68

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp

1 5 10 15

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala

20 25 30

<210> 69

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 69

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

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

245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 70

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 70

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asn Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

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

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

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

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 71

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 71

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

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

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

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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 72

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 72

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 73
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 73
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 74

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 74

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

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

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

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

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

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 75

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 75

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

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

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

290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 76

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 76

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

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

<210> 77
<211> 536
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 77
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

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

```
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
            100                 105                 110

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

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

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
                245                 250                 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
            260                 265                 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
        275                 280                 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
    290                 295                 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305                 310                 315                 320
Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 78

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 78

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 79

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 79

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

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

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
        195                 200                 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
    210                 215                 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225                 230                 235                 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
```

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 80

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 80

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 81

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 81

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 82
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 82
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45
His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

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

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

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

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

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 83

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 83

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 84
<211> 443
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 84

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

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

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 85

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 85

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 86

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 86

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 87

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 87

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 88
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 88
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

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

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

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

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 89

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 89

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535
<210> 90

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 90

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

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

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 91

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 91

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

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

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 92
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 92
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

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

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

<210> 93
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 93
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

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

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 94
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 94
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 95

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 95

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Gly Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 96

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 96

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 97

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 97

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

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

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 98
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 98
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

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

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 99

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 99

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

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

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

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

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
    290                 295                 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305                 310                 315                 320
Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 100

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 100

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

```
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
            20                  25                  30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
        35                  40                  45

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

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

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

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
```

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 101

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 101

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

```
            20                  25                  30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

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

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

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

225                 230                 235                 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
                245                 250                 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
            260                 265                 270
```

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

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

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 102

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 102

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

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

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

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

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

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

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 103

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 103

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

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

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
                245                 250                 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
            260                 265                 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
        275                 280                 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
    290                 295                 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305                 310                 315                 320
Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            420                 425                 430
```

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 104
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 104
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

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

65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

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

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

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

325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 105

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 105

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

```
            100                 105                 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
        115                 120                 125

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

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

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

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 106
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 106

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 107

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 108

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

1 5 10 15

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 109

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 110

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 111

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 111

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

1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser

20

<210

> 112

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 113

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 114

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

35 40

<210> 115

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly

50

<210> 116

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 117

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 117

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 118

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 118

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

1 5 10 15

<210> 119

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Gly Gly Ser

100

<210> 120

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ser Gly Gly

100

<210> 121

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 121

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

Cys Ser

305

<210> 122

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 122

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser

195

<210> 123

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 123

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser
305

<210> 124

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 124

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser

195

<210> 125

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 125

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Arg Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser

305

<210> 126

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 126

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Val Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser

195

<210> 127

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser
305
<210> 128
<211> 197
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 128
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser
195

<210> 129

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 129

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535
<210> 130

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 130

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

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

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

210 215 220

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

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

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 131
<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 131

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 132

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 132

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 133
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 133
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

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

100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

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

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

290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 134

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 134

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

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

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440
<210> 135
<211> 536
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 135
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

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

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

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

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

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 136

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 136

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 137

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 137

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

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

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 138
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 138
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

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

85 90 95

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

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

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

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 139

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 139

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 140

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 140

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

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

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

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

225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 141

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 141

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

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

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

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

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 142

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 142

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

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

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

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

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

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 143

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 143

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

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

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

290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 144

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 144

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

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

<210> 145
<211> 536

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 145
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

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

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

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

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

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 146

<211> 427

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 146

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

355 360 365

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

370 375 380

Phe Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

385 390 395 400

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

405 410 415

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

420 425

<210> 147

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 147

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 148
<211> 432
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 148

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

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr

195 200 205

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

245 250 255

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

260 265 270

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

275 280 285

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

290 295 300

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

<210> 149

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 149

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

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

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 150
<211> 437
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 150
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

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

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

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

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
325 330 335
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Asn Met Thr Lys Asn

340 345 350

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

355 360 365

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

405 410 415

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

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Gly

435

<210> 151

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 151

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

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

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 152

<211> 428

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 152

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

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

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

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

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

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
260 265 270

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

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

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

<210> 153
<211> 537
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 153
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

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

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

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

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

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 154
<211> 433
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 154

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

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

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

165 170 175

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

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

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

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

420 425 430

Gly

<210> 155

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 155

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 156
<211> 438
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 156
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

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

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

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

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335
Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys

