



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0158057
(43) 공개일자 2023년11월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7035228
(22) 출원일자(국제) 2022년03월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/020714
(87) 국제공개번호 WO 2022/197900
국제공개일자 2022년09월22일
(30) 우선권주장
63/163,779 2021년03월19일 미국(US)

(71) 출원인
머크 샤프 앤드 돔 엘엘씨
미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴
126
(72) 발명자
브랜디쉬, 필립, 이.
미국 02492 메사추세츠 니덤 플레즌트 스트리트
44
첸, 메이
미국 19454-2505 펜실베이니아 노스 웨일즈 노스 섬
니타운 파이크 351
(74) 대리인
장덕순, 이상남

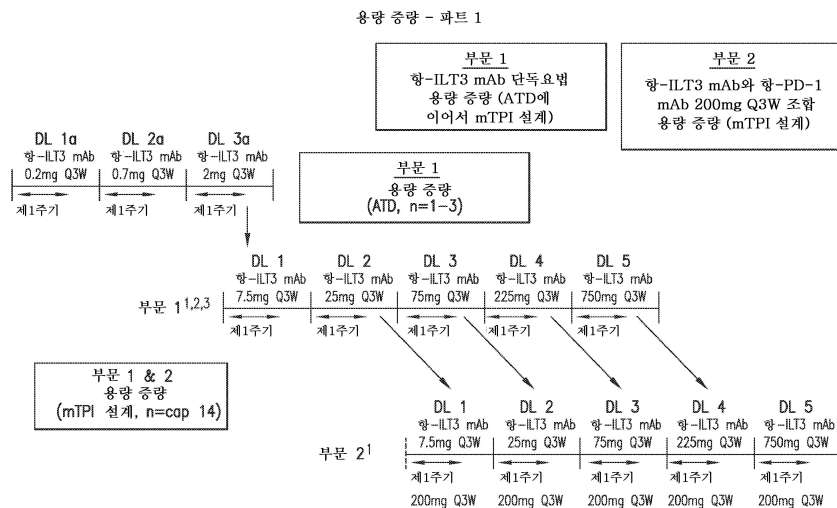
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 항-ILT3 항체를 사용하여 암을 치료하는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 전이성 삼중 음성 유방암, 교모세포종, 전이성 췌장관 선암종, 전이성 연부 조직 육종 또는 전이성 비-편평 비소세포 폐 암종을 갖는 것으로 확인된 환자에서 고형 종양을 치료하는 방법으로서, 환자에게 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 항-PD1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 3주마다 (Q3W) 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/55 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)

(72) 발명자

로보다, 안드레이

미국 02115-5727 메사추세츠 보스턴 애비뉴 루이스
파스퇴르 33

네보진, 마이클

미국 19486 펜실베이니아 웨스트 포인트 섬니타운 파
이크 770

우, 카이

미국 19106 펜실베이니아 필라델피아 노스 8쓰 스트
리트 201 유닛 811

장, 다평

미국 98033 워싱턴 컬클랜드 노스이스트 141 스트
리트 9500

장-후버, 지에

미국 02115-5727 메사추세츠 보스턴 애비뉴 루이스
파스퇴르 33

명세서

청구범위

청구항 1

0.02 mg 내지 2250 mg의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 2

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1항의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 대상체에게 치료 유효 용량의 항-PD1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 제약 조성물과 연속으로 또는 동시에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 암이 전이성 삼중 음성 유방암 (mTNBC)인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

- a) ≥ 1 의 CPS 점수를 갖는 것으로 확인된 종양인, PD-L1 풍부화된 종양을 갖고;
- b) mTNBC에 대한 선행 전신 요법을 받지 않은 것으로 확인되는 것인 방법.

청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 암이 재발성 수술불가능 다형성 교모세포종 (GBM)인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

- a) 조직학적으로 확인된 GBM 진단을 갖고;
- b) 수술 및 화학요법 동반 또는 비동반 방사선 요법을 포함한, GBM에 대한 표준 1차 치료를 받았고, 자기 공명 영상화 (MRI)에 의한 질환 재발 또는 종양 진행의 증거를 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.

청구항 8

제2항 또는 제3항에 있어서, 암이 전이성 췌장관 선암종 (mPDAC)인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

- a) 조직학적으로 확인된 mPDAC 진단을 갖고;
- b) mPDAC에 대한 선행 전신 요법을 받지 않은 것으로 확인되는 것인 방법.

청구항 10

제2항 또는 제3항에 있어서, 암이 전이성 연부 조직 육종 (mSTS)인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

- a) 조직학적으로 확인된 국부 진행성 또는 전이성 mSTS 진단을 갖고;
- b) 진행성 mSTS에 대한 1차의 선행 전신 치료를 받은 후에 진행된 것으로 확인되는 것인 방법.

청구항 12

제2항 또는 제3항에 있어서, 암이 전이성 비-편평 비소세포 폐 암종 (mNSCLC)인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

- a) 조직학적으로 확인된 IV기 또는 재발성 수술불가능 비-편평 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 진단을 갖고;
- b) 표피 성장 인자 수용체 (EGFR), 역형성 림프종 키나제 (ALK) 또는 c-ros 종양유전자 1 (ROS1) 지정 요법이 1차 요법으로서 지시되지 않고;
- c) 전이성 NSCLC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않은 것으로 확인되는 것인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

- a) 조직학적으로 확인된 IV기 또는 재발성 수술불가능 비-편평 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 진단을 갖고;
- b) 승인된 표적화 요법에 적격이 아니고;
- c) 단독요법으로서 또는 다른 체크포인트 억제제 또는 다른 요법과 조합되어 투여된 항-PD-(L)1 모노클로날 항체 (mAb)를 사용한 치료 시에 진행되었고;
- d) 백금 이중 화학요법 동안/후에 진행성 질환 (PD)을 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

- a) 조직학적으로 확인된 IV기 또는 재발성 수술불가능 비-편평 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 진단을 갖고;
- b) 표피 성장 인자 수용체 (EGFR), 역형성 림프종 키나제 (ALK) 또는 c-ros 종양유전자 1 (ROS1) 지정 요법이 1차 요법으로서 지시되지 않고;
- c) 전이성 NSCLC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았고;
- d) ≥ 1 의 CPS 점수를 갖는 것으로 확인된 종양인, PD-L1 풍부화된 종양을 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.

청구항 16

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항-ILT3 항원-결합 단백질 또는 항원-결합 단편이 항-ILT3 항체 또는 항원-결합 단편인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 인간 이뮤노글로불린-유사 전사체 3 (ILT3)에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이

서열식별번호: 20, 47, 55, 63, 71, 79, 87, 95 및 103으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖거나 또는 서열식별번호: 20, 47, 55, 63, 71, 79, 87, 95 및 103으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 3, 2 또는 1개의 차이를 갖는 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 3을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH)을 갖는 중쇄 (HC)

를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 항-ILT3 항체 또는 항원 결합 단편이

(a) 서열식별번호: 15, 45, 53, 61, 69, 77, 85, 93 또는 101에 제시된 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1; 서열식별번호: 16, 46, 54, 62, 69, 78, 86, 94 또는 102에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2; 및 서열식별번호: 21, 47, 55, 63, 71, 79, 87, 95 또는 103에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH)을 갖는 중쇄 (HC); 및 HC-CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 것인 그의 변이체; 및

(b) 서열식별번호: 25, 48, 56, 64, 72, 80, 88, 96 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1; 서열식별번호: 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2; 및 서열식별번호: 42, 50, 58, 66, 74, 82, 90, 98 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 갖는 경쇄 (LC); 및 LC-CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 것인 그의 변이체

를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

(a) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고;

(b) LC-CDR1이 서열식별번호: 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인

방법 또는 제약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

(a) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고;

(b) LC-CDR1이 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인

방법 또는 제약 조성물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, VH가 인간 VH1, VH2, VH3, VH4, VH5 및 VH6, 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 프레임워크를 포함하고; VL이 인간 VK1, VK2, VK3, VK4, VK5, VK6, VL1, VL2, VL3, VL4, VL5, VL6, VL7, VL8, VL9 및 VL10, 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 프레임워크를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 HC 불변 도메인을 갖는 HC, 또는 천연 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 그의 변이체를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 항체가 인간 카파 또는 람다 LC 불변 도메인을 갖는 LC, 또는 천연 인간 카파 또는 람다 경쇄 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 항체가

(i) 인간 VH1, VH2, VH3, VH4, VH5 및 VH6으로부터 선택된 프레임워크를 갖는 VH, 및 인간 IgG1 또는 IgG4 HC 불변 도메인, 또는 천연 IgG1 또는 IgG4 이소형 HC 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체; 및

(ii) 인간 VK1, VK2, VK3, VK4, VK5, VK6, VL1, VL2, VL3, VL4, VL5, VL6, VL7, VL8, VL9 및 VL10으로부터 선택된 프레임워크를 갖는 VL, 및 인간 카파 또는 람다 LC 불변 도메인, 또는 천연 인간 카파 또는 람다 LC 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체

를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 26

제22항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 각각 서열식별번호: 13 및 서열식별번호: 14; 각각 서열식별번호: 43 및 서열식별번호: 44; 각각 서열식별번호: 51 및 서열식별번호: 52; 각각 서열식별번호: 59 및 서열식별번호: 60; 각각 서열식별번호: 67 및 서열식별번호: 68; 각각 서열식별번호: 75 및 서열식별번호: 76; 각각 서열식별번호: 83 및 서열식별번호: 84; 각각 서열식별번호: 91 및 서열식별번호: 92; 또는 각각 서열식별번호: 99 및 서열식별번호: 100에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 27

제22항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 115, 116, 117, 121, 122 또는 123에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열식별번호: 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138 또는 139에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 116에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열식별번호: 138에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 7, 8, 9, 10 또는 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC) 불변 도메인을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 30

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC) 불변 도메인을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 31

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 140, 141, 142, 146, 147, 148, 165, 166, 167, 168, 172, 173, 174, 175, 176, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 189, 190 또는 191의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC)를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,

157, 158, 159, 160, 161, 162, 163 또는 164에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC)를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 33

제25항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 141에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC) 및 서열식별번호: 163에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC), 및 HC에 C-말단 리신 잔기 또는 C-말단 글리신-리신이 결합된 것인 그의 변이체를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 34

제2항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이

(a) 서열식별번호: 224, 225 및 226에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 및 서열식별번호: 227, 228 및 229에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는

(b) 서열식별번호: 230, 231 및 232에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 233, 234 및 235에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR

을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이

(a) 서열식별번호: 236에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 236의 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

(b) (i) 서열식별번호: 237에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 237의 변이체,

(ii) 서열식별번호: 238에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 238의 변이체, 또는

(iii) 서열식별번호: 239에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 239의 변이체를 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 것인 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이 서열식별번호: 236에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 237에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이

(a) 서열식별번호: 28에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 240의 변이체를 포함하는 중쇄, 및

(b) 서열식별번호: 241에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 서열식별번호: 241의 변이체, 서열식별번호: 242, 서열식별번호: 242의 변이체, 서열식별번호: 243 또는 서열식별번호: 243의 변이체를 포함하는 경쇄

를 포함하는 모노클로날 항체인 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이 서열식별번호: 240에 제시된

바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 241에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 항-PD1 항체 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서

HC-CDR1이 서열식별번호: 249에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR2가 서열식별번호: 250에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR3이 서열식별번호: 251에 제시된 아미노산 서열을 포함하고;

LC-CDR1이 서열식별번호: 244에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR2가 서열식별번호: 245에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR3이 서열식별번호: 246에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 항-PD1 항체 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 252에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 247에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 것인 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이 서열식별번호: 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 248에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체인 방법.

청구항 43

제2항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질의 치료 유효량이 약 7.5 mg 내지 약 2250 mg이고, 항-PD1 항원 결합 단백질의 치료 유효량이 약 200 mg인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 44

제2항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질의 치료 유효량이 약 750 mg이고, 항-PD1 항원 결합 단백질의 치료 유효량이 약 200 mg인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 45

제2항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편 및 항-ILT3 항체 또는 항원 결합 단편이 21일 주기로 3주마다 (Q3W) 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제4항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 타산을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 타산이 파클리탁셀인 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 파클리탁셀을 28일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 각각의 투여 일에 투여되는 파클리탁셀의 양이 약 90 mg/m^2 인 방법.

청구항 50

제6항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, nab-파클리탁셀 및 겐시타빈을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 28일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 nab-파클리탁셀을 약 125 mg/m^2 의 양으로 IV 주입을 통해 투여하고 겐시타빈을 약 1000 mg/m^2 의 양으로 IV 주입을 통해 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52

제8항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 페메트렉세드를 약 500 mg/m^2 의 양으로 3주마다 (Q3W) IV 주입을 통해 투여하고;
- b) 카르보플라틴을 목적하는 곡선하 면적 (AUC) 용량으로 4회 투여 (최대 약 3개월) 동안 Q3W IV 주입을 통해 투여하며;
- c) 페메트렉세드는 약 500 mg/m^2 의 양으로 4회 투여 (최대 약 3개월) 동안 Q3W IV 주입을 통해 투여한 다음, 유지 요법으로서 페메트렉세드를 약 500 mg/m^2 의 양으로 IV 주입을 통해 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 53

제2항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 항-ILT3 항체 또는 항원-결합 단편이 정맥내 투여에 의해 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 54

제2항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이 정맥내 또는 피하 투여에 의해 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 55

제2항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 7.5 mg; 25 mg; 75 mg; 225 mg; 750 mg; 및 2250 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 양의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 7.5 mg인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 57

제55항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 25 mg인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 58

제55항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 75 mg인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 59

제55항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 225 mg인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 60

제55항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 750 mg인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 61

제55항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 2250 mg인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 62

제2항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서

(a) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR1이 서열식별번호: 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖거나;

(c) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 19에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖거나;

(d) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖거나;

(e) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인

방법 또는 제약 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR1이 서열식별번호: 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 64

제62항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 65

제62항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 19에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 66

제62항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-

CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 67

제62항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 68

제2항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이

- (a) 서열식별번호: 140의 중쇄 및 서열식별번호: 149의 경쇄;
- (b) 서열식별번호: 146의 중쇄 및 서열식별번호: 151의 경쇄;
- (c) 서열식별번호: 141의 중쇄 및 서열식별번호: 150의 경쇄;
- (d) 서열식별번호: 141의 중쇄 및 서열식별번호: 163의 경쇄;
- (e) 서열식별번호: 144의 중쇄 및 서열식별번호: 150의 경쇄

를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 69

제68항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 140의 중쇄 및 서열식별번호: 149의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 70

제68항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 146의 중쇄 및 서열식별번호: 151의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 71

제68항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 141의 중쇄 및 서열식별번호: 150의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 72

제68항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 141의 중쇄 및 서열식별번호: 163의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 73

제68항에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 144의 중쇄 및 서열식별번호: 150의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 74

제2항 내지 제73항 중 어느 한 항의 방법에 사용하기 위한 0.02 mg 내지 2250 mg의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 75

제2항 내지 제73항 중 어느 한 항의 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 0.02 mg 내지 2250 mg의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

[0002] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2022년 3월 11일에 생성된 상기 ASCII 카피는 파일명이 25212-WO-PCT_SL.txt이고 크기가 410,136 바이트이다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 대상체에게 항-ILT3 항원 결합 단백질, 예컨대 항체 또는 항원 결합 단편을 단독으로 또는 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] PD-1 축을 표적화하는 면역 체크포인트 요법은 다수의 인간 암에서의 임상 반응에 있어서 획기적인 개선을 가져왔다 (Brahmer et al., N Engl J Med 2012, 366: 2455-65; Garon et al. N Engl J Med 2015, 372: 2018-28; Hamid et al., N Engl J Med 2013, 369: 134-44; Robert et al., Lancet 2014, 384: 1109-17; Robert et al., N Engl J Med 2015, 372: 2521-32; Robert et al., N Engl J Med 2015, 372: 320-30; Topalian et al., N Engl J Med 2012, 366: 2443-54; Topalian et al., J Clin Oncol 2014, 32: 1020-30; Wolchok et al., N Engl J Med 2013, 369: 122-33). PD-1 축을 표적화하는 면역 요법은 PD-1 수용체에 대해 지시된 모노클로날 항체 (키트루다(KEYTRUDA) (렘브롤리주맵), 머크 앤드 캄파니, 인크.(Merck and Co., Inc.), 미국 뉴저지주 케닐워스 및 오피디보(OPDIVO) (니볼루맵), 브리스톨-마이어스 스킵 캄파니(Bristol-Myers Squibb Company), 미국 뉴저지주 프린스턴) 및 PD-L1 리간드에 결합하는 것 (MPDL3280A; 테센트릭(TECENTRIQ) (아테졸리주맵), 제넨테크(Genentech), 미국 캘리포니아주 샌프란시스코; 임핀지(IMFINZI) (두르발루맵), 아스트라제네카 파마슈티칼스 엘피(AstraZeneca Pharmaceuticals LP), 텔라웨어주 윌밍톤; 바벤시오(BAVENCIO) (아벨루맵), 머크 카게아아(Merck KGaA), 독일 다름슈타트)을 포함한다. 둘 다의 치료 접근법은 수많은 암 유형에서 항종양 효과를 입증하였다.

[0006] 그러나, 특정 암 적응증은 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 사용한 치료에 대해 불응성이다. 렘브롤리주맵을 포함한 체크포인트 억제제에 대한 저항성의 분자 역학에서 골수 세포에 대한 역할이 보고되었으며, ILT3은 그러한 골수 시그너처와 강하게 연관된다. 연구는 골수 세포에 의한 종양의 침윤 및 그러한 특색과 면역억제 및 체크포인트 억제제에 대한 저항성과의 연관성을 기록하였다 (Kumar et al. The Nature of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. Trends Immunol. 2016 Mar;37(3):208-220; Solito et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. Ann N Y Acad Sci. 2014;1319:47-65; Messmer et al. Tumor-induced myeloid dysfunction and its implications for cancer immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2015;64:1-13). 이전에 치료된 전이성 방광암을 갖는 환자에서, 높은 기준선 순환 단핵구성 골수-유래 억제 세포 (MDSC) 수는 낮은 MDSC 수를 갖는 환자들과 비교하여 니볼루맵을 사용한 치료 후에 더 짧은 전체 생존과 연관되었다 (Sharma, P., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322). 추가로, 데 고예제(De Goeje) 등은 순환 MDSC 상의 ILT3 발현의 수준과 NSCLC에서의 환자 생존 사이의 역 상관관계를 관찰하였다 (de Goeje, P. L., et al.). 따라서, 면역 체크포인트 억제제를 사용한 치료에 대해 저항성인 암의 치료에서 추가의 요법에 대한 필요가 존재한다.

[0007] CD85k로 지정되고 백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 서브패밀리 B 구성원 4 (LILRB4) 및 백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 5 (LIR-5)로도 또한 공지된 이뮤노글로불린-유사 전사체 3 (ILT3)은 세포질 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프 (ITIM) 모티프를 함유하고 면역 반응의 하향-조절에 수반되는 유형 I 막 단백질이다 (Cella et al., J Exp Med. 185 (10): 1743-51 (1997); Samaridis et al., Eur J Immunol. 27 (3): 660-665 (1997). ILT3의 발현은 면역관용성 수지상 세포 상에서 상향-조절된다. 이러한 유전자는 염색체 영역 19q13.4의 유전자 클러스터에서 발견되는 백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 (LIR) 패밀리의 구성원이다. 코딩된 단백질은 2 또

는 4개의 세포의 이뮤노글로불린 도메인, 막횡단 도메인 및 2 내지 4개의 ITIM을 함유하는 LIR 수용체의 서브패밀리 B 부류에 속한다.

[0008] ILT3은 골수-유래 억제 세포 (MDSC)에 의해 발현되고, 비소세포 폐암을 갖는 환자에서의 생존과 상관관계가 있다 (Oncoimmunology, 2015;4(7):e1014242). NOD scid 감마 인간화 마우스 모델 시스템에서의 항-ILT3 항체의 무관 연구는 그 항체가 종양 부담을 감소시키고 세포 표현형을 보다 활성화된 상태로 이동시킬 수 있다는 것을 밝혀내었다 (WO2019/099597 참조).

[0009] ILT3 경로는 종양 면역 관용의 유도 및 유지를 담당하는 주요 조절 요소일 수 있다. ILT3의 억제제는 단독으로 또는 PD-1/PD-L1 축의 억제제와 조합되어 악성종양을 치료하기 위한 혁신적이고 다루기 쉬운 방법을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0010] 실시양태 1: 본 개시내용은 0.02 mg 내지 2250 mg의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0011] 실시양태 2: 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 0.02 mg 내지 2250 mg의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 치료 유효 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0012] 실시양태 3: 실시양태 2에 있어서, 대상체에게 치료 유효 용량의 항-PD1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 제약 조성물과 조합하여, 연속으로 또는 동시에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0013] 실시양태 4: 실시양태 2 또는 3에 있어서, 암이 전이성 삼중 음성 유방암 (mTNBC)인 방법.

[0014] 실시양태 5: 실시양태 4에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가 a) ≥ 1 의 CPS 점수를 갖는 것으로 확인된 종양인, PD-L1 풍부화된 종양을 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.

[0015] 실시양태 5.1: 실시양태 4에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

[0016] a) ≥ 1 의 CPS 점수를 갖는 것으로 확인된 종양인, PD-L1 풍부화된 종양을 갖고;

[0017] b) mTNBC에 대한 선행 전신 요법을 받지 않은 것으로 확인되는 것인 방법.

[0018] 실시양태 6: 실시양태 2 또는 3에 있어서, 암이 재발성 수술불가능 다형성 교모세포종 (GBM)인 방법.

[0019] 실시양태 7: 실시양태 6에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

[0020] a) 조직학적으로 확인된 GBM 진단을 갖고;

[0021] b) 수술 및 화학요법 동반 또는 비동반 방사선 요법을 포함한, GBM에 대한 표준 1차 치료를 받았고, 자기 공명 영상화 (MRI)에 의한 질환 재발 또는 진행의 증거를 갖고;

[0022] c) 선행 치료로부터 시간이 경과되었고;

[0023] d) 연구 치료 시작 전 7일 내에 카르노프스키 수행 상태 (KPS) ≥ 80 을 갖고;

[0024] e) 신경학적으로 안정하고;

[0025] f) O6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 (MGMT) 메틸화 및 이소시트레이트 데히드로게나제 (IDH)의 알려진 상태를 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.

[0026] 실시양태 7.1: 실시양태 6에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

[0027] a) 조직학적으로 확인된 GBM 진단을 갖고;

[0028] b) 수술 및 화학요법 동반 또는 비동반 방사선 요법을 포함한, GBM에 대한 표준 1차 치료를 받았고, 자기 공명 영상화 (MRI)에 의한 질환 재발 또는 진행의 증거를 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.

[0029] 실시양태 8: 실시양태 2 또는 3에 있어서, 암이 전이성 췌장관 선암종 (mPDAC)인 방법.

[0030] 실시양태 9: 실시양태 8에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가

[0031] a) 조직학적으로 확인된 mPDAC 진단을 갖고, mPDAC에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았고;

- [0032] b) 혈청 샘플에서 ≥ 3.0 g/dL의 알부민 수준을 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.
- [0033] 실시양태 9.1: 실시양태 8에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가
- [0034] a) 조직학적으로 확인된 mPDAC 진단을 갖고, mPDAC에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았고;
- [0035] b) mPDAC에 대한 선행 전신 요법을 받지 않은 것으로 확인되는 것인 방법.
- [0036] 실시양태 10: 실시양태 2 또는 3에 있어서, 암이 전이성 연부 조직 육종 (mSTS)인 방법.
- [0037] 실시양태 11: 실시양태 10에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가 진행성 mSTS에 대한 1차의 선행 전신 치료를 받은 후에 진행된 것으로 확인되는 것인 방법.
- [0038] 실시양태 11.1: 실시양태 10에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가
- [0039] a) 조직학적으로 확인된 국부 진행성 또는 전이성 mSTS 진단을 갖고;
- [0040] b) 진행성 mSTS에 대한 1차의 선행 전신 치료를 받은 후에 진행된 것으로 확인되는 것인 방법.
- [0041] 실시양태 12: 실시양태 2 또는 3에 있어서, 암이 전이성 비-편평 비소세포 폐 암종 (mNSCLC)인 방법.
- [0042] 실시양태 13: 실시양태 12에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가
- [0043] a) 조직학적으로 확인된 IV기 또는 재발성 수술불가능 비-편평 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 진단을 갖고;
- [0044] b) 표피 성장 인자 수용체 (EGFR), 역형성 림프종 키나제 (ALK) 또는 c-ros 종양유전자 1 (ROS1) 지정 요법이 1차 요법으로서 지시되지 않고;
- [0045] c) 전이성 NSCLC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않은 것으로 확인되는 것인 방법.
- [0046] 실시양태 13.1: 실시양태 12에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가
- [0047] a) 조직학적으로 확인된 IV기 또는 재발성 수술불가능 비-편평 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 진단을 갖고;
- [0048] b) 승인된 표적화 요법에 적격이 아니고;
- [0049] c) 단독요법으로서 또는 다른 체크포인트 억제제 또는 다른 요법과 조합되어 투여된 항-PD-(L)1 모노클로날 항체 (mAb)를 사용한 치료 시에 진행되었고;
- [0050] d) 백금 이중 화학요법 동안/후에 진행성 질환 (PD)을 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.
- [0051] 실시양태 13.2: 실시양태 12에 있어서, 투여 단계 전에, 대상체가
- [0052] a) 조직학적으로 확인된 IV기 또는 재발성 수술불가능 비-편평 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 진단을 갖고;
- [0053] b) 표피 성장 인자 수용체 (EGFR), 역형성 림프종 키나제 (ALK) 또는 c-ros 종양유전자 1 (ROS1) 지정 요법이 1차 요법으로서 지시되지 않고;
- [0054] c) 전이성 NSCLC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았고;
- [0055] d) ≥ 1 의 CPS 점수를 갖는 것으로 확인된 종양인, PD-L1 풍부화된 종양을 갖는 것으로 확인되는 것인 방법.
- [0056] 실시양태 14: 실시양태 2-13 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인 방법.
- [0057] 실시양태 15: 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, 항-ILT3 항원-결합 단백질 또는 항원-결합 단편이 항-ILT3 항체 또는 항원-결합 단편인 방법 또는 제약 조성물.
- [0058] 실시양태 16: 실시양태 15에 있어서, 인간 이뮤노글로불린-유사 전사체 3 (ILT3)에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이
- [0059] 서열식별번호: 20, 47, 55, 63, 71, 79, 87, 95 및 103으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖거나 또는 서열식별번호: 20, 47, 55, 63, 71, 79, 87, 95 및 103으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 3, 2 또는 1개의 차이를 갖는 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 3을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH)을 갖는 중쇄 (HC)
- [0060] 를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

- [0061] 실시양태 17: 실시양태 15에 있어서, 항-ILT3 항체 또는 항원 결합 단편이
- [0062] (a) 서열식별번호: 15, 45, 53, 61, 69, 77, 85, 93 또는 101에 제시된 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1; 서열식별번호: 16, 46, 54, 62, 69, 78, 86, 94 또는 102에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR2; 및 서열식별번호: 21, 47, 55, 63, 71, 79, 87, 95 또는 103에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR3을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH)을 갖는 중쇄 (HC); 및 HC-CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 것인 그의 변이체; 및
- [0063] (b) 서열식별번호: 25, 48, 56, 64, 72, 80, 88, 96 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1; 서열식별번호: 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR2; 및 서열식별번호: 42, 50, 58, 66, 74, 82, 90, 98 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR3을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 갖는 경쇄 (LC); 및 LC-CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 것인 그의 변이체
- [0064] 를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0065] 실시양태 18: 실시양태 17에 있어서,
- [0066] (a) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고;
- [0067] (b) LC-CDR1이 서열식별번호: 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인
- [0068] 방법 또는 제약 조성물.
- [0069] 실시양태 19: 실시양태 18에 있어서,
- [0070] (a) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고;
- [0071] (b) LC-CDR1이 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인
- [0072] 방법 또는 제약 조성물.
- [0073] 실시양태 20: 실시양태 17-19 중 어느 하나에 있어서, VH가 인간 VH1, VH2, VH3, VH4, VH5 및 VH6, 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 프레임워크를 포함하고; VL이 인간 V_K1, V_K2, V_K3, V_K4, V_K5, V_K6, V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9 및 V_L10, 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 프레임워크를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0074] 실시양태 21: 실시양태 17-20 중 어느 하나에 있어서, 항체가 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 HC 불변 도메인을 갖는 HC, 또는 천연 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 갖는 그의 변이체를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0075] 실시양태 22: 실시양태 20 또는 21에 있어서, 항체가 인간 카파 또는 람다 LC 불변 도메인을 갖는 LC, 또는 천연 인간 카파 또는 람다 경쇄 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0076] 실시양태 23: 실시양태 19에 있어서, 항체가
- [0077] (i) 인간 VH1, VH2, VH3, VH4, VH5 및 VH6으로부터 선택된 프레임워크를 갖는 VH, 및 인간 IgG1 또는 IgG4 HC 불변 도메인, 또는 천연 IgG1 또는 IgG4 이소형 HC 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체; 및
- [0078] (ii) 인간 V_K1, V_K2, V_K3, V_K4, V_K5, V_K6, V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9 및 V

λ 10으로부터 선택된 프레임워크를 갖는 VL, 및 인간 카파 또는 람다 LC 불변 도메인, 또는 천연 인간 카파 또는 람다 LC 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체

- [0079] 를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0080] 실시양태 24: 실시양태 20에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 각각 서열식별번호: 13 및 서열식별번호: 14; 각각 서열식별번호: 43 및 서열식별번호: 44; 각각 서열식별번호: 51 및 서열식별번호: 52; 각각 서열식별번호: 59 및 서열식별번호: 60; 각각 서열식별번호: 67 및 서열식별번호: 68; 각각 서열식별번호: 75 및 서열식별번호: 76; 각각 서열식별번호: 83 및 서열식별번호: 84; 각각 서열식별번호: 91 및 서열식별번호: 92; 또는 각각 서열식별번호: 99 및 서열식별번호: 100에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0081] 실시양태 25: 실시양태 20에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 115, 116, 117, 121, 122 또는 123에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열식별번호: 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138 또는 139에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0082] 실시양태 26: 실시양태 25에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 116에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열식별번호: 138에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0083] 실시양태 27: 실시양태 23-26 중 어느 하나에 있어서, 항체가 서열식별번호: 7, 8, 9, 10 또는 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC) 불변 도메인을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0084] 실시양태 28: 실시양태 23-26 중 어느 하나에 있어서, 항체가 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC) 불변 도메인을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0085] 실시양태 29: 실시양태 23-26 중 어느 하나에 있어서, 항체가 서열식별번호: 140, 141, 142, 146, 147, 148, 165, 166, 167, 168, 172, 173, 174, 175, 176, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 189, 190 또는 191의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC)를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0086] 실시양태 30: 실시양태 23-29 중 어느 하나에 있어서, 항체가 서열식별번호: 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163 또는 164에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC)를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0087] 실시양태 31: 실시양태 23에 있어서, 항체가 서열식별번호: 141에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC) 및 서열식별번호: 163에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC), 및 HC에 C-말단 리신 잔기 또는 C-말단 글리신-리신이 결여된 것인 그의 변이체를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0088] 실시양태 32: 실시양태 2-31 중 어느 하나에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편인 방법.
- [0089] 실시양태 33: 실시양태 32에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이
- [0090] (a) 서열식별번호: 224, 225 및 226에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 및 서열식별번호: 227, 228 및 229에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는
- [0091] (b) 서열식별번호: 230, 231 및 232에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 233, 234 및 235에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR
- [0092] 을 포함하는 것인 방법.
- [0093] 실시양태 34: 실시양태 32 또는 33에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이
- [0094] (a) 서열식별번호: 236에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 236의 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0095] (b) (i) 서열식별번호: 237에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 237의 변이체,
- [0096] (ii) 서열식별번호: 238에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 238의 변이체, 또는
- [0097] (iii) 서열식별번호: 239에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 239의 변이체를 포함하는 경쇄 가변 영역

- [0098] 을 포함하는 것인 방법.
- [0099] 실시양태 35: 실시양태 32-34 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이 서열식별번호: 236에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 237에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0100] 실시양태 36: 실시양태 32-35 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이
- [0101] (a) 서열식별번호: 28에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 240의 변이체를 포함하는 중쇄, 및
- [0102] (b) 서열식별번호: 241에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 서열식별번호: 241의 변이체, 서열식별번호: 242, 서열식별번호: 242의 변이체, 서열식별번호: 243 또는 서열식별번호: 243의 변이체를 포함하는 경쇄
- [0103] 를 포함하는 모노클로날 항체인 방법.
- [0104] 실시양태 37: 실시양태 32-36 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이 서열식별번호: 240에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 241에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체인 방법.
- [0105] 실시양태 38: 실시양태 37에 있어서, 항-PD1 항체 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서
- [0106] HC-CDR1이 서열식별번호: 249에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR2가 서열식별번호: 250에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR3이 서열식별번호: 251에 제시된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0107] LC-CDR1이 서열식별번호: 244에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR2가 서열식별번호: 245에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR3이 서열식별번호: 246에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0108] 실시양태 39: 실시양태 37에 있어서, 항-PD1 항체 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 252에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 247에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 것인 방법.
- [0109] 실시양태 40: 실시양태 37에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이 서열식별번호: 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 248에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체인 방법.
- [0110] 실시양태 41: 실시양태 2-40 중 어느 하나에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질의 치료 유효량이 약 7.5 mg 내지 약 2250 mg이고, 항-PD1 항원 결합 단백질의 치료 유효량이 약 200 mg인 방법 또는 제약 조성물.
- [0111] 실시양태 42: 실시양태 2-41 중 어느 하나에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질의 치료 유효량이 약 750 mg이고, 항-PD1 항원 결합 단백질의 치료 유효량이 약 200 mg인 방법 또는 제약 조성물.
- [0112] 실시양태 43: 실시양태 2-42 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편 및 항-ILT3 항체 또는 항원 결합 단편이 21일 주기로 3주마다 (Q3W) 투여되는 것인 방법.
- [0113] 실시양태 44: 실시양태 4-43 중 어느 하나에 있어서, 탁산을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0114] 실시양태 45: 실시양태 44에 있어서, 탁산이 파클리탁셀인 방법.
- [0115] 실시양태 46: 실시양태 45에 있어서, 파클리탁셀을 28일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0116] 실시양태 47: 실시양태 45 또는 46에 있어서, 각각의 투여 일에 투여되는 파클리탁셀의 양이 약 90 mg/m^2 인 방법.
- [0117] 실시양태 48: 실시양태 6-43 중 어느 하나에 있어서, nab-파클리탁셀 및 겐시타빈을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0118] 실시양태 49: 실시양태 48에 있어서, nab-파클리탁셀을 약 125 mg/m^2 의 양으로 IV 주입을 통해 및 겐시타빈을 약 1000 mg/m^2 의 양으로 IV 주입을 통해 28일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 투여하는 단계를 포함하는

방법.

- [0119] 실시양태 50: 실시양태 8-43 중 어느 하나에 있어서,
- [0120] a) 페메트렉세드를 약 500 mg/m^2 의 양으로 3주마다 (Q3W) IV 주입을 통해 투여하고;
- [0121] b) 카르보플라틴을 목적하는 곡선하 면적 (AUC) 용량으로 4회 투여 (최대 약 3개월) 동안 Q3W IV 주입을 통해 투여하며;
- [0122] c) 페메트렉세드는 약 500 mg/m^2 의 양으로 4회 투여 (최대 약 3개월) 동안 Q3W IV 주입을 통해 투여한 다음, 유지 요법으로서 페메트렉세드를 약 500 mg/m^2 의 양으로 IV 주입을 통해 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0123] 실시양태 51: 실시양태 2-50 중 어느 하나에 있어서, 항-ILT3 항체 또는 항원-결합 단편이 정맥내 투여에 의해 환자에게 투여되는 것인 방법.
- [0124] 실시양태 52: 실시양태 2-51 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편이 정맥내 또는 피하 투여에 의해 환자에게 투여되는 것인 방법.
- [0125] 실시양태 53: 실시양태 2-52 중 어느 하나에 있어서, 제약 조성물이 7.5 mg; 25 mg; 75 mg; 225 mg; 750 mg; 및 2250 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 양의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0126] 실시양태 54: 실시양태 53에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 7.5 mg인 방법 또는 제약 조성물.
- [0127] 실시양태 55: 실시양태 53에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 25 mg인 방법 또는 제약 조성물.
- [0128] 실시양태 56: 실시양태 53에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 75 mg인 방법 또는 제약 조성물.
- [0129] 실시양태 57: 실시양태 53에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 225 mg인 방법 또는 제약 조성물.
- [0130] 실시양태 58: 실시양태 53에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 750 mg인 방법 또는 제약 조성물.
- [0131] 실시양태 59: 실시양태 53에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 양이 2250 mg인 방법 또는 제약 조성물.
- [0132] 실시양태 60: 실시양태 2-59 중 어느 하나에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서
 - [0133] (a) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR1이 서열식별번호: 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나;
 - [0134] (b) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖거나;
 - [0135] (c) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 19에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖거나;
 - [0136] (d) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노

산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖거나;

- [0137] (e) HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인
- [0138] 방법 또는 제약 조성물.
- [0139] 실시양태 61: 실시양태 60에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR1이 서열식별번호: 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0140] 실시양태 62: 실시양태 60에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0141] 실시양태 63: 실시양태 60에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 19에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0142] 실시양태 64: 실시양태 60에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0143] 실시양태 65: 실시양태 60에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 2 및 3, 및 경쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 2 및 3을 포함하고, 여기서 HC-CDR1이 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR2가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 갖고; HC-CDR3이 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR1이 서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR2가 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖고; LC-CDR3이 서열식별번호: 42에 제시된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0144] 실시양태 66: 실시양태 2-59 중 어느 하나에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이
- [0145] (a) 서열식별번호: 140의 중쇄 및 서열식별번호: 149의 경쇄;
- [0146] (b) 서열식별번호: 146의 중쇄 및 서열식별번호: 151의 경쇄;
- [0147] (c) 서열식별번호: 141의 중쇄 및 서열식별번호: 150의 경쇄;
- [0148] (d) 서열식별번호: 141의 중쇄 및 서열식별번호: 163의 경쇄;
- [0149] (e) 서열식별번호: 144의 중쇄 및 서열식별번호: 150의 경쇄
- [0150] 를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

- [0151] 실시양태 67: 실시양태 66에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 140의 중쇄 및 서열식별번호: 149의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0152] 실시양태 68: 실시양태 66에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 146의 중쇄 및 서열식별번호: 151의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0153] 실시양태 69: 실시양태 66에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 141의 중쇄 및 서열식별번호: 150의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0154] 실시양태 70: 실시양태 66에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 141의 중쇄 및 서열식별번호: 163의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0155] 실시양태 71: 실시양태 66에 있어서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편이 서열식별번호: 144의 중쇄 및 서열식별번호: 150의 경쇄를 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0156] 실시양태 72: 실시양태 2-71 중 어느 하나의 방법에 사용하기 위한 0.02 mg 내지 2250 mg의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- [0157] 실시양태 73: 실시양태 2-71 중 어느 하나의 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 0.02 mg 내지 2250 mg의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 용도.
- [0158] 상기 기재된 기술의 요약은 비제한적이며, 기술의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0159] 도 1a는 용량 증량 및 코호트 확장 연구 설계를 도시하는 개략적 다이어그램이다. 참가자는 단독요법 및 조합 부문 둘 다에서 최대 35회 주기의 항-ILT3 항체를 받을 수 있다. 보다 높은 용량 수준은 MTD/MAD가 먼저 도달되지 않는 한 신전 종양 생검에서 표적 포화가 달성될 때까지 시험될 것이다. 세부사항에 대해서는 표 1을 참조한다. 참가자는 단독요법에서 및 의뢰자와의 상담 및 그에 의한 승인 후에 질환 진행이 관찰되는 경우에 부문 2로 이행할 수 있다. 조합 치료로 교차되는 참가자는 단독요법으로 받은 항-ILT3 항체의 용량 또는 주기 횟수와 무관하게 최대 35주기의 조합 치료를 받는 데 적격일 것이다.

도 1b는 항-ILT3 항체 단독요법 환자가 항-PD-1 항체와의 조합 요법을 받도록 교차되는 연구 설계를 도시하는 개략적 다이어그램이다. 부문 1 (항-ILT3 mAb 단독요법)의 참가자가 질환 진행을 경험하는 경우에, 이들은 조합 치료 (부문 2)로의 교차에 적격일 수 있다. 참가자는 단지 이들이 부문 1에 대한 DLT 기간을 완료하였을 때만 교차될 수 있고, 교차되면, 교차 시에 부문 2 (조합)에서 DLT 평가 기간을 통과한 항-ILT3 mAb의 최고 용량을 받을 수 있다. 교차는 임의적이고, 임상연구자의 판단에 따르며, 의뢰자의 승인이 요구된다. 질환 진행, 독성 또는 35회 투여 (24개월의 치료): 조합 치료로 교차되는 참가자는 단독요법으로 받은 항-ILT3 mAb의 용량 또는 주기 횟수와 무관하게 최대 35주기의 조합 치료를 받는 데 적격일 것이다.