340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

370 375 380

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

385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435

<210> 157

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 157

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg

340 345 350

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

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

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

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

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

<210> 158

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 158

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

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

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

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser 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 Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys 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 Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr
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
530 535

<210> 159
<211> 542
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 159
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

515 520 525

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

530 535 540

<210> 160

<211> 433

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 160

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
195 200 205
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

210 215 220
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
225 230 235 240
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
245 250 255
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
260 265 270
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

275 280 285
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
290 295 300
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
305 310 315 320
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr
325 330 335
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

340 345 350
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
355 360 365
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
370 375 380
Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
385 390 395 400
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

405 410 415

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

420 425 430

Gly

<210> 161

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 161

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

325 330 335

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

340 345 350

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

355 360 365

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

370 375 380

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

385 390 395 400

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

405 410 415

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
420 425 430
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
435 440 445
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
450 455 460
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

465 470 475 480
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
485 490 495
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
500 505 510
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
515 520 525
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

530 535 540
<210> 162
<211> 433
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 162
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
195 200 205
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
210 215 220
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

225 230 235 240
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
245 250 255
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
260 265 270
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
275 280 285
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

290 295 300
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
305 310 315 320
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr

325 330 335

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

340 345 350

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

355 360 365

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

370 375 380

Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

385 390 395 400

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

405 410 415

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

420 425 430

Gly

<210> 163

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 163

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 164
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 164

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu
340 345 350
Asn Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 165

<211> 536

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 165

```
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1               5                  10                  15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
            20                  25                  30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
        35                  40                  45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
    50                  55                  60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65                  70                  75                  80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
                85                  90                  95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
            100                 105                 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
        115                 120                 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
    130                 135                 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145                 150                 155                 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
                165                 170                 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
            180                 185                 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
        195                 200                 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
    210                 215                 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225                 230                 235                 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
```

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 166
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 166

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205
Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400
Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 167

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 167

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 168
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 168
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 169

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 169

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 170
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 170

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205

Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 171

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 171

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 172

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 172

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 173
<211> 537
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 173
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 174

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 174

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
340 345 350
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 175
<211> 537

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 175
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 176

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 176

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
340 345 350
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400
Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 177
<211> 537
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 177

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 178

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 178

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 179

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 179

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 180
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 180
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

```
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
    50                  55                  60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65                  70                  75                  80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
                85                  90                  95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

            100                 105                 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
        115                 120                 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
    130                 135                 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

                165                 170                 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
            180                 185                 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        195                 200                 205
Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
    210                 215                 220
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225                 230                 235                 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
                245                 250                 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
            260                 265                 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
        275                 280                 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
```

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu

340 345 350

Asn Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 181

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 181

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445
Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535
<210> 182
<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 182

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205

Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 183

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 183

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

530 535

<210> 184

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 184

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 185

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 185

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320

Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
435 440 445

Thr Glu 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 Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
530 535

<210> 186
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 186
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Ser Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 187

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 187

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 188

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 188

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 189

<211> 540

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 189

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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 Pro Lys Ser
530 535 540

<210> 190

<

211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 190

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
340 345 350
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 191
<211> 537
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 191
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 192

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 192

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

```
            20                  25                  30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
        35                  40                  45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65                  70                  75                  80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
                85                  90                  95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
            100                 105                 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
        115                 120                 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
    130                 135                 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
                165                 170                 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        195                 200                 205
Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
    210                 215                 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
            260                 265                 270
```

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
340 345 350
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 193
<211> 537

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 193
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 194

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 194

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 195

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 195

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 196
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 196
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 197

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 197

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445

Leu Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 198

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 198

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 199

<211> 537

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 199

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 200

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 200

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
340 345 350
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 201
<211> 306
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 201

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300
Cys Ser
305

<210> 202
<211> 197
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 202
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Ser Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser
195
<210> 203
<211> 306
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 203
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser

305

<210> 204

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 204

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Cys Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser

195

<210> 205

<211> 208

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: IgG4 Fc wild-type sequence

<400> 205

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
130 135 140

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
165 170 175

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
180 185 190

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
195 200 205

<210> 206

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 206

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Val Glu Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
130 135 140

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys
165 170 175

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
180 185 190

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
195 200 205

<210> 207

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 207

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
20 25 30
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Asn Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160
Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
195 200 205
Gly

<210> 208
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 208
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
195 200 205
Gly

<210> 209
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 209
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
20 25 30
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160
Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
195 200 205
Gly

<210> 210
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 210
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
195 200 205
Gly

<210> 211
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 211
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
20 25 30
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Ala Ser Ser Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160
Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
195 200 205
Gly