도 2는 ILT3 항체 및 PD-1 항체로 치료될 특정한 고형 종양 적응증의 코호트를 도시하는 개략적 다이어그램이다. 1A는 처음 15명의 참가자 (코호트 B, C 및 D) 또는 20명의 참가자 (코호트 A)가 그의 제2 기준선-후 영상화 평가를 받은 후에 수행될 수 있다. 8명 이하의 반응 (코호트 A), 3명 이하의 반응 (코호트 C) 또는 1명 이하의 반응 (코호트 B 및 D)이 관찰되는 경우에, 코호트에의 등록은 초기에 정지될 수 있다. mTPI 설계는 화학요법 조합의 안전성 및 내약성을 결정하는 데 적용될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0160] 정의 및 약어
- [0161] 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, 하기 약어가 적용된다:
- [0162] 1L 1차
- [0163] 2L 2차
- [0164] AE 유해 사건
- [0165] ATD 가속 적정 설계

[0166]	AUC 농도-시간 곡선하 면적
[0167]	BICR 맹검 독립적 중앙기관 검토
[0168]	C 주기
[0169]	CDR 상보성 결정 영역
[0170]	CI 신뢰 구간
[0171]	CPS 복합 양성 점수
[0172]	D 일
[0173]	Discon 중단
[0174]	DL 용량 수준
[0175]	DLT 용량-제한 독성
[0176]	DOR 반응 지속기간
[0177]	ECOG 동부 협동 종양학 그룹
[0178]	FFPE 포르말린-고정 파라핀-포매
[0179]	FR 프레임워크 영역
[0180]	FU 추적
[0181]	GBM 다형성 교모세포종
[0182]	IA 중간 분석
[0183]	IgG 이뮤노글로불린 G
[0184]	IHC 면역조직화학 또는 면역조직화학적
[0185]	IA 중간 분석
[0186]	IV 정맥내
[0187]	mAb 모노클로날 항체
[0188]	MAD 최대 투여 용량
[0189]	MDSC 골수-유래 억제 세포
[0190]	MPS 변형된 비울 점수
[0191]	MRI 자기 공명 영상화
[0192]	MTD 최대 허용 용량
[0193]	mTPI 변형된 독성 확률 구간 설계
[0194]	NSCLC 비소세포 폐암
[0195]	NCI CTCAE 국립 암 연구소 - 유해 사건에 대한 통상 용어 기준
[0196]	ORR 객관적 반응을
[0197]	OS 전체 생존
[0198]	PD 진행성 질환
[0199]	PDAC 췌장관 선암종
[0200]	PD-1 프로그램화된 사멸 1 (일명 프로그램화된 세포 사멸-1 및 프로그램화된 사멸 수용체 1)
[0201]	PD-L1 프로그램화된 세포 사멸 1 리간드 1

- [0202] PD-L2 프로그램화된 세포 사멸 1 리간드 2
- [0203] Pembro 펌브롤리주맵
- [0204] PFS 무진행 생존
- [0205] PK 약동학
- [0206] Q2W 2주마다 1회 용량
- [0207] Q3W 3주마다 1회 용량
- [0208] Q6W 6주마다 1회 용량
- [0209] Q9W 9주마다 1회 용량
- [0210] Q12W 12주마다 1회 용량
- [0211] SAE 심각한 유해 사건
- [0212] SC 피하
- [0213] STS 연부 조직 육종
- [0214] TNBC 삼중 음성 유방암
- [0215] VH 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역
- [0216] VL 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역
- [0217] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 기술 과학 용어가 하기에 구체적으로 정의된다. 본 명세서의 다른 곳에 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 다른 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.
- [0218] "또는"에 대한 언급은 문맥이 나타낸 가능성 중 하나를 명확하게 지시하지 않는 한 어느 하나 또는 둘 다의 가능성을 나타낸다. 일부 경우에, "및/또는"은 어느 하나 또는 둘 다의 가능성을 강조하기 위해 사용되었다.
- [0219] 본원에 사용된 단수 형태는 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭한다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다. 추가로, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함하다", "포함한다" 및 "포함된"의 사용은 제한적이지 않다.
- [0220] 용어 "약"은, 물질 또는 조성물의 양 (예를 들어, mg) 또는 방법에서의 단계를 특징화하는 파라미터의 값 등을 수식하는 경우에, 예를 들어 물질 또는 조성물의 제조, 특징화 및/또는 사용에 수반되는 전형적 측정, 취급 및 샘플링 절차를 통해; 이들 절차에서의 의도치 않은 오차를 통해; 조성물을 제조 또는 사용하거나 절차를 수행하는 데 사용되는 성분의 제조, 공급원 또는 순도에서의 차이 등을 통해 발생할 수 있는 수치적 양의 변동을 지칭한다. 특정 실시양태에서, "약"은 $\pm 10\%$ 의 변동을 의미한다.
- [0221] 본원에 사용된 용어 "포함하는"은 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 실시양태를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "포함하다", "포함하다", "갖는", "갖는다", "수 있다", "함유한다" 및 그의 변형은 명명된 성분/단계의 존재를 요구하고 다른 성분/단계의 존재를 허용하는 개방형 연결 어구, 용어 또는 단어인 것으로 의도된다. 그러나, 이러한 기재는 또한 열거된 성분으로 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 조성물 또는 방법을 기재하는 것으로 해석되어야 하며, 이는 단지 명명된 성분 또는 화합물만이 임의의 허용되는 담체 또는 유체와 함께 존재하는 것을 허용하고, 다른 성분 또는 화합물은 배제한다.
- [0222] 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 바와 같은 "본질적으로 이루어진다" 및 "본질적으로 이루어지다" 또는 "본질적으로 이루어진"과 같은 변형은 임의의 언급된 요소 또는 요소 군의 포함, 및 명시된 투여 요법, 방법 또는 조성물의 기본 또는 신규 특성을 실질적으로 변화시키지 않는, 언급된 요소와 유사하거나 상이한 성질의 다른 요소의 임의적 포함을 나타낸다. 비제한적 예로서, 언급된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진 항-PD-1 항원 결합 단편은 또한, 결합 화합물의 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 1개 이상의 아미노산 잔기의 치환을 포함한, 1개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0223] "투여" 및 "치료"는 동물, 인간, 실험 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용될 때, 동물, 인간, 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 대한 외인성 제약, 치료제, 진단제 또는 조성물의 접촉을 지칭

한다. 본원에 사용된 암을 "치료하다" 또는 "치료하는"은 항-ILT3 항원 결합 단백질 (예를 들어, 항체) 또는 항원-결합 단백을 단독으로 또는 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질과 조합하여, 고형 종양 (예를 들어, 전이성 삼중 음성 유방암 (mTNBC), 재발성 수술불가능 교모세포종 (GBM), 전이성 췌장관 선암종 (mPDAC), 전이성 연부 조직 육종 (mSTS), 전이성 비-편평 비소세포 폐 암종 (mNSCLC)) 또는 고형 종양 질환으로 진단된 것 (예를 들어, mTNBC, GBM, mPDAC, mSTS 또는 mNSCLC)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암을 갖는 대상체에게 투여함으로써 적어도 1종의 양성 치료 효과, 예컨대, 예를 들어 감소된 암 세포 수, 감소된 종양 크기, 감소된 말초 기관 내로의 암 세포 침윤 속도 또는 감소된 종양 전이 또는 종양 성장 속도를 달성하는 것을 의미한다. "치료"는 하기 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 항종양 면역 반응을 유도/증가시키는 것, 1종 이상의 종양 마커의 수를 감소시키는 것, 종양 또는 혈액 암의 성장 또는 ILT-3과 연관된 질환 또는 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질과 조합되어 투여되는 경우 PD-1의 그의 리간드 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 결합과 연관된 질환 ("PD-1-관련 질환"), 예컨대 암의 진행을 중지시키거나 지연시키는 것, ILT-3-관련 질환 또는 PD-1-관련 질환 (항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질과 조합되어 투여되는 경우)의 안정화, 종양 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 것, 1종 이상의 암성 병변 또는 종양을 제거하거나 그의 크기를 감소시키는 것, 1종 이상의 종양 마커의 수준을 감소시키는 것, ILT-3 또는 PD-1-관련 질환 (항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질과 조합되어 투여되는 경우)의 임상 징후를 호전시키거나 제거하는 것, ILT-3- 또는 PD-1- (항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질과 조합되어 투여되는 경우) 관련 질환, 예컨대 암의 임상 증상의 중증도 또는 지속기간을 감소시키는 것, 유사한 비치료 환자에서의 예상 생존에 비해 환자의 생존을 연장시키는 것, 및 암성 상태 또는 다른 ILT-3 또는 PD-1 (항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질과 조합되어 투여되는 경우) 관련 질환의 완전 또는 부분 완화를 유도하는 것.

[0224] 암에서의 양성 치료 효과는 다수의 방식으로 측정될 수 있다 (문헌 [W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)] 참조). 예를 들어, 종양 성장 억제와 관련하여, NCI 표준에 따르면 $T/C \leq 42\%$ 가 항종양 활성의 최소 수준이다. $T/C < 10\%$ 는 높은 항종양 활성 수준으로 간주되며, $T/C (\%) = \text{치료군의 종양 종양 부피} / \text{대조군의 종양 종양 부피} \times 100$ 이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량에 의해 달성되는 치료는 무진행 생존 (PFS), 무질환 생존 (DFS) 또는 전체 생존 (OS) 중 임의의 것이다. "종양 진행까지의 시간"으로도 지칭되는 PFS는 치료 동안 및 치료 후에 암이 성장하지 않는 시간의 길이를 나타내고, 환자가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양, 뿐만 아니라 환자가 안정 질환을 경험한 시간의 양을 포함한다. DFS는 치료 동안 및 치료 후에 환자가 질환이 없는 상태를 유지하는 시간의 길이를 지칭한다. OS는 나이브 또는 비치료 개체 또는 환자와 비교하여 기대 수명의 연장을 지칭한다. 본 발명의 방법, 조성물 및 용도의 실시양태가 모든 환자에서 긍정적인 치료 효과를 달성하는 데 효과적이지 않을 수 있지만, 관련 기술분야에 공지된 임의의 통계적 검정, 예컨대 스튜던트 t-검정, 카이2-검정, 만-휘트니에 따른 U-검정, 크루스칼-왈리스 검정 (H-검정), 존키어-터프스트라 검정 및 윌콕슨 검정에 의해 결정된 바와 같이 통계적으로 유의한 수의 대상체에서 효과적이어야 한다.

[0225] 용어 "유효량", "치료 유효량" 및 "치료 유효 용량"은 세포, 조직 또는 대상체에게 단독으로 또는 추가의 치료제/예방제와 조합되어 투여되는 경우에, 치료될 질환 또는 상태, 예를 들어 그러한 것이 본원에 개시된 바와 같은 암, mTNBC, GBM, mPDAC, mSTS 또는 mNSCLC이든지 간에 그와 연관된 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상을 예방하거나 그의 측정가능한 개선을 유발하는 데 효과적인 본 발명의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질 (예를 들어, 항-ILT3 항체) 및/또는 항-PD1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질 (예를 들어, 항-PD1 항체, 예컨대 펩트올리주맙)의 양을 지칭한다. 유효 용량은 추가로, 단독으로 또는 또 다른 화합물과 조합되어, 치료될 질환 또는 상태의 증상의 적어도 부분적 예방 또는 호전을 유발하기에 충분한 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질 또는 항-PD1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 양을 의미한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용되는 경우에, 유효 용량은 그 성분 단독을 지칭한다. 조합에 적용되는 경우에, 치료 유효량은 조합되어, 연속으로 또는 동시에 투여되든지 간에, 예방 또는 치료 효과를 유발하는 활성 성분의 합한 양을 지칭한다.

[0226] 본원에 개시된 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질들은 1회 투여되거나 또는 다수의 용량이 주어진 기간 동안 다양한 시간 간격으로 투여되는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 1일에 1, 2, 3 또는 4회 투여될 수 있다. 용량은 목적하는 치료 효과가 달성될 때까지 또는 목적하는 치료 효과를 유지하기 위해 무기한으로 투여될 수 있다. 본원에 개시된 화합물 또는 화합물들에 적합한 투여 요법은 그 화합물 또는 화합물들의 약동학적 특성, 예컨대 흡수, 분포 및 반감기에 좌우되며, 이는 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 추가로, 본원에 개시된 화합물 또는 화합물들에 대한 적합한 투여 요법 (이러한 요법이 투여되는 지속기간 포함)은 통상의 기술자의 지식 및 전문기술 내에서 치료될 질환 또는 상태, 질환 또는 상태의 중증도, 치료될 대상체의 연령 및 신체 상태, 치료될 대상체의 병력, 공동 요법의 성질, 목적하는 치료 효과 및 기타 인자에

좌우된다. 적합한 투여 요법은, 투여 요법에 대한 개별 대상체의 반응을 고려하여 또는 시간 경과에 따라 개별 대상체가 변화를 필요로 할 때, 조정이 요구될 수 있다는 것이 통상의 기술자에 의해 추가로 이해될 것이다. 전형적 1일 투여량은 선택된 특정한 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

- [0227] 용어 "대상체" (대안적으로 본원에서 "환자" 또는 "개체"로 지칭됨)는 본 발명의 방법 및 조성물로 치료될 수 있는 포유동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 개, 고양이, 토끼), 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 성인 대상체이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 소아 대상체이다.
- [0228] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 부류는 알킬화제, 항대사물, 키나제 억제제, 방추체 독 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 광증감제, 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 항프로게스테론, 에스트로겐 수용체 하향-조절제 (ERD), 에스트로겐 수용체 길항제, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 효능제, 항안드로겐, 아로마타제 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, 비정상적 세포 증식 또는 종양 성장에 연루된 유전자의 발현을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법에 유용한 화학요법제는 세포증식억제제 및/또는 세포독성제를 포함한다. "화학요법"은 화학요법제를 사용하는 암 치료를 지칭한다.
- [0229] "생물학적 작용제" 또는 "생물요법제"는 종양 유지 및/또는 성장을 지지하거나 항종양 면역 반응을 억제하는 임의의 생물학적 경로에서 리간드 / 수용체 신호전달을 차단하는 생물학적 분자, 예컨대 항체 또는 융합 단백질을 의미한다. "생물학적 요법" 또는 "생물학적인 요법"은 단백질을 사용하는 암 치료를 지칭한다.
- [0230] "표적화 작용제" 또는 "표적화 치료제"는 환자의 신체에서 종양 세포 성장 또는 확산과 연관된 특정 단백질 유형 또는 단백질 부류에 영향을 미치는 치료제 (소분자 또는 단백질)를 지칭한다.
- [0231] "전신 요법"은 화학요법, 생물학적 요법 및 표적화 요법을 포함한, 환자의 신체 전반에 걸쳐 세포에 영향을 미치는, 환자의 혈류에 주사되는 치료제를 사용하는 암 치료를 지칭한다.
- [0232] "백금-함유 화학요법" (플라티늄으로도 또한 공지됨)은 백금의 배위 착물인, 암을 치료하는 데 사용되는 화학요법제(들)의 사용을 지칭한다. 백금-함유 화학요법제는 DNA를 가교시켜 비효과적인 DNA 미스매치 복구를 유발하고 일반적으로 아포토시스를 유도하는 알킬화제이다. 플라티늄의 예는 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다.
- [0233] 본원에 사용된 용어 "삼중 음성 유방암" (TNBC)은 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 HER2에 대한 시험 음성인 암을 지칭한다.
- [0234] 본원에 사용된 용어 "교모세포종" (GBM)은 뉴런 조직에서의 신경교 세포의 암을 지칭한다. 중추 신경계 종양의 세계 보건 기구 (WHO) 분류 하에, GBM은 등급 IV 미만성 신경교종이다.
- [0235] 용어 "카르노프스키 수행 상태" (KPS)는 환자에서의 기능 장애의 분류를 지칭한다. 이는 상이한 요법의 유효성을 비교하고 개별 환자에서 예후를 평가하는 데 사용될 수 있다. 카르노프스키 점수가 보다 낮을수록 대부분의 심각한 질병에 대한 생존이 보다 불량함을 나타낸다 (문헌 [O'Toole and Golden, West J Med. 1991 Oct;155(4):384-7.] 참조). 카르노프스키 상태 및 등급은 하기 표 1에 나타나 있다.

[0236] 표 1 - 카르노프스키 상태 및 등급

카르노프스키 상태	카르노프스키 등급 (%)
정상, 호소증상 없음	100
정상 활동을 수행할 수 있음. 질환의 경미한 징후 또는 증상	90
노력 하에 정상 활동	80
스스로 돌봄. 정상 활동을 수행할 수 없거나 활동적인 작업을 할 수 없음	70
가끔 도움이 요구되지만, 그/그녀의 필요사항 대부분을 돌볼 수 있음	60
상당한 도움 및 빈번한 의료 관리가 요구됨	50
장애를 가짐. 특수 관리 및 도움이 요구됨	40
중증 장애를 가짐. 사망이 임박하지는 않았지만 입원이 지시됨	30
매우 아픔. 입원이 필요함. 적극적인 지지적 치료가 필요함	20
빈사	10
사망	0

[0237]

[0238] 용어 "췌장관 선암종" (PDAC)은 췌장관에서의 외분비 세포 성장을 지칭한다 (문헌 [Haeberle, Lena, and Irene Esposito. "Pathology of pancreatic cancer." Translational gastroenterology and hepatology vol. 4 50. 27 Jun. 2019] 참조).

[0239]

용어 "연부 조직 육종" (STS)은 연부 조직, 예컨대 지방, 근육, 신경, 섬유성 조직, 혈관 또는 심부 피부 조직의 악성 종양을 지칭한다.

[0240]

용어 "비-편평 비소세포 폐 암종" (비-편평 NSCLC)은 비-편평인 비소세포 폐 암종을 지칭하고, 대세포 암종 및 선암종을 포함한다. 비-편평 NSCLC는 모든 NSCLC의 약 50%를 차지한다.

[0241]

암은 종양 점수 (T 플러스 종양의 크기 및 위치 및 종양이 근처 조직으로 얼마나 성장하였는지를 기재하는 0 내지 4의 수), 림프절 점수 (N 플러스 0 내지 3의 수; 종종 암을 갖는 림프절의 수) 및 전이 점수 (M 플러스 0 또는 1의 수; M1은 암이 전이되었다는 것을 나타냄)를 합함으로써, 뿐만 아니라 특정한 암에 특이적인 다른 인자에 의해, 주어진 환자에 대해 병기결정된다. 0기는 상피내 암, 즉 암이 시작된 조직에 여전히 위치하고 근처 조직으로 확산되지 않은 암을 기재한다. 이러한 병기의 암은 통상적으로 전체 종양을 수술로 제거함으로써 종종 고도로 치유가능하다. I기는 통상적으로 근처 조직으로 깊게 성장하지 않고 림프절 또는 신체의 다른 부분으로 확산되지 않은 작은 암 또는 종양이다. II기 및 III기는 보다 큰 암 또는 종양이 근처 조직으로 보다 깊게 성장하였고 림프절로 확산되었을 수 있지만 신체의 다른 부분으로는 확산되지 않았다는 것을 나타낸다. IV기는 암이 신체의 다른 기관 또는 부분으로 확산되었다는 것을 의미한다. 이는 또한 진행성 또는 전이성 암으로 불릴 수 있다.

[0242]

종양 세포에 대한 면역 반응

[0243]

조절 T 세포는 자가면역 질환 및 암에 대한 면역 반응을 억제함으로써 면역학적 자기-관용의 유지에서 중요한 역할을 한다. 따라서, 한 실시양태에서, 면역 반응을 상향조정하는 것은 암에서 면역 반응을 증진시키는 데 유익할 것이다. 따라서, 본원에 개시된 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 악성종양의 치료에 사용되어 종양 성장 또는 전이를 억제할 수 있다. 본원에 개시된 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 전신으로 또는 종양 부위에 국부로 투여될 수 있다.

[0244]

한 실시양태에서, 인간 ILT3 기능의 조절은 종양 면역의 유도에 유용할 수 있다. 항-ILT3 항원 결합 단백질은 종양 세포 (예를 들어, 육종, 흑색종, 림프종, 백혈병, 신경모세포종, 암종)를 갖는 환자에게 투여되어 대상체에서 종양-특이적 내성을 극복할 수 있다.

[0245]

본원에 사용된 용어 "신생물성 질환"은 악성 종양 성장을 특징으로 하거나 또는 양성 과다증식성 및 과형성 세포를 특징으로 하는 질환 상태이다. 용어 "신생물"의 통상의 의학적 의미는 정상적인 성장 제어에 대한 반응성 상실로서 발생하는 "새로운 세포 성장", 예를 들어 신생물성 세포 성장을 지칭한다.

[0246]

본원에 사용된 용어 "과다증식성", "과형성", "악성" 및 "신생물성"은 상호교환가능하게 사용되고, 급속한 증식 또는 신생물을 특징으로 하는 비정상적 상태 또는 병태의 세포를 지칭한다. 상기 용어는 조직병리학적 유형 또

는 침습 병기와 무관하게 모든 유형의 과다증식성 성장, 과형성 성장, 암성 성장 또는 종양원성 과정, 전이성 조직 또는 악성으로 형질전환된 세포, 조직 또는 기관을 포함하는 것으로 의도된다. "과형성물"은 비정상적으로 높은 성장 속도를 겪는 세포를 지칭한다. 그러나, 본원에 사용된 용어 신생물 및 과형성물은, 문맥에 드러나듯이, 일반적으로 비정상적 세포 성장 속도를 경험하는 세포를 지칭하는 것으로 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 신생물 및 과형성물은 양성, 전암성 또는 악성일 수 있는 "종양"을 포함한다.