<210> 212
<211> 209
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown: IgG1 Fc wild-type sequence
<400> 212
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205
Gly

<210> 213
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 213
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205
Gly

<210> 214
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 214
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205
Gly

<210> 215
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 215
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205
Gly

<210> 216
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 216
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205
Gly

<210> 217
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 217

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205
Gly

<210> 218
<211> 209
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 218

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 219

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 219

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Leu Gly

225 230

<210> 220

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
225 230

<210> 221
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 221
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Asn Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser
180 185 190
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
225 230

<210> 222
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 222

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Glu
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
225 230
<210> 223
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 223
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser
180 185 190
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
225 230
<210> 224
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 224
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Glu

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Leu Gly

225 230

<210> 225

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 225

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser
180 185 190
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
225 230

<210> 226

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 226

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Glu
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
225 230

<210> 227
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 227
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110
Ala Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
225 230
<210> 228
<211> 231
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 228
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 229

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 229

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 230

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 230

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 231

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 231

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 232
<211> 231
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 232

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 233

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 233

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 234

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 234

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 235

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 235

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 236

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 236

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 237

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Leu or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Leu, Glu or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ala or Gly

<400> 237

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Xaa Xaa Gly Xaa

20

<210> 238

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 238

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly

20

<210> 239

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 239

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gly Gly

20

<210> 240

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 240

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Ala Glu Gly Ala

20

<210> 241

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 241

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro

1 5 10 15

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Leu Leu Gly Gly

35

<210> 242

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 242

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

20 25

<210> 243

<211> 31

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 243

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys

1 5 10 15

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

20 25 30

<210> 244

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 244

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro

1 5 10 15

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Ala Ala Gly Gly

35

<210> 245

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 245

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

20 25

<210> 246

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 246

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys

1 5 10 15

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

20 25 30

<210> 247

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 247

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro

1 5 10 15

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Ala Glu Gly Ala

35

<210> 248

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 248

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala

20 25

<210> 249

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 249

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys

1 5 10 15

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala

20 25 30

<210> 250

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 250

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 251

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 251

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 252

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 252

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 253

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 253

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 254
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 254
Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125
Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser

180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230
<210> 255
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 255
Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230
<210> 256
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 256

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 257

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 257

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15

Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 258

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 258

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15

Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230
<210> 259
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 259
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 260

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 260

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320

Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 261

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 261

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 262
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 262
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320

Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 263

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 263

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 264
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 264

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 265

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 265

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445
Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 266
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 266

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 267

<211> 541

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 267

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

340 345 350

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

355 360 365

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

405 410 415

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
485 490 495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
500 505 510

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
515 520 525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
530 535 540

<210> 268
<211> 541
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 268

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
305 310 315 320
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
325 330 335

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
340 345 350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
355 360 365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
385 390 395 400

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
405 410 415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
420 425 430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
435 440 445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
465 470 475 480
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
485 490 495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
500 505 510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
530 535 540

<210> 269
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 269
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445
Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 270

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 270

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320

Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 271
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 271
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 272

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 272

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Ser Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300
Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445
Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 273

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 273

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 274
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 274
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320

Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 275

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 275

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445
Thr Glu 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 Trp 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
530 535

<210> 276
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 276
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 277

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 277

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445
Thr Glu 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 Trp 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
530 535
<210> 278
<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 278