[0247] 용어 "신생물", "과형성물" 및 "종양"은 종종 통상적으로 "암"으로 지칭되며, 이는 세포의 비제어된, 비정상적 성장을 특징으로 하는 100종 초과 질환에 대한 일반명이다.

[0248] 한 실시양태에서, 암은 위장암, 위암, 췌장암, 흑색종, 유방암, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 두경부암, 기관지암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 전립선암, 췌장암, 위암, 난소암, 방광암, 뇌 또는 중추 신경계 암 (예를 들어, GBM), 말초 신경계 암, 식도암, 자궁경부암, 자궁 또는 자궁내막 암, 구강 또는 인두 암, 간암, 신암, 고환암, 담도암, 소장 또는 충수 암, 타액선암, 갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 골육종, 연골육종 및 혈액 조직 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0249] 한 실시양태에서, 암은 전이성 삼중 음성 유방암 (mTNBC); 다형성 교모세포종 (GBM); 전이성 췌장관 선암종 (mPDAC); 전이성 연부 조직 육종 (mSTS); 및 전이성 비-편평 비소세포 폐 암종 (mNSCLC)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 암은 삼중 음성 유방암 (mTNBC)이다. 한 실시양태에서, 암은 다형성 교모세포종 (GBM)이다. 한 실시양태에서, 암은 전이성 췌장관 선암종 (mPDAC)이다. 한 실시양태에서, 암은 전이성 연부 조직 육종 (mSTS)이다. 한 실시양태에서, 암은 전이성 비-편평 비소세포 폐 암종 (mNSCLC)이다.

[0250] 항체

[0251] 본원에 사용된 용어 "항원 결합 단백질"은 항원, 예를 들어 ILT3 또는 PD-1 단백질에 결합하는 폴리펩티드 또는 단백질을 지칭한다. 항원 결합 단백질은 2가 항체 사량체 (2H+2L), 1가 항체 (H+L), 항원 및 또 다른 표적을 표적화하는 이중특이적 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 영역 및 ScFv를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원의 항원 결합 단백질은 ILT3 또는 PD-1에 결합하여 그의 활성을 억제한다.

[0252] 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 또는 결합 활성을 나타내는 항체의 임의의 형태를 지칭한다. 따라서, 이는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 인간화, 완전 인간 항체 및 키메라 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "모 항체"는 의도된 용도를 위한 항체의 변형, 예컨대 인간 치료제로서 사용하기 위한 항체의 인간화 전에 항원에 대한 면역계의 노출에 의해 수득된 항체이다.

[0253] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 폴리펩티드 쇄의 2개의 동일한 쌍을 포함하며, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각각의 쇄의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 정의할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류된다. 추가로, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 엡실론으로 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로 정의한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd 15 ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조한다.

[0254] 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 이중기능적 또는 이중특이적 항체를 제외하고, 2개의 결합 부위는 일반적으로 동일하다.

[0255] 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 도메인은 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR) 내에 위치하는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 또한 불리는 3개의 추가변 영역을 포함한다. CDR은 통상적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되어, 특이적 에피토프에 대한 결합을 가능하게 한다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다는 N-말단에서 C-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인으로의 아미노산 배정은 일반적으로 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol.

Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883]의 정의에 따른다.

- [0256] 용어 "초가변 영역"은 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR" (즉, 경쇄 가변 도메인 내의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 및 중쇄 가변 도메인 내의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3)로부터의 아미노산 잔기를 포함한다. 문헌 [Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.] (서열에 의해 항체의 CDR 영역을 정의함)을 참조하고; 또한 문헌 [Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917] (구조에 의해 항체의 CDR 영역을 정의함)을 참조한다. 용어 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 CDR 잔기로서 본원에 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 다른 가변 도메인 잔기를 지칭한다.
- [0257] 달리 나타내지 않는 한, "항체 단편" 또는 "항원 결합 단편"은 항체의 항원 결합 단편, 즉 전장 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 지칭한다. 항체 결합 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0258] 명시된 표적 단백질에 "특이적으로 결합하는" 항체는 다른 단백질과 비교하여 그 표적에 대해 우선적인 결합을 나타내는 항체이지만, 이 특이성은 절대적인 결합 특이성을 요구하지는 않는다. 항체는 그의 결합이, 예를 들어 목적하지 않는 결과, 예컨대 가양성을 생성하지 않으면서 샘플 내 표적 단백질의 존재를 결정하는 경우에, 그의 의도된 표적에 대해 "특이적"인 것으로 간주된다. 본 발명에 유용한 항체 또는 그의 결합 단편은 비-표적 단백질과의 친화도보다 적어도 2배 더 큰, 바람직하게는 적어도 10배 더 큰, 보다 바람직하게는 적어도 20배 더 큰, 가장 바람직하게는 적어도 100배 더 큰 친화도로 표적 단백질에 결합할 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체는 주어진 아미노산 서열, 예를 들어 성숙 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1 분자의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에는 결합하지만 그러한 서열이 결합된 단백질에는 결합하지 않는 경우에, 그러한 서열을 포함하는 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 것으로 언급된다.
- [0259] "키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 한 부분이 특정한 종 (예를 들어, 인간)으로부터 유래되거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 그에 상동이고, 한편 쇠(들)의 나머지는 또 다른 종 (예를 들어, 마우스)으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 그에 상동인 항체, 뿐만 아니라 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편을 지칭한다.
- [0260] "인간 항체"는 단지 인간 이뮤노글로불린 단백질 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다. 인간 항체는 마우스, 마우스 세포 또는 마우스 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우에 무린 탄수화물 쇠를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체" 또는 "랫트 항체"는 각각 단지 마우스 또는 랫트 이뮤노글로불린 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다.
- [0261] "인간화 항체"는 비-인간 (예를 들어, 무린) 항체 뿐만 아니라 인간 항체로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 지칭한다. 이러한 항체는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유한다. 일반적으로, 인간화 항체는 실질적으로 모든 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 임의로 또한 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 한 부분, 전형적으로는 인간 이뮤노글로불린의 것을 포함할 것이다. 접두어 "hum", "hu" 또는 "h"는 인간화 항체를 모 설치류 항체와 구별하기 위해 필요한 경우에 항체 클론 명칭에 추가된다. 설치류 항체의 인간화 형태는 일반적으로 모 설치류 항체의 동일한 CDR 서열을 포함할 것이지만, 인간화 항체의 친화도를 증가시키거나, 안정성을 증가시키거나 또는 다른 이유로 특정 아미노산 치환이 포함될 수 있다.
- [0262] "CDR" 또는 "CDR들"은 이뮤노글로불린 가변 영역 내 상보성 결정 영역(들)을 의미한다.
- [0263] 본원에 사용된 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 영역을 제외한 이뮤노글로불린 가변 영역을 의미한다.
- [0264] "단리된 항체" 및 "단리된 항체 단편"은 정제 상태를 지칭하고, 이러한 문맥에서 명명된 분자는 다른 생물학적 분자, 예컨대 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물 또는 다른 물질, 예컨대 세포 파편 및 성장 매질이 실질적으로 없는 것을 의미한다. 일반적으로, 용어 "단리된"은, 본원에 기재된 바와 같은 결합 화합물의 실험적 또는 치료적 사용을 실질적으로 방해하는 양으로 존재하지 않는 한, 상기 물질의 완전한 부재 또는 물, 완충제 또는 염의 부재를 지칭하는 것으로 의도되지는 않는다.
- [0265] 본원에 사용된 "모노클로날 항체" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 동종인 항체 집단을 지칭하며, 즉 집단

을 구성하는 항체 분자는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열이 동일하다. 대조적으로, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제는 전형적으로, 종종 상이한 에피토프에 특이적인 상이한 아미노산 서열을 그의 가변 도메인, 특히 그의 CDR에 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득되는 바와 같은 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (1975) Nature 256: 495]에 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조)에 의해 제조될 수 있다. "모노클로날 항체"는 또한, 예를 들어 문헌 [Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628 및 Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한, 문헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731]을 참조한다.

[0266] 본원에 사용된 "가변 영역" 또는 "V 영역"은 상이한 항체들 사이에서 서열이 가변적인 IgG 쇄의 절편을 의미한다. 이는 경쇄에서 카바트 잔기 109까지 및 중쇄에서 113까지 연장된다.

[0267] 중쇄 가변 영역 서열 또는 전장 중쇄 서열의 변이체는 프레임워크 영역 (즉, CDR의 외부)에 최대 17개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하고, 바람직하게는 프레임워크 영역에 10, 9, 8, 7, 6 또는 5개 미만의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 경쇄 가변 영역 서열 또는 전장 경쇄 서열의 변이체는 프레임워크 영역 (즉, CDR의 외부)에 최대 5개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하고, 바람직하게는 프레임워크 영역에 4, 3 또는 2개 미만의 보존적 아미노산 치환을 갖는다.

[0268] "보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질의 생물학적 활성 또는 다른 목적하는 특성, 예컨대 항원 친화도 및/또는 특이성을 변경하지 않으면서 변화가 빈번하게 이루어질 수 있도록 단백질 내 아미노산이 유사한 특징 (예를 들어, 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 백본 입체형태 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로 치환된 것을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일반적으로 폴리펩티드의 비-필수 영역 내 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식하고 있다 (예를 들어, 문헌 [Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 추가로, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 파괴할 가능성이 보다 적다. 예시적인 보존적 치환이 표 2에 제시된다.

[0269] 표 2. 예시적인 보존적 아미노산 치환

원래 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0270]

[0271] VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 사이에 배치된 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 영역 및 4개의 FR 영역으로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에

대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 각각의 도메인으로의 아미노산 배정은 일반적으로 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883]의 정의에 따른다.

- [0272] 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 전형적으로, 중쇄 불변 도메인 내 아미노산의 넘버링은 번호 118로 시작하며, 이는 Eu 넘버링 스킴에 따른다. Eu 넘버링 스킴은 문헌 [Edelman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 63: 78-85(1969)]에 기재된 IgG1의 아미노산 서열의 아미노산 위치 118에서 시작하는 불변 도메인을 갖는 인간 IgG1 (Eu)의 아미노산 서열에 기초하며, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 도메인에 대해서는 상기 동일 문헌 [Beranger, et al.]에 제시된다.
- [0273] 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 CDR을 포함하는 결합 도메인을 함유한다. 항체 가변 도메인의 CDR 서열을 정의하기 위한 다수의 방법이 관련 기술분야에서 이용가능하다 (문헌 [Dondelinger et al., Frontiers in Immunol. 9: Article 2278(2018)] 참조). 통상의 넘버링 스킴은 하기를 포함한다.
- [0274] ● 카바트 넘버링 스킴은 서열 가변성에 기초하며, 가장 통상적으로 사용된다 (문헌 [Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)] 참조) (서열에 의해 항체의 CDR 영역을 정의함);
- [0275] ● 코티아 넘버링 스킴은 구조적 루프 영역의 위치에 기초한다 (문헌 [Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273: 927-948 (1997)] 참조);
- [0276] ● AbM 넘버링 스킴은 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된 둘 사이의 절충안이다 (문헌 [Karu et al., ILAR Journal 37: 132-141 (1995)] 참조);
- [0277] ● 접촉 넘버링 스킴은 이용가능한 복합체 결정 구조의 분석에 기초한다 (문헌 [www.bioinf.org.uk : Prof. Andrew C.R. Martin's Group; Abhinandan & Martin, Mol. Immunol. 45:3832-3839 (2008)] 참조);
- [0278] ● IMGT (이뮤노제네틱스(ImMunoGeneTics)) 넘버링 스킴은 항체 경쇄 및 중쇄로부터의 가변 도메인 뿐만 아니라 상이한 종으로부터의 T 세포 수용체 쇄를 포함한 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리의 모든 단백질 서열에 대한 표준화된 넘버링 시스템이고, 배선 V 서열 정렬에 기초하여 1에서 128까지 연속적으로 잔기를 계수한다 (문헌 [Giudicelli et al., Nucleic Acids Res. 25:206-11 (1997); Lefranc, Immunol Today 18:509(1997); Lefranc et al., Dev Comp Immunol. 27:55-77 (2003)] 참조).
- [0279] 문헌 [www.bioinf.org.uk : Prof. Andrew C.R. Martin's Group]에 개시되고 하기 표 3에 재현된 하기 일반적 규칙은 항체가 결합하는 항원 내의 에피토프를 구성하는 아미노산과 특이적으로 상호작용하는 아미노산을 포함하는 항체 서열 내의 CDR을 정의하는 데 사용될 수 있다. 이들 일반적으로 불변인 특징부가 발생하지 않는 드문 예가 존재하긴 하지만; Cys 잔기는 가장 보존된 특징부이다.

표 3 - 항체 CDR 규칙					
루프	카바트	AbM	코티아1	접촉2	IMGT
L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L32
L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L50--L51
L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L89--L97
H1	H31--H35B (카바트 넘버링) ³	H26--H35B	H26--H32 내지 34	H30--H35B	H26--H35B
H1	H31--H35 (코티아 넘버링)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	H26--H33
H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H51--H56
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H93--H102

1 이들 넘버링 스킴 중 일부 (특히 코티아 루프의 경우)는 조사된 개별 공개 문헌에 따라 달라진다.

2 접촉 넘버링 스킴이 코티아 또는 마르틴 (향상된 코티아) 정의를 사용하는 것을 제외하고는, 임의의 넘버링 스킴이 이들 CDR 정의에 사용될 수 있다.

3 카바트 넘버링 규정을 사용하여 넘버링할 때 코티아 CDR-H1 루프의 말단은 루프의 길이에 따라 H32 와 H34 사이에서 달라진다. (이는 카바트 넘버링 스킴이 H35A 및 H35B 에 삽입을 두기 때문이다.)

- H35A 도 H35B 도 존재하지 않는 경우에, 루프는 H32 에서 종료된다.
- 단지 H35A 만이 존재하는 경우에, 루프는 H33 에서 종료된다.
- H35A 및 H35B 둘 다 존재하는 경우에, 루프는 H34 에서 종료된다.

[0280]

[0281]

일반적으로, 최신 기술은 많은 경우에 중쇄의 CDR3 영역이 항체 특이성의 주요 결정인자라는 것을 인식하고 있고, 중쇄의 CDR3 단독에 기초한 특이적 항체 생성의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Beiboer et al., J. Mol. Biol. 296: 833-849 (2000); Klimka et al., British J. Cancer 83: 252-260 (2000); Rader et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915 (1998); Xu et al., Immunity 13: 37-45 (2000)]).

[0282]

진단 항-PD-L 항체

[0283]

"진단 항-PD-L 모노클로날 항체"는 특정 포유동물 세포의 표면 상에서 발현되는 지정된 PD-L (PD-L1 또는 PD-L2)의 성숙 형태에 특이적으로 결합하는 mAb를 의미한다. 성숙 PD-L은 리더 펩티드로도 또한 지칭되는 분비전 리더 서열이 결합되어 있다. 용어 "PD-L" 및 "성숙 PD-L"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥으로부터 자명하지 않는 한 동일한 분자를 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0284]

본원에 사용된 진단 항-인간 PD-L1 mAb 또는 항-hPD-L1 mAb는 성숙 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체를 지칭한다. 성숙 인간 PD-L1 분자는 하기 서열의 아미노산 19-290으로 이루어진다:

MRIFAVFIFMTYWHLNRAFTVTPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDL
AALIVYWEMEDKNIIQFVHGEECLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKL
QDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNPYNKINQRILVVDPTSEHETCQAEGYPK
AEVIWTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHT
AELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTN
SKKQSDTHLEET (SEQ ID NO: 1).

[0285]

[0286]

포르말린-고정, 파라핀-포매 (FFPE) 종양 조직 절편에서의 PD-L1 발현의 면역조직화학 (IHC) 검출을 위한 진단 mAb로서 유용한 진단 항-인간 PD-L1 mAb의 구체적 예는 WO 2014/100079에 기재된 항체 20C3 및 항체 22C3이다. 이들 항체는 하기 표 4에 제시된 경쇄 및 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다:

표 4. 모노클로날 항체 20C3 및 22C3	
20C3 경쇄 성숙 가변 영역	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLA VYYCQSQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO:2
20C3 중쇄 성숙 가변 영역	
QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYFTSYWMHWLKQRPQG GLEWIGYINPSSDYNEYSEKFMKATLTADKASTTAYMQLISLTS EDSAVYYCARSGWL VHGDIYFDYWGQGTTLTVSS	SEQ ID NO:3
22C3 경쇄 성숙 가변 영역	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLHTSTRKNYLAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLA VYYCKQSQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO:4
22C3 중쇄 성숙 가변 영역	
QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKQRPQG LEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAYMHLTSLTSED SAVYYCARSGWLIHGDIYFDYWGQGTTLTVSS	SEQ ID NO:5

[0287]

[0288]

FFPE 조직 절편에서의 PD-L1 발현의 IHC 검출에 유용한 것으로 보고된 또 다른 항-인간 PD-L1 mAb (Chen, B.J. et al., Clin Cancer Res 19:3462-3473 (2013))는 시노 바이올로지칼, 인크.(Sino Biological, Inc.) (중국 베이징; 카탈로그 번호 10084-R015)로부터 공개적으로 이용가능한 토끼 항-인간 PD-L1 mAb이다.

[0289]

PD-L1 및 PD-L2 조직 발현

[0290]

"PD-L1" 또는 "PD-L2" 발현은 달리 정의되지 않는 한, 세포 표면 상의 지정된 PD-L 단백질 또는 세포 또는 조직 내의 지정된 PD-L mRNA의 임의의 검출가능한 수준의 발현을 의미한다. PD-L 단백질 발현은 종양 조직 절편의 IHC 검정에서 진단 PD-L 항체로 또는 유동 세포측정법에 의해 검출될 수 있다. 대안적으로, 종양 세포에 의한 PD-L 단백질 발현은 목적하는 PD-L 표적, 예를 들어 PD-L1 또는 PD-L2에 특이적으로 결합하는 결합제 (예를 들어, 항체 단편, 아피타디 등)를 사용하여 PET 영상화에 의해 검출될 수 있다. PD-L mRNA 발현을 검출하고 측정하기 위한 기술은 RT-PCR 및 실시간 정량적 RT-PCR을 포함한다.

[0291]

종양 조직 절편의 IHC 검정에서 PD-L1 단백질 발현을 정량화하기 위한 여러 접근법이 기재되었다. 예를 들어, 문헌 [Thompson et al., PNAS 101 (49): 17174-17179 (2004); Thompson et al., Cancer Res. 66:3381-3385 (2006); Gadot et al., Cancer 117:2192-2201 (2011); Taube et al., Sci Transl Med 4, 127ra37 (2012); 및 Toplian et al., New Eng. J Med. 366 (26): 2443-2454 (2012)]을 참조한다.

[0292]

하나의 접근법은 PD-L1 발현에 대해 양성 또는 음성인 단순 이원 종점을 사용하며, 양성 결과는 세포-표면 막 염색의 조직학적 증거를 나타내는 종양 세포의 백분율의 측면에서 정의된다. 종양 조직 절편은 총 종양 세포의 적어도 1%, 바람직하게는 5%인 PD-L1 발현에 대해 양성으로 계수된다.

[0293]

또 다른 접근법에서, 종양 조직 절편에서의 PD-L1 발현은 종양 세포에서 뿐만 아니라 주로 림프구를 포함하는 침윤 면역 세포에서 정량화된다. 막 염색을 나타내는 종양 세포 및 침윤 면역 세포의 백분율은 < 5%, 5 내지 9%, 이어서 100%까지 10% 증분으로 개별적으로 정량화된다. 종양 세포의 경우, PD-L1 발현은 점수가 < 5% 점수인 경우에 음성으로, 점수가 ≥5%인 경우에 양성으로 계수된다. 면역 침윤물에서의 PD-L1 발현은 보정 염증 점수 (AIS)로 불리는 반-정량적 측정치로서 보고되며, 이는 막 염색 세포의 퍼센트에 침윤물의 강도를 곱함으로써 결정되고, 이는 없음 (0), 경도 (1의 점수, 드문 림프구), 중등도 (2의 점수, 림프조직구성 응집체에 의한 종양의 초점성 침윤) 또는 중증 (3의 점수, 미만성 침윤)으로 등급화된다. 종양 조직 절편은 AIS가 ≥5인 경우에 면역 침윤물에 의한 PD-L1 발현에 대해 양성으로 계수된다.