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

305 310 315 320

Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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
530 535
<210> 279
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 279
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

```
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
    130                 135                 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145                 150                 155                 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
                165                 170                 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
            180                 185                 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
        195                 200                 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
    210                 215                 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225                 230                 235                 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
                245                 250                 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
            260                 265                 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
        275                 280                 285
Gln Asp Arg Cys Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
    290                 295                 300
Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305                 310                 315                 320
Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 280

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Leu or Glu

<400> 280

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Xaa Gly Gly

<210> 281

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Leu or Glu

<400> 281

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Xaa

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 282

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 282

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 283

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 283

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 284

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 284

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Glu Gly Gly

<210> 285

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 285

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 286

<211> 544

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 286

Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys

85 90 95

Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser

100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys

115 120 125

Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr

130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro

165 170 175

Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln

180 185 190

Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile

195 200 205

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn

210 215 220

Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro

225 230 235 240

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys

245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe

260 265 270

Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val

275 280 285

Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp
290 295 300
Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
305 310 315 320

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
325 330 335
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
340 345 350
Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
355 360 365
Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
370 375 380

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
385 390 395 400
Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
405 410 415
Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg
420 425 430
Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
435 440 445

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Glu Lys Gln Val Thr Leu Thr
450 455 460
Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
465 470 475 480
Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
485 490 495
Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Trp Leu Arg Val Glu Lys
500 505 510

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
515 520 525
Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly

530 535 540

<210> 287

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 287

Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg
1 5 10 15

Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys
20 25 30

Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile
35 40 45

Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu
50 55 60

His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr
65 70 75 80

Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu
85 90 95

Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe
100 105 110

Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile
115 120 125

Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu
130 135 140

Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala
145 150 155 160

Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe
165 170 175

Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser
180 185 190

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

195 200 205

Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala
210 215 220
Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile
225 230 235 240
Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val
245 250 255
Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
260 265 270

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp
275 280 285
Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln
290 295 300
Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp
305 310 315 320
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val
325 330 335

Arg Ala Pro Arg Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr
340 345 350
Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu
355 360 365
Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr
370 375 380
Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Tyr Thr Met Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr
405 410 415
Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys
420 425 430
Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435

<210> 288

<211> 544

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 288

Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys

85 90 95

Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser

100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys

115 120 125

Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr

130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro

165 170 175

Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln

180 185 190

Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile

195 200 205

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn

210 215 220

Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro

225 230 235 240

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys

245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe

260 265 270

Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val

275 280 285

Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp

290 295 300

Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys

305 310 315 320

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro

325 330 335

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser

340 345 350

Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp

355 360 365

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr

370 375 380

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val

385 390 395 400

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu

405 410 415

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg

420 425 430

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val

435 440 445

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Glu Lys Gln Val Thr Leu Thr

450 455 460

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr

465 470 475 480

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu

485 490 495

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Trp Leu Arg Val Glu Lys

500 505 510

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu

515 520 525

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly

530 535 540

<210> 289

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 289

Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg

1 5 10 15

Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys

20 25 30

Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile

35 40 45

Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu

50 55 60

His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr

65 70 75 80

Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu

85 90 95

Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe

100 105 110

Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile

115 120 125

Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu

130 135 140

Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala

145 150 155 160

Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe

165 170 175

Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser

180 185 190

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

195 200 205

Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala

210 215 220

Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile

225 230 235 240

Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val

245 250 255

Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val

260 265 270

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp

275 280 285

Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln

290 295 300

Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp

305 310 315 320

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val

325 330 335

Arg Ala Pro Arg Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr

340 345 350

Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu
355 360 365

Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr
370 375 380

Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Tyr Thr Met Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr

405 410 415

Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys
420 425 430

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435

<210> 290
<211> 536
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 290

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320
Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

435 440 445

Thr Glu 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 Trp 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

530 535

<210> 291

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 291

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 292

<211> 558

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 292

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val

20 25 30

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu
35 40 45
Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln
50 55 60
Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys
65 70 75 80
Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val
85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp
100 105 110
Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe
115 120 125
Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
130 135 140
Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser
165 170 175
Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu
180 185 190
Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
195 200 205
Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr
210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn
225 230 235 240
Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp
245 250 255
Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr
260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg
275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala
290 295 300
Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
305 310 315 320
Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
325 330 335
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
340 345 350

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
355 360 365
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
370 375 380
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
385 390 395 400
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
405 410 415

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
420 425 430
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
435 440 445
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
450 455 460
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
465 470 475 480

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
485 490 495
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
500 505 510
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

515 520 525

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

530 535 540

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

545 550 555

<210> 293

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 293

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro

20 25 30

Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val

35 40 45

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys

50 55 60

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser

65 70 75 80

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys

85 90 95

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

100 105 110

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr

115 120 125

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

130 135 140

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu

145 150 155 160

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
165 170 175
Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys
180 185 190
Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr
195 200 205
Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
225 230 235 240
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
245 250 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr
355 360 365
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

405 410 415

Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460
Gly
465

<210> 294
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(40)
<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Ser" repeating units
<400> 294
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
20 25 30
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
35 40

<210> 295
<211> 60
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(60)
<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly Ser" repeating units

<400> 295

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

50 55 60

<210> 296

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(80)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly Gly Ser" repeating units

<400> 296

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

<210> 297

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(80)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly Ser Gly" repeating units

<400> 297

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
35 40 45

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
65 70 75 80

<210> 298

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(100)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly Ser Gly Gly" repeating units

<400> 298

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

85 90 95

Gly Ser Gly Gly

100

<210> 299

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(100)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly Gly Gly Ser" repeating units

<400> 299

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser

100