[0294]

진단 PD-L1 항체를 사용하여 IHC에 의해 염색된 종양으로부터의 조직 절편은 또한 점수화 방법을 사용하여 조직 절편 내 종양 세포 및 침윤 면역 세포 둘 다에서 PD-L1 발현을 평가함으로써 PD-L1 단백질 발현에 대해 점수화될 수 있다. WO 2014/165422를 참조한다. 하나의 PD-L1 점수화 방법은 염색을 위해 조직 절편 내 각각의 종양 네스트를 검사하고, 변형된 H 점수 (MHS) 및 변형된 비율 점수 (MPS) 중 하나 또는 둘 다를 조직 절편에 배정하

는 것을 포함한다. MHS를 배정하기 위해, 모든 검사된 종양 네스트에서 모든 생존 종양 세포 및 염색된 단핵 염증 세포에 걸쳐 4가지 개별 백분율이 추정된다: (a) 염색을 갖지 않는 세포 (강도 = 0), (b) 약한 염색 (강도 =1+), (c) 중간 염색 (강도 =2+) 및 (d) 강한 염색 (강도 =3+). 세포는 약한, 중간 또는 강한 염색 백분율에 포함되기 위해 적어도 부분적인 막 염색을 가져야 한다. 이어서, 합계가 100%인 추정된 백분율은 $1 \times (\text{약한 염색 세포의 퍼센트}) + 2 \times (\text{중간 염색 세포의 퍼센트}) + 3 \times (\text{강한 염색 세포의 퍼센트})$ 의 식에 대입되고, 결과는 MHS로서 조직 절편에 배정된다. MPS는 모든 검사된 종양 네스트에서 모든 생존 종양 세포 및 염색된 단핵 염증 세포에 걸쳐 임의의 강도의 적어도 부분적인 막 염색을 갖는 세포의 백분율을 추정함으로써 배정되고, 생성된 백분율은 MPS로서 조직 절편에 배정된다. 일부 실시양태에서, 종양은 MHS 또는 MPS가 양성인 경우에 PD-L1 발현에 대해 양성으로 지정된다.

[0295] 종양에서 PD-L1 발현을 점수화/정량화하는 또 다른 방법은 "복합 양성 점수" 또는 "CPS"이며, 이는 환자의 종양 샘플로부터 PD-L1 발현 점수를 결정하기 위한 알고리즘을 지칭한다. CPS는 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편의 투여를 포함하는 치료 방법을 포함한 특정한 치료 요법을 사용한 치료를 위한 환자를 선택하는데 유용하며, 여기서 PD-L1의 발현은 PD-L1을 발현하지 않는 동일한 환자 집단에 비해 특정한 환자 집단에서의 더 높은 반응률과 연관된다. CPS는 종양을 갖는 환자로부터의 종양 조직에서 생존 PD-L1 양성 종양 세포의 수, 생존 PD-L1 음성 종양 세포의 수 및 생존 PD-L1 양성 단핵 염증 세포 (MIC)의 수를 결정하고, 하기 식을 사용하여 CPS를 계산함으로써 결정된다:

[0296]
$$\frac{(\# \text{ PD-L1 양성 종양 세포}) + (\# \text{ PD-L1 양성 MIC})}{(\# \text{ PD-L1 양성 종양 세포}) + (\text{PD-L1 음성 종양 세포})} \times 100\%$$

[0297]
$$(\# \text{ PD-L1 양성 종양 세포}) + (\text{PD-L1 음성 종양 세포}).$$

[0298] PD-L1 발현에 대한 또 다른 점수화 방법은 "TPS" 또는 "종양 비율 점수"이며, 이는 세포 막 상에서 PD-L1을 발현하는 종양 세포의 백분율이다. TPS는 전형적으로 임의의 강도 (약한, 중간 또는 강한)로 PD-L1을 발현하는 신생물성 세포의 백분율을 포함하며, 이는 상기 기재된 진단 항-인간 PD-L1 mAb, 예를 들어 항체 20C3 및 항체 22C3을 사용하는 면역조직화학적 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 세포는 부분 막 염색을 갖는 세포를 포함하여 막 염색이 존재하는 경우에 PD-L1을 발현하는 것으로 간주된다.

[0299] PD-L1 mRNA 발현의 수준은 정량적 RT-PCR에 빈번하게 사용되는 1종 이상의 참조 유전자, 예컨대 유비퀴틴 C의 mRNA 발현 수준과 비교될 수 있다.

[0300] 일부 실시양태에서, 악성 세포에 의한 및/또는 종양 내 침윤 면역 세포에 의한 PD-L1 발현 (단백질 및/또는 mRNA)의 수준은 적절한 대조군에 의한 PD-L1 발현 (단백질 및/또는 mRNA)의 수준과의 비교에 기초하여 "과다발현된" 또는 "상승된" 것으로 결정된다. 예를 들어, 대조군 PD-L1 단백질 또는 mRNA 발현 수준은 동일한 유형의 비-악성 세포에서 또는 매칭되는 정상 조직으로부터의 절편에서 정량화된 수준일 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 종양 샘플에서의 PD-L1 발현은 그 샘플에서의 PD-L1 단백질 (및/또는 PD-L1 mRNA)이 대조군에서보다 적어도 10%, 20% 또는 30% 더 큰 경우에 상승된 것으로 결정된다.

[0301] "조직 절편"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어 정상 조직 또는 종양의 샘플로부터 절단된 조직의 얇은 슬라이스를 지칭한다.

[0302] 암으로 진단되었거나 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에 적용될 때의 "종양"은 임의의 크기의 악성 또는 잠재적으로 악성인 신생물 또는 조직 덩어리를 지칭하고, 원발성 종양 및 속발성 신생물을 포함한다. 고형 종양은 통상적으로 낭 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적 성장물 또는 덩어리이다. 상이한 유형의 고형 종양은 그를 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 백혈병 (혈액의 암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다 (국립 암 연구소, 암 용어 사전).

[0303] 본원에 사용된 "RECIST 1.1 반응 기준"은 적절한 경우 반응이 측정될 맥락에 기초하여 표적 병변 또는 비-표적 병변에 대해 문헌 [Eisenhauer, E.A. et al., Eur. J. Cancer 45:228-247 (2009)]에 제시된 정의를 의미한다.

[0304] 본 발명에 유용한 항-ILT3 항체 및 항원 결합 단편

[0305] 본 발명의 임의의 방법, 조성물 및 용도에 유용한 "항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편"은 인간 ILT3에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. ILT3에 대한 대체 명칭 또는 동의어는 LILRB4; LIR5; 및 CD85K를 포함한다. 인간 개체를 치료하는 본 발명의 임의의 방법, 조성물 및 용도에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 ILT3에 결합하고, T-세포 활성화 및 증식을 억제하는 MDSC의 능력을 감소시킨다. 항-ILT3 항체는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수

있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0306] 용어 "항-ILT3 항원 결합 단백질"은 진펩트(GenPept) 수탁 번호 Q8NHJ6.3의 세포외 도메인 (아미노산 22-259)에 결합하는 단백질을 지칭한다:

QAGPLPKPTLWAEPGSVISWGNSTIWCQGTLEAREYRLDKEESPAPWDRQN
PLEPKNKARFSIPSMTEYAGRYRCYYRSPVGWSQPSDPLELVMTGAYSKPTLSALP
SPLVTSGKSVTLQCQRSPMDTFLLIKERAHPLHLRSEHGAQQHQAEFPMSPVTSV
HGGTYRCFSSHGFSHYLLSHPSDPLELIVSGSLEDPRPSPTRSVSTAAGPEDQPLMPTG
SVPHSGLRRHWE (SEQ ID NO: 6)

[0307]

[0308] 본 발명의 방법 및 용도에 유용한, 인간 ILT3에 결합하는 mAb의 예는 W02019/099597 (본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있고, 하기 표 5에 요약되어 있다.

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
7	인간 IgG4 HC 불변 도메인 잔기 108은 S228P에 상응함	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
8	인간 IgG4 HC 불변 도메인 잔기 108은 S228P에 상응함 (C-말단 K가 결여됨, 본원에서 "K-"로 지칭됨)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLG
9	인간 IgG1 HC 불변 도메인	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK
10	인간 IgG1 HC 불변 도메인 잔기 117은 L234A에 상응함, 잔기 118은 L235A에 상응함, 잔기 148은 D265S에 상응함	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK
11	인간 IgG1 HC 불변 도메인 (K-) 잔기 117은 L234A에 상응함,	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG

[0309]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역		
SEQ ID NO:	설명	서열
	잔기 118은 L235A에 상응함, 잔기 148은 D265S에 상응함	QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
12	인간 LC 카파 불변 도메인	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
13	항-ILT3 52B8 모 HC 가변 도메인	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSNYGMSWV RQTPDRRLIEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCGRRLWFRSLYYAMD YWGQGTSTVTVSS
14	항-ILT3 52B8 모 LC 가변 도메인	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASEKVDSEFGNSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSLNLDGSGVPARFSGSGSRTDFA LTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPYTFGGGTGLEIK
15	52B8 HC-CDR1	NYGMS
16	52B8 HC-CDR2 (여기서 Xaa15는 M, V 또는 L임)	TISGGGDYTNYPDSXRG
17	52B8 HC-CDR2 M	TISGGGDYTNYPDSMRG
18	52B8 HC-CDR2 V	TISGGGDYTNYPDSVRG
19	52B8 HC-CDR2 L	TISGGGDYTNYPDSLGR
20	52B8 HC-CDR3 (여기서 Xaa3은 W, Y, Q 또는 F임)	RLXFRSLYYAMDY
21	52B8 HC-CDR3	RLWFRSLYYAMDY
22	52B8 HC-CDR3	RLYFRSLYYAMDY
23	52B8 HC-CDR3	RLQFRSLYYAMDY
24	52B8 HC-CDR3	RLFFRSLYYAMDY
25	52B8 LC-CDR1 (여기서 Xaa11은 N, D 또는 Q이고, Xaa12는 S, N 또는 A임)	RASEKVDSFGXXFMH
26	52B8 LC-CDR1 N (여기서 Xaa12는 S, N 또는 A임)	RASEKVDSFGNXFMH
27	52B8 LC-CDR1 D (여기서 Xaa12는 S, N 또는 A임)	RASEKVDSFGDXFMH

[0310]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
28	52B8 LC-CDR1 Q (여기서 Xaa12는 S, N 또는 A임)	RASEKVDSFGQXFMH
29	52B8 LC-CDR1 S (여기서 Xaa11은 N, D 또는 Q임)	RASEKVDSFGXSFMH
30	52B8 LC-CDR1 N (여기서 Xaa11은 N, D 또는 Q임)	RASEKVDSFGXNFMH
31	52B8 LC-CDR1 A (여기서 Xaa11은 N, D 또는 Q임)	RASEKVDSFGXAFMH
32	52B8 LC-CDR1 (NN)	RASEKVDSFGNNFMH
33	52B8 LC-CDR1 (DN)	RASEKVDSFGDNFMH
34	52B8 LC-CDR1 (QN)	RASEKVDSFGQNFMH
35	52B8 LC-CDR1 (NS)	RASEKVDSFGNSFMH
36	52B8 LC-CDR1 (DS)	RASEKVDSFGDSFMH
37	52B8 LC-CDR1 (NA)	RASEKVDSFGNAFMH
38	52B8 LC-CDR1 (DA)	RASEKVDSFGDAFMH
39	52B8 LC-CDR1 (QS)	RASEKVDSFGQSFMH
40	52B8 LC-CDR1 (AF)	RASEKVDSFGQAFMH
41	52B8 LC-CDR2	LTSNLDS
42	52B8 LC-CDR3	QQNNEDPYT
43	항-ILT3 40A6 모 HC 가변 도메인	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYINWVR QSSGKGPEWMGRFWYDEGIAYNLTLESRLSISGDTSK NQVFLKMNSLRTGDTGTYICTRDRDTVGITGWFAYW GQGTLLTVSS
44	항-ILT3 40A6 모 LC 가변 도메인	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGVNVDWYQ QTPGQSPKLLIYG SANRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTIS DVEPEDLGVYYCLQYGSVPYTFGAGTKLELK
45	40A6 HC-CDR1	SYIN
46	40A6 HC-CDR2	RFWYDEGIAYNLTLES
47	40A6 HC-CDR3	DRDTVGITGWFAY
48	40A6 LC-CDR1	KASQSVGVNVD
49	40A6 LC-CDR2	GSANRHT

[0311]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
50	40A6 LC-CDR3	LQYGSVPYT
51	항-ILT3 16B1 모 HC 가변 도메인	QVQLKESGPGVLVQASETSLTCTVSGFSLTNYCVNWV RQPSGKGPEWLGRFWFDEGKAYNLTLESRLSISGDTSK NQVFLRMNSLRADDTGTYYCTDRDRTVGITGWFAYW GQGTLLVTVSS
52	항-ILT3 16B1 모 LC 가변 도메인	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQ QTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSDFLTIS NVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGPGTKLELK
53	16B1 HC-CDR1	NYCVN
54	16B1 HC-CDR2	RFWFDEGKAYNLTLES
55	16B1 HC-CDR3	DRDRTVGITGWFAY
56	16B1 LC-CDR1	KASQSVGINVD
57	16B1 LC-CDR2	GSANRHT
58	16B1 LC-CDR3	LQYGSVPYT
59	항-ILT3 11D1 모 HC 가변 도메인	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFRTYWIEWV KQRPBGHGLEWIGEILPGNGNTHFNENFKDKATFTADTS SNAAYMQLSSLTSEDSAVYYCVRRLLGRGPFDWGGQ TTTLTVSS
60	항-ILT3 11D1 모 LC 가변 도메인	DIQMTQSPSSLSVSLGKKVTITCKASQDINEYIGWYQR KPGKGPRLLIHYTSTLQSGIPSRFSGSGSGRDYSLISNL EPEDIATYYCLQYANPLPTFGGGTKLEIK
61	11D1 HC-CDR1	TYWIE
62	11D1 HC-CDR2	EILPGNGNTHFNENFKD
63	11D1 HC-CDR3	RRLGRGPFD
64	11D1 LC-CDR1	KASQDINEYIG
65	11D1 LC-CDR2	YTSTLQS
66	11D1 LC-CDR3	LQYANPLPT
67	항-ILT3 17H12 모 HC 가변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSAASGFTFSNFDMAW VRQAPTRGLEWVSSITYDGGSTSYRDSVKGRFTISRDN AKGTLYLQMDSLRSEDATYYCTTVESIA TISTYFDYW GQGMVMTVSS
68	항-ILT3 17H12 모 LC 가변 도메인	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVMSRYDLIHW YQKPGQPKLLIFRASDLASGIPARFSGSGSGTDFLT INPVQADDIATYYCQQTRKSPPTFGGGTRLELK
69	17H12 HC-CDR1	NFDMA
70	17H12 HC-CDR2	SITYDGGSTSYRDSVKG
71	17H12 HC-CDR3	VESIA TISTYFDY
72	17H12 LC-CDR1	RASQSVMSRYDLIH
73	17H12 LC-CDR2	RASDLAS
74	17H12 LC-CDR3	QQTRKSPPT
75	항-ILT3 37C8 모 HC 가변 도메인	QVQLKESGPGVLVQASETSLTCTVSGFSLTNYCVNWV RQPSGKGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSK KNQVFLKMNRLRTDDTGTYYCTDRDRTMGITGWFAY WGQGTLLVTVSS

[0312]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
76	항-ILT3 37C8 모 LC 가변 도메인	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQ QTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSGFTLTIS NVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGP GTKLELK
77	37C8 HC-CDR1	SYCVN
78	37C8 HC-CDR2	RFWYDEGKVYNLTLES
79	37C8 HC-CDR3	DRDTMGITGWFA Y
80	37C8 LC-CDR1	KASQSVGINVD
81	37C8 LC-CDR2	GSANRHT
82	37C8 LC-CDR3	LQYGSVPYT
83	항-ILT3 1G12 모 HC 가변 도메인	QVQMQQSGTELMKPGASMKISCKATGYTFSTYWIQWI KQRPGHGLEWIGEILPGSGTTN YNENFKGKATFSADTS SNTAYIHLSSLTSEDSAVFYCARRLGRGPF DYWGQGT LTVSS
84	항-ILT3 1G12 모 LC 가변 도메인	DIQMTQSPSSLSASLGKVTITCEASQDINKHIDWYQH QPGRGPSLLIHYASILQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSITSLE PEDIATYYCLQYDNLLPTFGGGTKLEIK
85	1G12 HC-CDR1	TYWIQ
86	1G12 HC-CDR2	EILPGSGTTN YNENFKG
87	1G12 HC-CDR3	RLGRGPF DY
88	1G12 LC-CDR1	EASQDINKHID
89	1G12 LC-CDR2	YASILQP
90	1G12 LC-CDR3	LQYDNLLPT
91	항-ILT3 20E4 모 HC 가변 도메인	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSVNWVR QPSGKGLEWMGRFWYDGGTAYNSTLESRLSISGDTSK NQVFLKMNSLQTDDTGTY YCTRDRDTMGITGWFA YW GQGT LVT VSP
92	항-ILT3 20E4 모 LC 가변 도메인	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGVNVDWYQ QTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTIS NVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGAGTKLELK
93	20E4 HC-CDR1	SYSVN
94	20E4 HC-CDR2	RFWYDGGTAYNSTLES
95	20E4 HC-CDR3	DRDTMGITGWFA Y
96	20E4 LC-CDR1	KASQSVGVNVD
97	20E4 LC-CDR2	GSANRHT
98	20E4 LC-CDR3	LQYGSVPYT
99	항-ILT3 24A4 모 HC 가변 도메인	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWV RQPSGKGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDT SKNQVFLKMNRRLRTDDTGTY YCTRDRDTLGITGWFA Y WGQGT LVT VSS
100	항-ILT3 24A4 모 LC 가변 도메인	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQ QTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSGFTLTIS NVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGP GTKLELK
101	24A4 HC-CDR1	SYCVN
102	24A4 HC-CDR2	RFWYDEGKVYNLTLES
103	24A4 HC-CDR3	DRDTLGITGWFA Y

[0313]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역		
SEQ ID NO:	설명	서열
104	24A4 LC-CDR1	KASQSVGINVD
105	24A4 LC-CDR2	GSANRHT
106	24A4 LC-CDR3	LQYGSVPYT
107	리더 서열 A	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
108	리더 서열 B	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC
109	마우스 항-ILT3 p52B8 모 HC: 무린 IgG2a 중쇄	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSNYGMSWV RQTPDRRLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLKSEDTAMYCYGRRLWFRSLYYAMD YWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTL GCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDDKIEPRGP TIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISSPIVT CVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQQTTHREDY NSTLRVVSALPIQHQQDWMMSGKEFKCKVNNKDLPAPIE RTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVT DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK
110	마우스 항-ILT3 p52B8 모 LC: 무린 카파 경쇄	NIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASEKVDSEFGNSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSLNDSGVPARFSGSGSRDTFA LTIDPVEADDAATYCYQNNEDPYTFGGGTKEIKRA DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVK WKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKD EYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
111	키메라 항-ILT3 마우스 52B8 VH 모/인간 IgG4 (S228P)	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSNYGMSWV RQTPDRRLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLKSEDTAMYCYGRRLWFRSLYYAMD YWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K
112	키메라 항-ILT3 마우스 52B8 VH M64V/인간 IgG4 (S228P)	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSNYGMSWV RQTPDRRLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLKSEDTAMYCYGRRLWFRSLYYAMD YWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF

[0314]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
		NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG K
113	마우스 항-ILT3 52B8 VH M64L/인간 IgG4 (S228P)	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSNYGMSWV RQTPDRRLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN KNTLYLQMSSLKSEDTAMYCGRRLLWFRSLYYAMDY WGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG K
114	키메라 항-ILT3 마우스 52B8 모 VL / 인간 카파	NIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASEKVDSEFGNSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPARFSGSGSRDTFA LTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPYTFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
115	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTSLTVSS
116	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTSLTVSS
117	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64L)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTSLTVSS
118	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101F)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLFRSLYYAMD YWGQGTSLTVSS
119	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Y)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLYFRSLYYAMD YWGQGTSLTVSS

[0315]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
120	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Q)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLQFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSS
121	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGTLLTVSS
122	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 (M64V)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGTLLTVSS
123	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 (M64L)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGTLLTVSS
124	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL1	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGQPPLLIYLTSLNDSGVPDFSGSGSRTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK
125	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGQPPLLIYLTSLNDSGVPDFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK
126	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGQAPRLLIYLTSLNDSGVPARFSGSGSRTDFT LTISLLEPEDFAVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK
127	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL4	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGQAPRLLIYLTSLNDSGIPARFSGSGSGTDFT LTISLLEPEDFAVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK
128	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK
129	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPSRFSGSGSRTDFT LTISLQPEDFATYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK
130	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL7	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPSRFSGSGSRTDFT LTISLQPEDFATYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK
131	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL8	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPARFSGSGSRTDFT LTISLQPEDFATYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK
132	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2, (S35A)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNAFMH WYQQKPGQPPLLIYLTSLNDSGVPDFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK

[0316]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
133	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2, (S35N)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNNFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
134	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2, (N34Q)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGQSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
135	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2, (N34D)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGDSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
136	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5, (S35A)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGNAFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
137	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5, (S35N)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGNNFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
138	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5 (N34Q)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGQSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
139	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5, (N34D)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGDSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
140	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
141	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V)/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG

[0317]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
		FYPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
142	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64L)/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
143	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101F)/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
144	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Y)/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
145	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Y)/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG

[0318]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
	W101Q)/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK
146	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK
147	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 (M64V)/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK
148	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 (M64L)/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR

[0319]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역		
SEQ ID NO:	설명	서열
		RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGK
149	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL1/카파 불변 도메인	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSRTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
150	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2/카파 불변 도메인	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
151	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL3/카파 불변 도메인	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGQAPRLIYLTSNLD SGVPARFSGSGSRTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
152	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL4/카파 불변 도메인	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGQAPRLIYLTSNLD SGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
153	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5/카파 불변 도메인	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
154	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL6/카파 불변 도메인	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSRTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
155	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL7/카파 불변 도메인	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSRTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

[0320]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
156	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL8/카파 불변 도메인	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGNSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPARFSGSGSRTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
157	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2 (S35A)/카파 불변 도메인	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNAFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSLNDSGVPRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
158	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2 (S35N)/카파 불변 도메인	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSLNDSGVPRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
159	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2 (N34Q)/카파 불변 도메인	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGQSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSLNDSGVPRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
160	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL2 (N34D)/카파 불변 도메인	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGDSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLTSLNDSGVPRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
161	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5 (S35A)/카파 불변 도메인	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGNAFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
162	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5 (S35N)/카파 불변 도메인	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGNFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
163	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGQSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW

[0321]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역		
SEQ ID NO:	설명	서열
	(N34Q)/카파 불변 도메인	KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
164	인간화 52B8 LC 가변 도메인 VL5 (N34D)/카파 불변 도메인	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGDSFMH WYQQKPGKAPKLLIYLTSLNDSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
165	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1/ 인간 IgG1 HC (L234A L235A D265S) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCTVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
166	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCTVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
167	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64L)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCTVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLL

[0322]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
		YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGK
168	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101F)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGK
169	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Y)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLYFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGK
170	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Q)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLQFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGK
171	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2/ 인간 IgG1 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL

[0323]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
	(L234A, L235A, D265S) 불변 도메인	YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
172	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 (M64V)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAM DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
173	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 (M64L)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAM DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
174	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

[0324]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
175	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V)/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSLG
176	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64L)/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSLG
177	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V), W101F/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLFFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSLG
178	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Y)/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLYFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG

[0325]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
		FYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
179	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, 101Q)/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLQFRSLYYAMD YWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
180	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
181	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 (M64V)/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
182	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 (M64L)/인간 IgG4 (S228P) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES

[0326]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
		KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSL G
183	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPG
184	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPG
185	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64L)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPG

[0327]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
186	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101F)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLFRSLYYAMD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG
187	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Y)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLYFRSLYYAMD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG
188	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V, W101Q)/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLQFRSLYYAMD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG
189	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

[0328]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
		PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPG
190	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 M64V/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPG
191	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH2 M64L/ 인간 IgG1 HC (L234A, L235A, D265S) (K-) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAM DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPG
192	키메라 항-ILT3 래트 40A6 모 HC 가변 도메인/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	QVQLKESGPGGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYINWVR QSSGKGPEWMGRFWYDEGIAYNLTLESRLSISGDTSK NQVFLKMNSLRTGDTGTYYCTRDRDTVGITGWFAYW GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVDHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK

[0329]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
193	키메라 항-ILT3 래트 40A6 모 LC 가변 도메인/인간 카파	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGVNVDWYQ QTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSDFLTIS DVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGAGTKLELKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
194	키메라 항-ILT3 래트 16B1 모 HC 가변 도메인/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTNYCVNWV RQPSGKGPEWLGRFWFDEGKAYNLTLERLSISGDTSK NQVFLRMNSLRADDGTYYCTRDRD TVGITGWFAYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVS VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP GK
195	키메라 항-ILT3 래트 16B1 모 LC 가변 도메인/인간 카파	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQ QTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSDFLTIS NVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGPGTKLELKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
196	키메라 항-ILT3 마우스 11D1 모 HC 가변 도메인/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	QVQLQQSGAELMKPGASVKISKATGYTFRTYWIEWV KQRP GHGLEWIGEILPGNGNTHFENENFKDKATFTADTS SNAAYMQLSSLTSEDSAVYYCVRRLGRGPFDFWGQG TTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
197	키메라 항-ILT3 마우스 11D1 모 LC 가변 도메인/인간 카파	DIQMTQSPSSLSVSLGGKVTITCKASQDINEYIGWYQR KPGKGPRLLIHYTSTLQSGIPSRFSGSGSGR DYSLSISNL EPEDIATYYCLQYANPLPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
198	키메라 항-ILT3 래트 17H12 모	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSAASGFTFSNFDMAW VRQAPTRGLEWVSSITYDGGSTSYRDSVKGRFTISRDN AKGTLYLQMDSLRSEDATATYYCTTVESIA TISTYFDYW

[0330]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
	HC 가변 도메인/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	GQGVMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
199	키메라 항-ILT3 래트 17H12 모 LC 가변 도메인/인간 카파	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVMSRYDLIHWYQKPGQPKLLIFRASDLASGIPARFSGSGSGTDFTLTINPVQADDIATYYCQQTRKSPPTFGGGTRLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
200	키메라 항-ILT3 래트 37C8 모 HC 가변 도메인/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWVRQPSGKGPEWLGFRWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMNRLRTDDTGTYICTRDRDTMGITGWFAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
201	키메라 항-ILT3 래트 37C8 모 LC 가변 도메인/인간 카파	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSGFTLTISNVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGPGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
202	키메라 항-ILT3 마우스 1G12 모 HC 가변 도메인/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	QVQMQQSGTELMKPGASMKISCKATGYTFSTYWIQWIKQRPGHGLEWIGEILPGSGTTNENFNGKATFSADTSNTAYIHLSSLTSEDSAVFYCARRLGRGPFYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD

[0331]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역		
SEQ ID NO:	설명	서열
		IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
203	키메라 항-ILT3 마우스 1G12 모 LC 가변 도메인/인간 카파	DIQMTQSPSSLSASLGKVTITCEASQDINKHIDWYQHQPGRGPSLLIHYASILQPGIPSRFSGSGSGRDYSFITSLEPEDIATYYCLQYDNLLPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
204	키메라 항-ILT3 랫트 20E4 모 HC 가변 도메인/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSVNWVRQPSGKGLEWMGRFWYDGGTAYNSTLESRLSISGDTSKNQVFLKMNSLQTDGTYICTRDRDTMGITGWFAYWGGQTLVTVSPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
205	키메라 항-ILT3 랫트 20E4 모 LC 가변 도메인/인간 카파	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGVNVDWYQQTTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTISNVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
206	키메라 항-ILT3 랫트 24A4 모 HC 가변 도메인/인간 IgG4 (S228P) 불변 도메인	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWVRQPSGKGPEWLG RFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMNSLQTDGTYICTRDRDTLGITGWFAYWGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207	키메라 항-ILT3 랫트 24A4 모 LC 가변 도메인/인간 카파	ETVMTQSPTSLASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTTPGQSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSGFTLTISNVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGPGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0332]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
208	인간화 52B8 HC 가변 도메인 VH1 (M64V)/ 인간 IgG1 HC (N297A) 불변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWV RQAPGKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRRLLWFRSLYYAMD YWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
209	인간 IgG1 HC 불변 도메인 (N297A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCTVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
210	키메라 항-ILT3 40A6 래트 VH /인간 IgG1 (N297A)	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYINWVR QSSGKGPEWMGRFWYDEGIAYNLTLESRLSISGDTSK NQVFLKMNSLRGTGTYICTRDRDTVGITGWFAFW GQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
211	키메라 항-ILT3 16B1 래트 VH /인간 IgG1 (N297A)	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTNYCVNWV RQPSGKGPEWLGRFWFDEGKAYNLTLESRLSISGDTSK NQVFLRMNSLRADDTGTYICTRDRDTVGITGWFAFW GQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK

[0333]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
		LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
212	키메라 항-ILT3 11D1 마우스 VH /인간 IgG1 (N297A)	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFRTYWIEWV KQRPBGHGLEWIGEILPGNGNTHFNENFKDKATFTADTS SNAAYMQLSSLTSEDSAVYYCVRRLLGRGPFDFWGQG TTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
213	키메라 항-ILT3 17H12 래트 VH /인간 IgG1 (N297A)	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSAASGFTFSNFDMAW VRQAPTRGLEWVSSITYDGGSTSYRDSVKGRFTISRDN AKGTLYLQMDSLRSEDATATYYCTTVESIASTISTYFDYW GQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
214	키메라 항-ILT3 37C8 래트 VH /인간 IgG1 (N297A)	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWV RQPSGKGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDT S KNQVFLKMNRLRTDDTGTYICTRDRDTMGITGWFAY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL S PGK
215	키메라 항-ILT3 1G12 마우스 VH /인간 IgG1 (N297A)	QVQMQQSGTELMKPGASMKISCKATGYTFSTYWIQWI KQRPBGHGLEWIGEILPGSGTTNENFKGKATFSADTS SNTAYIHLSSLTSEDSAVFYCARRLLGRGPFDFWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC

[0334]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역

SEQ ID NO:	설명	서열
		PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
216	키메라 항-ILT3 20E4 래트 VH /인간 IgG1 (N297A)	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSVNWVRQPSGKGLEWMGRFWYDGGTAYNSTLESRLSISGDTSKNQVFLKMNSLQTDGTYYCTRDRDTMGITGWFAYWGGQTLVTVSPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
217	키메라 항-ILT3 24A4 래트 VH /인간 IgG1 (N297A)	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWVRQPSGKGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMNSLRTDDGTYYCTRDRDTLGITGWFAYWGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
218	키메라 항-ILT3 40A6 래트 VH /인간 IgG1 (N297A)	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSINWVRQSSGKGPEWMGRFWYDEGIAYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMNSLRTGDTGTYCTRDRDTVGITGWFAYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0335]

표 5 - 예시적인 항-ILT3 항체 영역 및 불변 영역		
SEQ ID NO:	설명	서열
219	LC-CDR3 뒤의 잔기 Xaa는 임의의 아미노산임	FGXG
220	HC-CDR1 앞의 잔기 Xaa는 임의의 아미노산임	CXXX
221	HC-CDR1 앞의 잔기	LEWIG
222	HC-CDR3 뒤의 잔기 Xaa는 임의의 잔기임	WGXG
223	인간 IgG1 HC 불변 도메인 잔기 148은 N297A에 상응함, 잔기 180은 D265A에 상응함	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAIVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0336]

[0337]

구체적 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 용도는 하기 표 6에 제시된 항-ILT3 항체를 제공한다. VH의 위치 101에서 트립토판 잔기의 대체를 포함하는 항체를 제외하고, 본원에 개시된 항체는 인간 ILT3에 결합한다.

표 6 - 예시적인 항-ILT3 항체			
mAb 번호	설명	SEQ ID NO:	
		중쇄	경쇄
1	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL1) IgG4 S228P / 카파	140	149
2	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL2) IgG4 S228P / 카파	140	150
3	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL3) IgG4 S228P / 카파	140	151
4	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL4) IgG4 S228P / 카파	140	152
5	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL1) IgG4 S228P / 카파	146	149
6	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL2) IgG4 S228P / 카파	146	150
7	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL3) IgG4 S228P / 카파	146	151
8	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL4) IgG4 S228P / 카파	146	152
9	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL1) IgG4 S228P / 카파	141	149
10	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2) IgG4 S228P / 카파	141	150
11	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL3) IgG4 S228P / 카파	141	151
12	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL4) IgG4 S228P / 카파	141	152
13	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL1) IgG4 S228P / 카파	147	149
14	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL2) IgG4 S228P / 카파	147	150
15	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL3) IgG4 S228P / 카파	147	151
16	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL4) IgG4 S228P / 카파	147	152
17	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL1) IgG4 S228P / 카파	142	149
18	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL2) IgG4 S228P / 카파	142	150

[0338]

표 6 - 예시적인 항-ILT3 항체			
mAb 번호	설명	SEQ ID NO:	
		중쇄	경쇄
19	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL3) IgG4 S228P / 카파	142	151
20	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL4) IgG4 S228P / 카파	142	153
21	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL1) IgG4 S228P / 카파	148	149
22	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL2) IgG4 S228P / 카파	148	150
23	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL3) IgG4 S228P / 카파	148	151
24	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL4) IgG4 S228P / 카파	148	152
25	인간화 항-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / 카파	167	150
26	인간화 항-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL5) L234A L235A D265S) IgG1 / 카파	167	153
27	인간화 항-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL6) L234A L235A D265S) IgG1 / 카파	167	154
28	인간화 항-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL7) L234A L235A D265S) IgG1 / 카파	157	155
29	인간화 항-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL8) L234A L235A D265S) IgG1 / 카파	167	156
30	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5) IgG4 S228P / 카파	141	153
31	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL6) IgG4 S228P / 카파	141	154
32	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL7) IgG4 S228P / 카파	141	155
33	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL8) IgG4 S228P / 카파	141	156
34	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL2) IgG4 S228P / 카파	143	150
35	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL2) IgG4 S228P / 카파	144	150
36	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL2) IgG4 S228P / 카파	145	150
37	인간화 항-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101F / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / 카파	143	150
38	인간화 항-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101Y / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / 카파	144	150

[0339]

표 6 - 예시적인 항-ILT3 항체			
mAb 번호	설명	SEQ ID NO:	
		중쇄	경쇄
39	인간화 항-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101Q / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / 카파	145	150
40	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 S35A) IgG4 S228P / 카파	141	157
41	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 S35N) IgG4 S228P / 카파	141	158
42	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 N34Q) IgG4 S228P / 카파	141	159
43	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 N34D) IgG4 S228P / 카파	141	160
44	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 S35A) IgG4 S228P / 카파	141	161
45	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 S35N) IgG4 S228P / 카파	141	162
46	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34Q) IgG4 S228P / 카파	141	163
47	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34D) IgG4 S228P / 카파	141	164
48	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5) IgG4 S228P / 카파	143	153
49	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5) IgG4 S228P / 카파	144	153
50	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5) IgG4 S228P / 카파	145	153
51	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 S35A) IgG4 S228P / 카파	143	161
52	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 S35N) IgG4 S228P / 카파	143	161
53	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 N34Q) IgG4 S228P / 카파	143	163
54	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 N34D) IgG4 S228P / 카파	143	164
55	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 S35A) IgG4 S228P / 카파	144	161
56	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 S35N) IgG4 S228P / 카파	144	162
57	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 N34Q) IgG4 S228P / 카파	144	163
58	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 N34D) IgG4 S228P / 카파	144	164

[0340]

표 6 - 예시적인 항-ILT3 항체			
mAb 번호	설명	SEQ ID NO:	
		중쇄	경쇄
59	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 S35A) IgG4 S228P / 카파	145	161
60	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 S35N) IgG4 S228P / 카파	145	162
61	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 N34Q) IgG4 S228P / 카파	145	163
62	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 N34D) IgG4 S228P / 카파	145	164
63	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL1 N34Q) IgG1 N297A / 카파	208	124
64	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 IgG1 N297A / 카파	208	125
65	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 N34Q) IgG1 N297A / 카파	208	159
66	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL3 N34Q) IgG1 N297A / 카파	208	126
67	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL4 N34Q) IgG1 N297A / 카파	208	127
68	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 IgG1 N297A / 카파	209	128
69	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34Q) IgG1 N297A / 카파	208	163
70	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL6 N34Q) IgG1 N297A / 카파	208	129
71	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL7 N34Q) IgG1 N297A / 카파	208	130
72	인간화 항-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL8 N34Q) IgG1 N297A / 카파	208	131
73	키메라 항-ILT3 52B8 마우스 VH/인간 IgG4 (S228P):마우스 VL/인간 카파	111	114
74	키메라 항-ILT3 52B8 마우스 VH M64V/인간 IgG4 (S228P):마우스 VL/인간 카파	112	114
75	키메라 항-ILT3 52B8 마우스 VH M64L/인간 IgG4 (S228P):마우스 VL/인간 카파	113	114
76	키메라 항-ILT3 52B8 마우스 VH/인간 IgG1 (N297A):마우스 VL/인간 카파	SEQ ID NO: 111의 잔기 1-122	114

[0341]

표 6 - 예시적인 항-ILT3 항체			
mAb 번호	설명	SEQ ID NO:	
		중쇄	경쇄
		및 SEQ ID NO: 209	
77	키메라 항-ILT3 52B8 마우스 VH M64V/인간 IgG1 (N297A):마우스 VL/인간 카파	SEQ ID NO: 112의 관기 1- 122 및 SEQ ID NO: 209	114
78	키메라 항-ILT3 52B8 마우스 VH/인간 IgG1:마우스 VL/인간 카파	SEQ ID NO: 111의 관기 1- 122 및 SEQ ID NO: 9	114
79	키메라 항-ILT3 52B8 마우스 VH M64V/인간 IgG1:마우스 VL/인간 카파	SEQ ID NO: 112의 관기 1- 122 및 SEQ ID NO: 9	114
80	키메라 항-ILT3 40A6 래트 VH/인간 IgG4 (S228P):래트 VL/인간 카파	192	193
81	키메라 항-ILT3 16B1 래트 VH/인간 IgG4 (S228P):래트 VL/인간 카파	194	195
82	키메라 항-ILT3 11D1 마우스 VH/인간 IgG4 (S228P):마우스 VL/인간 카파	196	197
83	키메라 항-ILT3 17H12 래트 VH/인간 IgG4 (S228P):래트 VL/인간 카파	198	199
84	키메라 항-ILT3 37C8 래트 VH/인간 IgG4 (S228P):래트 VL/인간 카파	200	201
85	키메라 항-ILT3 1G12 마우스 VH/인간 IgG4 (S228P):마우스 VL/인간 카파	201	203
86	키메라 항-ILT3 20E4 래트 VH/인간 IgG4 (S228P):래트 VL/인간 카파	204	205

[0342]

표 6 - 예시적인 항-ILT3 항체			
mAb 번호	설명	SEQ ID NO:	
		중쇄	경쇄
87	키메라 항-ILT3 24A4 래트 VH/인간 IgG4 (S228P):래트 VL/인간 카파	206	207
88	키메라 항-ILT3 40A6 래트 VH/인간 IgG1 (N297A):래트 VL/인간 카파	210	193
89	키메라 항-ILT3 16B1 래트 VH/인간 IgG1 (N297A):래트 VL/인간 카파	211	195
90	키메라 항-ILT3 11D1 마우스 VH/인간 IgG1 (N297A):마우스 VL/인간 카파	212	197
91	키메라 항-ILT3 17H12 래트 VH/인간 IgG1 (N297A):래트 VL/인간 카파	213	199
92	키메라 항-ILT3 37C8 래트 VH/인간 IgG1 (N297A):래트 VL/인간 카파	214	201
93	키메라 항-ILT3 1G12 마우스 VH/인간 IgG1 (N297A):마우스 VL/인간 카파	215	203
94	키메라 항-ILT3 20E4 래트 VH/인간 IgG1 (N297A):래트 VL/인간 카파	216	205
95	키메라 항-ILT3 24A4 래트 VH/인간 IgG1 (N297A):래트 VL/인간 카파	217	207
96	키메라 항-ILT3 40A6 래트 VH/인간 IgG1 (N297A):래트 VL/인간 카파	215	193

[0343]

[0344]

본 발명의 특정한 실시양태에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 단편은 본원에 또는 하기 표 7에 개시된 항-ILT3 항체 분자의 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2 및 LC-CDR3을 포함하는 인간 또는 인간화 항-ILT3 항체 또는 항원 결합 단편 또는 키메라 항-ILT3 항체 또는 항원 결합 단편이다.

표 7						
mAb	HC-CDR1	SEQ ID NO.	HC-CDR2	SEQ ID NO.	HC-CDR3	SEQ ID NO.
52B8	NYGMS	15	TISGGGDYTNYPDSVRG	18	RLWFRSLYYAMDY	21
40A6	SYSIN	45	RFWYDEGIAYNLTL	46	DRDTVGITGWFA	47
16B1	NYCVN	53	RFWFDEGKAYNLTL	54	DRDTVGITGWFA	55
11D1	TYWIE	61	EILPGNGNTHFNENFKD	62	RRLGRGPFD	63
17H12	NFDMA	69	SITYDGGSTSYRDSVKG	70	VESIATISTYFDY	71
37C8	SYCVN	77	RFWYDEGKVYNLT	78	DRDTMGITGWFA	79
1G12	TYWIQ	85	EILPGSGTTNYNENFKG	86	RLGRGPFDY	87
20E4	SYSVN	93	RFWYDGGTAYNST	94	DRDTMGITGWFA	95
24A4	SYCVN	101	RFWYDEGKVYNLT	102	DRDTLGITGWFA	103
mAb	LC-CDR1		LC-CDR2		LC-CDR3	
52B8	RASEKVDSFGQSF	39	LTSNLDS	41	QQNNEDPYT	42
40A6	KASQSVGVNVD	48	GSANRHT	49	LQYGSVPYT	50
16B1	KASQSVGINVD	56	GSANRHT	57	LQYGSVPYT	58
11D1	KASQDINEYIG	64	YTSTLQS	65	LQYANPLPT	66
17H12	RASQSVMSRYDLIH	72	RASDLAS	73	QQTRKSPPT	74
37C8	KASQSVGINVD	80	GSANRHT	81	LQYGSVPYT	82
1G12	EASQDINKHID	88	YASILQP	89	LQYDNLPT	90
20E4	KASQSVGVNVD	96	GSANRHT	97	LQYGSVPYT	98
24A4	KASQSVGINVD	104	GSANRHT	105	LQYGSVPYT	106

[0345]

[0346]

[0347]

본 발명에 유용한 항-PD-1 항원 결합 단백질 및 항원 결합 단편

본 발명의 임의의 방법, 조성물 및 용도에 유용한 "항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편"은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. PD-1 및 그의 리간드에 대한 대체 명칭 또는 동의어는 다음을 포함한다: PD-1에 대해 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2; PD-L1에 대해 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H; 및 PD-L2에 대해 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc 및 CD273. 인간 개체를 치료하는 본 발명의 임의의 방법, 조성물 및 용도에서, PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단하거나 또는 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 다의 결합을 차단하는 PD-1 길항제이다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 유전자좌 번호: NP_005009에서 찾아볼 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 유전자좌 번호: NP_054862 및 NP_079515에서 찾아볼 수 있다. 항-PD-1 항체는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0348]

본 발명의 방법 및 용도에 유용한, 인간 PD-1에 결합하는 mAb의 예는 US 7,521,051, US 8,008,449 및 US 8,354,509에 기재되어 있다. 본 발명의 방법, 조성물 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 항-인간 PD-1 mAb는 다음을 포함한다: 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)]에 기재된 구조를 갖고 도 1에 제시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화 IgG4 mAb인 캄브롤리주맵 (이전에 MK-3475, SCH 900475 및 램브롤리주맵으로 공지됨), 및 WO 2008/156712 및 표 8에 기재된 인간화 항체 h409A11,

h409A16 및 h409A17.

- [0349] 본 발명의 방법, 조성물, 키트 및 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열식별번호: 224, 225 및 226에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 227, 228 및 229에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는 (b) 서열식별번호: 230, 231 및 232에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 233, 234 및 235에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 항체이다. 구체적 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 모노클로날 항체이다.
- [0350] 본 발명의 방법, 조성물 및 용도의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, (a) 서열식별번호: 236에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (b) 서열식별번호: 237 또는 그의 변이체; 서열식별번호: 238 또는 그의 변이체; 및 서열식별번호: 239 또는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0351] 본 발명의 방법, 조성물 및 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, (a) 서열식별번호: 240에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 241에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 그의 변이체; 서열식별번호: 242 또는 그의 변이체; 또는 서열식별번호: 243 또는 그의 변이체를 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다.
- [0352] 본 발명의 방법, 조성물 및 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, (a) 서열식별번호: 240에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄 및 (b) 서열식별번호: 241에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다.
- [0353] 본 발명의 방법, 조성물, 키트 및 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 244, 245 및 246에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 및 서열식별번호: 249, 250 및 251에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 항체이다. 구체적 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 모노클로날 항체이다.
- [0354] 본 발명의 방법, 조성물 및 용도의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, (a) 서열식별번호: 252에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (b) 서열식별번호: 247 또는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0355] 본 발명의 방법, 조성물 및 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, (a) 서열식별번호: 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 248에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다.
- [0356] 하기 표 8 및 표 9는 본 발명의 방법, 조성물, 키트 및 용도에 사용하기 위한 예시적인 항-PD-1 mAb의 아미노산 서열의 목록을 제공한다.

표 8. 예시적인 항-인간 PD-1 항체	
A. WO2008/156712에서의 hPD-1.09A의 경쇄 및 중쇄 CDR (웹브롤리주맵의 경쇄 및 중쇄 CDR) 포함	
CDRL1	RASKGVSTSGYSYLH SEQ ID NO: 224
CDRL2	LASYLES SEQ ID NO: 225
CDRL3	QHSRDLPLT SEQ ID NO: 226
CDRH1	NYYMY SEQ ID NO: 227
CDRH2	GINPSNGGTNFNEKFKN SEQ ID NO: 228
CDRH3	RDYRFDMGFDY SEQ ID NO: 229
B. WO2008/156712에서의 hPD-1.08A의 경쇄 및 중쇄 CDR 포함	
CDRL1	RASKSVSTSGFSYLH SEQ ID NO: 230
CDRL2	LASNLES SEQ ID NO: 231
CDRL3	QHSWELPLT SEQ ID NO: 232
CDRH1	SYLY SEQ ID NO: 233
CDRH2	GVNPSNGGTNFSEKFKS SEQ ID NO: 234
CDRH3	RDSNYDGGFDY SEQ ID NO: 235
C. WO 2008/156712에서의 성숙 h109A 중쇄 가변 (VH) 영역 및 성숙 K09A 경쇄 가변 (VL) 영역 중 하나 포함	
중쇄 VH	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQA PGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYME LKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS SEQ ID NO: 236 (웹브롤리주맵의 VH)
경쇄 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQK PGQAPRLLIYLAYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFA VYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK SEQ ID NO: 237 (웹브롤리주맵의 VL) 또는 EIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQKP GQSPQLLIYLAYLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG

[0357]

표 8. 예시적인 항-인간 PD-1 항체	
	VYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 238) 또는 DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQK PGQSPQLLIYLASYLESQVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDV GLYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK SEQ ID NO: 239
중쇄	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQA PGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYME LKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHQP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVQLHWDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK SEQ ID NO: 240 (램브롤리주맵의 중쇄)
경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQK PGQAPRLLIYLASYLESQVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFA VYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC SEQ ID NO: 241 (램브롤리주맵의 경쇄) 또는 EIVLTQSPSLPVTGPGEASISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQK PGQSPQLLIYLASYLESQVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV VYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC SEQ ID NO: 242 또는 DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQK PGQSPQLLIYLASYLESQVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDV GLYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC SEQ ID NO: 243

[0358]

표 9. 니볼루맵 중쇄 및 경쇄	
니볼루맵 중쇄	
CDR1	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 244)
CDR2	DASNRAT (SEQ ID NO: 245)
CDR3	QQSSNWPRT (SEQ ID NO: 246)
가변 영역	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTF GQGTVKVEIK (SEQ ID NO: 247)
경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTF GQGTVKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 248)
니볼루맵 중쇄	
CDR1	NSGMH (SEQ ID NO: 249)
CDR2	VIWYDGSKRYYADSVKG (SEQ ID NO: 250)
CDR3	NDDY (SEQ ID NO: 251)
가변 영역	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLE WVAIVWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAV YYCATNDDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 252)
중쇄	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLE WVAIVWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAV YYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 253)

[0359]

[0360]

본원의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 단독으로 또는 다른 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법은 1종 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 1종 이상의 항암제, 세포독성제 또는 세포증식억제제, 호르몬 치료, 백신 및/또는 다른 면역요법과 공동-제제화되고/거나 공동-투여되는 항-ILT3 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 조성물을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 수술, 방사선, 동결수술 및/또는 열요법을 포함한 다른 치유적 치료 양식과 조합되어 투여된다. 이러한 조합 요법은 유리하게는 투여되는 치료제의 보다 낮은 투여량을 이용할 수 있고, 따라서 다양한 단독요법과 연관된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다.

[0361]

"와 조합되어"는 요법 또는 치료제가 동시에 투여되고/거나 함께 전달되도록 제제화되어야 한다는 것을 의미하는 것으로 의도되지는 않지만, 이들 전달 방법은 본원에 기재된 범주 내에 있다. 항-ILT3 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편은 1종 이상의 다른 추가의 요법 또는 치료제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 항-ILT3 항원 결합 단백질, 항체 또는 항원 결합 단편 및 다른 작용제 또는 치료 프로토콜은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 그 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 추가로, 이러한 조합에 이용되는 추가의 치료제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 또는 상이한 조성물로 개별적으로 투여될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 일반적으로, 조합되어 이용되는 추가의 치료제는 이들이 개별적으로 이용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 이용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합되어 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 수준보다 더 낮을 것이다.

[0362]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 프로그램화된 사멸 수용체

1 (PD-1) 또는 그의 리간드 PD-L1 및 PD-L2의 1종 이상의 체크포인트 억제제 또는 길항제와 조합되어 투여된다. 억제제 또는 길항제는 항원 결합 단백질, 항체, 항원 결합 단편, 이뮤노어드레신, 융합 단백질 또는 올리고펩티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵 (옵디보®, 브리스톨 마이어스 스퀵, 뉴욕주 뉴욕), 펌브롤리주맵 (키트루다®, 머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션(Merck Sharp & Dohme Corp), 미국 뉴저지주 케널워스), 세미플리주맵 (레게네론(Regeneron), 뉴욕주 태리타운) 또는 피딜리주맵 (CT-011)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 이뮤노어드레신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 이뮤노글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 이뮤노어드레신)이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체, 예컨대 두르발루맵 (임핀지®, 아스트라제네카, 델라웨어주 윌밍톤), 아테졸리주맵 (테센트릭®, 로슈(Roche), 스위스 취리히) 또는 아벨루맵 (바벤시오®, 이엠디 세로노(EMD Serono), 매사추세츠주 빌러리카)이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 결합 길항제는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C 또는 MDX-1105로부터 선택된다.

[0363] BMS-936559로도 또한 공지된 MDX-1105는 WO2007/005874에 기재된 항-PD-L1 항체이다. 항체 YW243.55.S70은 WO 2010/077634에 기재된 항-PD-L1이다 (중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열은 각각 서열식별번호: 20 및 21에 제시됨).

[0364] 옵디보®, MDX-1106-04, ONO-4538 또는 BMS-936558로도 또한 공지된 니볼루맵은 WO2006/121168 및 미국 특허 번호 8,008,449에 기재된 완전 인간 IgG4 항-PD-1 항체이다.

[0365] 키트루다®, 람브롤리주맵, MK-3475 또는 SCH-900475로도 또한 공지된 펌브롤리주맵은 미국 특허 번호 8,354,509 및 WO2009/114335에 기재되고, 예를 들어 문헌 [Hamid, et al., New England J. Med. 369 (2): 134-144 (2013)]에 개시된 인간화 항-PD-1 항체이다. 펌브롤리주맵에 대한 중쇄 및 경쇄는 각각 서열식별번호: 225 및 226에 제시된 아미노산 서열에 의해 제시된다.

[0366] CT-011 (큐어 테크(Cure Tech))로도 또한 공지된 피딜리주맵은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG1 모노클로날 항체이다. 피딜리주맵 및 다른 인간화 항-PD-1 모노클로날 항체는 WO2009/101611에 개시되어 있다. 다른 항-PD-1 항체는 특히 AMP 514 (암플리문(Amplimmune)), 예를 들어 미국 특허 번호 8,609,089; 미국 공개 번호 2010028330; 및 미국 공개 번호 20120114649에 개시된 항-PD-1 항체를 포함한다.

[0367] AMP-514 (MEDI0680; 메드이문 엘엘씨(MedImmune LLC), 메릴랜드주 게이터스버그)는 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체이다.

[0368] PDR001 (스파르탈리주맵; 노파르티스(Novartis))은 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체이고, 미국 특허 번호 9,683,048에 개시되어 있다.

[0369] BGB-A317 (티슬렐리주맵; 베이진(Beigene))은 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체이고, 미국 특허 번호 8,735,553에 개시되어 있다.

[0370] MDPL3280A (체네테크/로슈)는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 모노클로날 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 번호 7,943,743 및 미국 공개 번호 20120039906에 개시되어 있다.

[0371] MGA012 (마크로제닉스(MacroGenics), 메릴랜드주 록빌)는 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체이다.

[0372] AMP-224 (B7-DCIg; 암플리문; 예를 들어 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 개시됨)는 PD-1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다.

[0373] 다른 항-PD-L1 결합제는 YW243.55.S70 (중쇄 및 경쇄 가변 영역은 WO2010/077634에서 서열식별번호: 20 및 21에 제시됨) 및 MDX-1105 (BMS-936559로도 또한 지칭됨)를 포함한다. 이것 및 다른 항-PD-L1 결합제는 WO2007/005874에 개시되어 있다.

[0374] 투약 및 투여

[0375] 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 (예를 들어, 표 8의 임의의 mAb) 또는 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 (예를 들어, 표 8의 임의의 mAb) 및 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 (예를 들어, 펌브롤리주맵)의 조합을 사용하여 암 및 구체적 실시양태에서 mTNBC, GBM, mPDAC, mSTS 또는 mNSCLC를 치료하기 위한 투여 요법 및 투여 경로가 본원에 제공된다.

[0376] 본원에 개시된 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 항-PD1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편은 연속 주입에 의해, 또는 예를 들어 매일, 1주에 1-7회, 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다,

매월, 격월, 분기마다, 반년마다, 매년 등으로, 공동으로 또는 연속적으로 투여되는 용량에 의해 투여될 수 있다. 용량은, 예를 들어 정맥내로, 피하로, 국소로, 경구로, 비강으로, 직장으로, 근육내로, 뇌내로, 척수내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용량은 정맥내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 피하로 투여된다. 치료 간격에 대한 총 용량은 일반적으로 적어도 0.05 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 보다 일반적으로 적어도 0.2 $\mu\text{g/kg}$, 0.5 $\mu\text{g/kg}$, 1 $\mu\text{g/kg}$, 10 $\mu\text{g/kg}$, 100 $\mu\text{g/kg}$, 0.25 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 5.0 mg/ml, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg 또는 그 초과이다. 용량은 또한 대상체의 혈청 중 항원 결합 단백질 (예를 들어, 항-ILT3 항체 또는 항-PD1 항체) 또는 항원 결합 단백질의 미리 결정된 표적 농도, 예컨대 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 $\mu\text{g/mL}$ 또는 그 초과를 달성하기 위해 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질은 10, 20, 50, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 또는 2500 mg/대상체로 매주, 격주, 3주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 매월, 격월 또는 분기마다 기준으로 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질은 10, 20, 50, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 또는 2500 mg/대상체로 매주, 격주, 3주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 매월, 격월 또는 분기마다 기준으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0377] 일부 실시양태에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질은 10, 20, 50, 80, 100, 200, 500, 1000 또는 2500 mg/대상체로 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 매월, 격월 또는 분기마다 기준으로 정맥내로 투여된다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 9 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 8 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.7 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.8 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 0.9 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg이다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 약 0.2 mg 내지 약 2 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 0.2 mg 내지 2 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 약 0.2 mg 내지 약 2250 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 0.2 mg 내지 2250 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 약 7.5 mg 내지 약 2250 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 7.5 mg 내지 2250 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 약 0.2 mg, 약 0.7 mg 또는 약 2 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 약 7.5 mg, 약 25 mg, 약 75 mg 또는 약 2250 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 0.2 mg, 0.7 mg 또는 2 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 7.5 mg, 25 mg, 75 mg, 225 mg, 750 mg 또는 2250 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 약 750 mg일 수 있다. 일부 구체적 방법에서, 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질의 용량은 750 mg일 수 있다.

[0378] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질은 항-ILT3 항원 결합 단백질과 공동으로 또는 연속적으로, 10, 20, 50, 80, 100, 200, 500, 1000 또는 2500 mg/대상체로 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 매월, 격월 또는 분기마다 기준으로 정맥내로 투여된다. 일부 구체적 방법에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단백질의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 9 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 8 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.7 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.8 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 0.9 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg이다. 일부 구체적 방법에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단백질의 용량은 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 25 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 175 mg 내지 약 250 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 150 mg 내지 약 240 mg, 약 175 mg 내지 약 240 mg, 약 200 mg 내지 약 240 mg이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 그의 항원 결합 단백질의 용량은 약 1 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg 또는 약 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단백질의 용량은 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg,

240 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg이다.

[0379] 본 발명의 방법 및 용도

[0380] 본 발명은 대상체에게 유효량의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 대상체에서 암을 치료하기에 충분한 유효량의 본원에 개시 또는 청구된 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 및/또는 PD-L2 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0381] 본 발명은 대상체에게 유효량의 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 대상체에게 본원에 개시된 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단편을 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2의 1종 이상의 억제제 또는 길항제와 조합하여 공동으로 또는 연속적으로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 한 실시양태에서, PD-1의 길항제는 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-L1 및 PD-L2에 대한 PD1의 결합을 차단하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 한 실시양태에서, PD-L1 또는 PD-L2의 길항제는 인간 PD-L1 또는 PD-L2에 결합하고 PD1에 대한 인간 PD-L1 또는 PD-L2의 결합을 차단하는 항체 또는 항원 결합 단편이다.

[0382] 추가 실시양태에서, 항 PD1 길항제는 항-PD-1 항체이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 세미플리맵, 피딜리주맵, AMP-514, PD001, BGB-A317, MDPL3280A 또는 MGA012이고, PD-L1 억제제는 두르발루맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C 또는 MDX-1105이다.

[0383] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 방법에서 치료되는 암은 췌장암, 흑색종, 유방암, 폐암, 두경부암, 기관지암, 결장직장암, 전립선암, 췌장암, 위암, 난소암, 방광암, 뇌 또는 중추 신경계 암, 말초 신경계 암, 식도암, 자궁경부암, 자궁 또는 자궁내막 암, 구강 또는 인두 암, 간암, 신장암, 고환암, 담도암, 소장 또는 충수암, 타액선암, 갑상선암, 부신암, 골육종 또는 연골육종이다.

[0384] 일부 실시양태에서, 암은 전이성 삼중 음성 유방암 (mTNBC), 재발성 수술불가능 교모세포종 (GBM), 전이성 췌장관 선암종 (mPDAC), 전이성 연부 조직 육종 (mSTS) 또는 전이성 비-편평 비소세포 폐암종 (mNSCLC)이다.

[0385] 일반적 방법

[0386] 분자 생물학에서의 표준 방법은 문헌 [Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA]에 기재되어 있다. 표준 방법은 또한 문헌 [Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY]에 나타나 있으며, 이는 박테리아 세포에서의 클로닝 및 DNA 돌연변이유발 (Vol. 1), 포유동물 세포 및 효모에서의 클로닝 (Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현 (Vol. 3) 및 생물정보학 (Vol. 4)을 기재하고 있다.

[0387] 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리 및 결정화를 포함한 단백질 정제 방법이 기재되어 있다 (문헌 [Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York]). 화학적 분석, 화학적 변형, 번역후 변형, 융합 단백질의 생산, 단백질의 글리코실화가 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N.J., pp. 384-391] 참조). 폴리클로날 및 모노클로날 항체의 생산, 정제 및 단편화가 기재되어 있다 (문헌 [Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, 상기 문헌]). 리간드/수용체 상호작용을 특징화하기 위한 표준 기술이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York] 참조).

[0388] 모노클로날, 폴리클로날 및 인간화 항체가 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Shepherd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001)

Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) J. Immunol. 165:6205; He, et al. (1998) J. Immunol. 160:1029; Tang et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Baca et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883; Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499]; 미국 특허 번호 6,329,511 참조).

[0389] 인간화에 대한 대안은 파지 상에 디스플레이된 인간 항체 라이브러리 또는 트랜스제닉 마우스에서의 인간 항체 라이브러리를 사용하는 것이다 (문헌 [Vaughan et al. (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839; Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377; Barbas et al. (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399]).

[0390] 항원의 정제는 항체의 생성에 필요하지 않다. 동물은 관심 항원을 보유하는 세포로 면역화될 수 있다. 이어서, 비장세포는 면역화 동물로부터 단리될 수 있고, 비장세포는 골수종 세포주와 융합되어 하이브리도마를 생산할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Meyard et al. (1997) Immunity 7:283-290; Wright et al. (2000) Immunity 13:233-242; Preston et al., 상기 문헌; Kaithamana et al. (1999) J. Immunol. 163:5157-5164] 참조).

[0391] 항체 또는 항원 결합 단편은, 예를 들어 소형 약물 분자, 효소, 리포솜, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)에 접합될 수 있다. 항체는 치료, 진단, 키트 또는 다른 목적에 유용하고, 예를 들어 염료, 방사성동위원소, 효소 또는 금속, 예를 들어 콜로이드성 금에 커플링된 항체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Le Doussal et al. (1991) J. Immunol. 146:169-175; Gibellini et al. (1998) J. Immunol. 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) J. Immunol. 162:2804-2811; Everts et al. (2002) J. Immunol. 168:883-889] 참조).

[0392] 면역계의 조직학의 표준 방법이 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Muller-Harmelink (ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al. (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al. (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY] 참조). 예를 들어, 항원 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능적 도메인, 글리코실화 부위 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 이용가능하다 (예를 들어, 진뱅크(GenBank), 벡터 NTI 스위트(VECTOR NTI Suite) (인포맥스, 인크.(Informax, Inc.)), 메틸랜드주 베데스다); GCG 위스콘신 패키지(GCG Wisconsin Package) (엑셀리스, 인크.(Accelrys, Inc.)), 캘리포니아주 샌디에고); 데시퍼(DECYPHER) (타임로직 코포레이션(TimeLogic Corp.)), 네바다주 크리스탈 베이); 문헌 [Menne, et al. (2000) Bioinformatics 16: 741-742; Menne, et al. (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren, et al. (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690] 참조).

[0393] 실시예

[0394] 대표적인 항-ILT3 항체로서 mAb 번호 46을 사용하는 하기 실시예는 예시적인 것으로 의도되고, 추가의 제한으로 해석되지 않아야 한다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 도면 및 모든 참고문헌, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다.

[0395] 실시예 1: 항-ILT3 항체의 안전성, 내약성, 약동학 및 약역학을 평가하기 위한 용량 증량 및 코호트 확장 연구

[0396] 부문 1: 항-ILT3 항체 단독요법 용량 증량 가속 적정 설계 (ATD)

[0397] 용량 증량은 잠재적 치료 용량 미만의 항-ILT3 항체로 치료되는 참가자의 수를 최소화하기 위해 ATD를 사용하여 항-ILT3 항체 단독요법을 평가함으로써 개시된다. ATD에서, 코호트당 1 내지 3명의 참가자는 연속 수준 사이에 최대 1/2 로그 단위 용량 증가가 있는 증가하는 DL의 항-ILT3 항체로 치료될 것이다 (도 1a, 도 1b 참조).

[0398] ATD로부터 mTPI (변형된 독성 확률 구간) 설계로의 이행은 하기 사건 중 어느 하나 또는 둘 다의 발생에 의해 촉발될 것이다: 1) DLT 기간 (제1주기) 동안 임의의 DL에서 약물과 관련되거나, 관련될 개연성이 있거나 또는 관련될 가능성이 있는 것으로 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 $\geq$ 등급 2 독성; 또는 2) ATD에서의 최고 DL 코호트가 DLT 평가 기간을 완료하였고, 그 DL의 항-ILT3 항체가 이 코호트에서 안전하고 내약성이 우수한 것으로 결정되었으며, 데이터가 이용가능한 경우에, 말초 혈액 단핵 세포에서의 수준 $\geq 75\%$ ILT3 수용체 점유율이

임의의 ATD DL에서 입증됨.

- [0399] ATD에서 참가자에 대해 참가자내 용량 증량이 허용될 것이다. 참가자는 1회 초과 용량 증량을 겪을 수 있다. 이것이 일어나려면, 참가자는 $\geq$ 등급 2 연구 약물-관련 독성 없이 항-ILT3 항체의 적어도 1 주기 (즉, 그 DL에 대한 DLT 기간)를 완료하였어야 하고, 보다 높은 DL의 안전성은 적어도 1명의 참가자에서 이미 평가되었어야 한다 (즉, 참가자는 보다 높은 DL로 DLT 기간을 완료하였어야 함). 1회 초과 용량 증량을 겪은 참가자의 경우, 이들의 DLT에 대한 기여는 이들이 등록된 초기 코호트에서 단지 1회만 계수될 것이고, 생검 샘플 수집은 반복되지 않을 것이다.
- [0400] 변형된 독성 확률 구간 설계 (mTPI)
- [0401] ATD 단계가 완료된 후, DLT 비율 30%를 표적으로 하는 MTD 및/또는 MAD를 확인하기 위해 mTPI 설계 (Ji Y, Wang S-J. Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3 + 3 design for practical phase I trials. J Clin Oncol 2013;31:1-12.)를 사용하여 항-ILT3 항체 단독요법의 용량 증량이 계속될 것이다. mTPI에 대한 항-ILT3 항체의 출발 용량은 ATD로부터의 이용가능한 안전성, PK 및 약역학 결과에 기초할 것이다. 항-ILT3 항체의 보다 낮은 및/또는 보다 높은 용량 및 추가의 코호트는 각각의 DL에서 이용가능한 안전성, PK 및 약역학 데이터를 합하여 그에 따라 탐구될 수 있다.
- [0402] mTPI 용량 증량 동안, 3 내지 6명의 참가자가 초기에 등록되어 항-ILT3 항체 단독요법을 받을 것이다. 치료 할당은 비-무작위 배정에 의해 달성될 것이다. 부문 1 (단독요법으로서의 항-ILT3 항체)에의 다음 DL로의 등록은 현재 DL의 모든 참가자가 21일의 DLT 평가를 완료하고 용량 증량 결정이 이루어졌을 때 시작될 것이다. 제1 참가자와 제2 참가자가 각각의 새로운 DL의 제1주기에서 연구 치료를 받을 때 그 사이에 적어도 24시간이 경과하여야 한다. 각각의 후속 DL은 유사하게 진행될 것이다. 부문 1의 mTPI 단계에서 참가자내 용량 증량은 허용되지 않는다.
- [0403] 진행성 질환으로 인해 부문 1에서 임의의 DL의 항-ILT3 항체를 중단하는 참가자는, 임상연구자의 판단으로 및 의뢰자와의 상담 및 그에 의한 승인 후에, 펙브롤리주맵과의 조합 치료를 받는 데 적격일 수 있다 (보다 세부사항에 대해서는 하기 "조합 요법으로서의 이행"이라는 제목의 하위-표제를 참조하길 바람).
- [0404] 중앙 생검의 수집 (스크리닝 및 C3D1에서)은, 생검이 임상연구자에 의해 의학적으로 불안정한 것으로 간주되지 않는 한, 부문 1에 필수적이다.
- [0405] 부문 2: 조합 요법 용량 증량 변형된 독성 확률 구간 설계
- [0406] 부문 2에 대한 출발 용량은 부문 1에서의 mTPI에서 시험되는 현재 용량보다 2 DL 낮을 것이다. 따라서, 부문 2에의 등록은 모든 부문 1 참가자가 단독요법에서 DL2의 DLT 평가 기간을 완료하고 항-ILT3 항체가 이 코호트에서 안전하고 내약성이 있는 것으로 입증되었으며 용량 증량 결정이 이루어졌을 때 시작될 것이다. 부문 2에서의 출발 용량은 부문 1로부터의 이용가능한 안전성, PK 및 약역학 결과에 기초하여 조정될 수 있다. 용량 증량은 펙브롤리주맵과 조합된 항-ILT3 항체의 MTD 및/또는 MAD를 결정하기 위해 mTPI 설계를 사용하여 진행될 것이며; 부문 2는 부문 1에서의 용량 증량이 완료될 때까지 항상 부문 1보다 2 DL 뒤일 것이다. 신생 안전성 및/또는 효능 신호에 기초하여, 중간 용량 수준이 또한 탐구될 수 있다. 파트 1에 등록된 참가자의 최종 수는 실험적 안전성 관찰 (즉, DLT) 및 mTPI 설계를 사용하여 MTD/MAD로서 궁극적으로 확인되는 용량에 좌우될 것이다. 부문 2의 경우, 중앙 생검의 수집 (스크리닝 및 C3D1에서)은, 생검이 임상연구자에 의해 의학적으로 불안정한 것으로 간주되지 않는 한, 임의적이긴 하지만 강하게 권장되며, 특히 C3D1 방문에서 강하게 권장된다.
- [0407] 파트 1, 부문 2에서의 펙브롤리주맵의 용량은 200 mg Q3W로 일정하게 유지될 것이다.
- [0408] 부문 2에서의 용량 설정 및 확인은 최대 14명의 참가자가 임의의 선택된 용량 (중간 용량을 포함할 수 있음)으로 치료된 후에 종료될 것이다. mTPI 표에 현재 용량을 유지하기 위한 "S"가 표시되는 경우에 용량 증량은 정지될 것이다. 그렇지 않고, "D" 또는 "DU"가 표시되거나 또는 보다 높은 용량의 "E"가 표시되는 경우에 최대 14명의 새로운 참가자가 보다 낮은 용량으로 등록될 수 있다. PAVA (Ji Y, Wang S-J. Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3 + 3 design for practical phase I trials. J Clin Oncol 2013;31:1-12.)가 DLT 비율과 DL 사이의 단조성의 가정 하에 각각의 치료 부문에서 용량들에 걸쳐 DLT 비율을 추정하는 데 사용될 것이다. 추정상 30%에 가장 가까운 DLT 비율을 갖는 용량이 MTD/MAD로서 치료될 수 있다. RP2D 용량(들)을 진행하기로 결정하기 전에 총 데이터가 고려될 것이다. 부문 2에서의 항-ILT3 항체의 MTD/MAD는 부문 1에서의 항-ILT3 항체의 MTD/MAD를 초과하지 않을 것이지만, 그와

동일할 수 있다. 부문 2의 mTPI 단계에서 참가자내 용량 증량은 허용되지 않는다.

- [0409] 예비 효능은 탐색적 종점으로서 ORR, PFS 및 OS를 사용하여 평가될 것이다. ORR 및 PFS는 RECIST 1.1 및 iRECIST에 기초하여 임상연구자에 의해 평가될 것이다.
- [0410] 축적된 데이터는 ATD 및 mTPI에 기초하여 용량 설정 결정이 이루어지도록 하고 의뢰자의 판단으로 향후 연구 계획을 가능하게 하기 위해 연속적으로 검사될 것이다.
- [0411] 조합 요법으로의 이행
- [0412] 파트 1 부문 1에서 방사선험영으로 확인된 진행성 질환을 나타낸 참가자는 의뢰자와의 상담 및 그에 의한 승인 후에 조합 요법을 받는 데 (즉, 부문 2로의 '교차'에) 적격일 것이다.
- [0413] 참가자는 참가자가 부문 1에서 DLT 평가 기간 (즉, 21일)을 완료할 때까지 부문 1 (단독요법)에서 부문 2 (펄브롤리주맵과의 조합 요법)로 교차될 수 없다. 부문 1에서 부문 2로의 교차에 적절한 참가자는 스크리닝에서 부문 2에 진입할 것이고, 최고 공개 조합 DL에 할당될 것이다 (섹션 6.6.3 참조). 이들 참가자는 이들의 스케줄링된 활동을 계속 받을 것이며 적절한 경우 펄브롤리주맵 PK 및 ADA 평가가 추가된다. 참가자는 펄브롤리주맵과의 조합에 대해 안전성 및 내약성이 이미 입증된 항-ILT3 항체의 최고 용량을 받을 수 있다 (그 조합 용량에 대해 DLT 평가 기간이 완료됨).
- [0414] 부문 1에 있는 동안 방사선험영으로 확인된 진행성 질환으로 인해 조합 치료를 받는 데 적절한 참가자는, 그 특정 DL 코호트가 이미 안전성 및 내약성을 입증했어야 하기 때문에, 부문 2에 대한 mTPI 용량 증량 결정에 포함되지 않을 것이다. 그러나, 그의 데이터는 조합 치료를 위한 RP2D의 결정에 후향적으로 포함될 수 있다. 이들 참가자의 안전성 및 효능 데이터는 부문 2에 등록된 참가자의 데이터와 별개로 분석될 것이다.
- [0415] 참가자가 연구의 임의의 파트를 중단하면, 의사의 판단으로 치료될 것이다.
- [0416] 조합 치료로 교차되는 참가자는 단독요법으로 받은 항-ILT3 항체의 주기 횟수와 무관하게 최대 35주기의 조합 치료를 받는 데 적격일 것이다.
- [0417] DLT로 인해 부문 1에서 단독요법을 중단한 참가자는 부문 2로의 교차에 적격이 아니다.
- [0418] 코호트 확장
- [0419] 본 연구는 도 2에 제시된 바와 같이 화학요법의 존재 (코호트 A, C 및 E) 또는 화학요법의 부재 (코호트 B 및 D) 하의 항-ILT3 항체 + 펄브롤리주맵 200 mg Q3W를 평가하기 위한 5개의 중앙-특이적 코호트를 포함한다.
- [0420] 코호트 A는 펄브롤리주맵 및 파클리탁셀과 조합된 항-ILT3 항체의 안전성 및 예비 효능을 평가하기 위해 PD-L1 CPS ≥ 1 전이성 TNBC를 갖는 대략 45명의 치료-나이프 참가자를 등록할 것이다. 코호트 A는 전체 등록을 계속하기 전에 조합의 허용되는 안전성 프로파일을 입증하기 위해 대략 10명의 참가자에 의한 안전성 평가(safety lead-in)를 포함한다.
- [0421] 코호트 B는 펄브롤리주맵과 조합된 항-ILT3 항체의 안전성 및 예비 효능을 평가하기 위해 2L 수술불가능 GBM을 갖는 대략 25명의 참가자를 등록할 것이다.
- [0422] 코호트 C는 펄브롤리주맵, nab-파클리탁셀 및 겐시타빈과 조합된 항-ILT3 항체의 안전성 및 예비 효능을 평가하기 위해 1L 전이성 PDAC를 갖는 대략 35명의 참가자를 등록할 것이다. 코호트 C는 전체 등록을 계속하기 전에 조합의 허용되는 안전성 프로파일을 입증하기 위해 대략 10명의 참가자에 의한 안전성 평가를 포함한다.
- [0423] 코호트 D는 펄브롤리주맵과 조합된 항-ILT3 항체의 안전성 및 예비 효능을 평가하기 위해 2L 전이성 STS를 갖는 대략 30명의 참가자를 등록할 것이다.
- [0424] 코호트 E는 펄브롤리주맵, 카르보플라틴 및 페메트렉세드와 조합된 항-ILT3 항체의 허용되는 안전성 프로파일을 입증하기 위해 안전성 평가로서 전이성 비-편평 NSCLC를 갖는 대략 10명의 치료-나이프 참가자를 등록할 것이다.
- [0425] 임상연구자-평가된 임상 안정성이 관찰되고 참가자가 연구 치료에 대해 내약성이 있는 경우에 참가자는 진행 이후에도 의뢰자와의 상담 후에 연구 치료를 계속하도록 허용될 것이다.
- [0426] 중간 분석 (IA)은 처음 15명의 참가자 (코호트 B, C 및 D) 또는 20명의 참가자 (코호트 A)가 그의 제2 기준선-후 영상화 평가를 받은 후에 수행될 수 있다. 8명 이하의 반응 (코호트 A), 3명 이하의 반응 (코호트 C) 또는

1명 이하의 반응 (코호트 B 및 D)이 관찰되는 경우에, 코호트에의 등록은 초기에 정지될 수 있다.

[0427] 화학요법 조합에 대한 안전성 평가

[0428] 코호트 A 및 C에서의 처음 대략 10명의 참가자 및 코호트 E에서의 모든 참가자에 대해, 표적 용량 제한 독성 (DLT) 비율 30%인 mTPI 표 (표 10)를 적용하여 각각의 코호트에 대해 개별적으로 삼중 또는 사중 조합에서의 의도된 용량의 화학요법의 안전성 및 내약성을 평가할 것이다. 3 내지 6명의 DLT-평가가능한 참가자가 초기에 등록되고, 연구 개입의 제1 용량으로부터 DLT에 대해 평가될 것이다. 6명의 DLT-평가가능한 참가자의 목적하는 샘플 크기를 달성하기 위해 최대 8명의 참가자가 초기에 등록될 수 있다. mTPI 표 (본원의 표 10 참조)에 기초한 결정이 유지 또는 증량인 경우에, 코호트는 총 10명의 DLT-평가가능한 참가자를 갖기 위해 추가의 참가자를 등록하도록 확장될 것이다. 용량 감량 결정이 이루어지는 경우에, 코호트에의 등록은 조합의 안전성 데이터를 추가로 평가하고 코호트가 확장되어야 하는지를 결정하기 위해 지연될 수 있다. 안전성 평가로부터의 데이터가 조합이 허용되는 안전성 및 내약성을 갖는다는 것을 나타내는 경우에, 코호트에의 등록은 계속될 것이다. 안전성 평가로부터의 데이터가 허용되지 않는 경우에, 코호트에의 등록은 정지될 것이다.

[0429] DLT 평가 기간은 코호트 A 및 C의 경우 28일이고, 코호트 E의 경우 21일이다.

[0430] 추적

[0431] 확인된 진행성 질환 이외의 다른 이유로 연구 치료를 중단하는 참가자는 진행성 질환, 새로운 항암 요법의 개시, 임신, 연구 참가에 대한 동의 철회, 사망 또는 추적 소실 시까지 안전성 및 질환 상태 (영상화 포함)에 대한 치료-후 추적을 받을 것이다.

[0432] 확인된 질환 진행을 경험하거나 또는 새로운 항암 요법을 시작하는 참가자는 안전성 및 생존 추적 단계로 이동할 것이다.

[0433] 객관적 반응률 (ORR)

[0434] 본 연구는 2차 종점으로서 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 RECIST 1.1 기준 (코호트 B에 대한 RANO)에 기초한 ORR을 사용할 것이다.

[0435] 참가자에서의 종양 반응은 임상연구자 검토에 의해 RECIST 1.1 및 iRECIST 기준을 사용하여 평가될 것이다. 중앙 영상 관리업체가 중앙 영상을 수집, 크리닝 및 보관하는 데 사용될 것이다. 영상은 BICR에 의한 가능한 향후 분석을 위해 수집될 것이다.

[0436] RECIST 1.1에 의해 평가된 반응률

[0437] RECIST 1.1은 효능 측정을 위해 영상을 평가할 때 임상연구자에 의해 및 적격성을 결정할 때 지역 현장에 의해 사용될 것이다. 전통적인 RECIST 1.1은 총 최대 5개의 표적 병변 및 기관당 2개를 참조하지만, 본 프로토콜은 총 최대 10개의 표적 병변 및 기관당 5개를 허용하는 RECIST 1.1에 대한 변형을 구현하였다.

[0438] 면역-기반 치료제에 대한 변형된 고형 종양의 반응 평가 기준 1.1 (iRECIST)에 의해 평가된 반응률

[0439] RECIST 1.1은 펌브롤리주맵을 사용한 치료 후에 관찰된 독특한 종양 반응 특징을 설명하기 위해 적합화되었다. 면역요법제, 예컨대 항-ILT3 항체 및 펌브롤리주맵은 내인성 암-특이적 면역 반응을 강화시킴으로써 항종양 효과를 생성할 수 있다. 이러한 접근법으로 관찰된 반응 패턴은 세포독성제로 관찰된 반응의 전형적 시간 경과를 넘어 연장될 수 있고, 면역요법제로 치료된 환자는 종양 부담의 초기 증가 또는 심지어 새로운 병변의 출현 후에 임상 반응을 나타낼 수 있다. 따라서, 표준 RECIST 1.1은 면역요법제, 예컨대 항-ILT3 항체 및 펌브롤리주맵의 정확한 반응 평가를 제공하지 않을 수 있다. KEYNOTE-001 (KN001)에 등록된 흑색종을 갖는 참가자의 분석에 기초하여, 평가가능한 참가자의 7%는 지연된 또는 초기의 종양 가성-진행을 경험하였다. 주목할 만하게, RECIST 1.1에 의해서는 진행성 질환을 가졌지만 면역-관련 반응 기준에 의해서는 그렇지 않은 참가자 (Wolchok JD et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15(23):7412-20)는 둘 다의 기준에 의해 진행성 질환을 갖는 참가자보다 더 긴 전체 생존을 가졌다 (Hodi FS et al. Patterns of response in patients with advanced melanoma treated with Pembrolizumab (MK-3475) and evaluation of immune related response criteria (irRC). J Immunother Cancer. 2014;2(Suppl 3):P103). 추가적으로, 데이터는 RECIST 1.1이 참가자의 대략 15%에서 펌브롤리주맵의 이익을 과소추정할 수 있다는 것을 시사한다. 이들 발견은 면역요법에서 비전형 반응의 독특한 패턴을 고려하고 참가자가 임상적으로 안정한 경우에 초기 방사선촬영상 진행 이후에 치료를 가능하게 하는

RECIST 1.1에 대한 변형을 적용할 필요를 지지한다.

[0440] 면역-기반 치료제에 대한 변형된 RECIST 1.1 (iRECIST) 평가는 미국 FDA 및 유럽 의약품청의 참가와 함께 산업계 및 학계의 주요 전문가의 투입 하에 RECIST 연구 그룹에 의해 개발 및 공개되었다 (Seymour L, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):e143-52). 표적 병변의 1차원 측정, 비-표적 병변의 정성적 평가 및 반응 카테고리는 RECIST 1.1에 의해 진행이 관찰될 때까지 RECIST 1.1과 동일하다. 그러나, 참가자가 임상적으로 안정한 경우에 방사선 촬영상 진행을 확인하기 위해 추가의 영상화가 수행될 수 있다. iRECIST는 종양 반응 및 진행을 평가하고 치료 결정을 내리기 위해서 뿐만 아니라 명시된 경우 탐색적 효능 분석을 위해 임상연구자에 의해 사용될 것이다.

[0441] 신경종양학에서의 반응 평가 (RANO)

[0442] RANO 기준은 2010년에 그의 공개 이후 GBM 시험에서 반응을 평가하기 위한 바람직한 기준이었고 (Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010;28(11):1963-72), 조영-증강 MRI에서 입증된 바와 같은 종양 크기의 측정과 증강 및 비증강 질환 둘 다의 정성적 평가, 및 스테로이드 투여 및 참가자 기능적 수행 상태에 대한 정보를 포함한다. 반응 평가는 임상연구자 및 BICR에 의해 수행될 것이다.

[0443] RANO는 또한 방사선요법 후에 빈번하게 관찰되는 가성진행에 대한 규정을 내린다. AVAglio 연구 (Gilbert MR et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):699-708.) (BO21990, NCT00943826)는 T2/FLAIR 영상화, 임상 평가 및 모든 비-지수 병변의 정성적 검토를 사용함으로써 맥도널드(Macdonald) 기준을 변형시켜 비-조영-증강 병변, 잔류 질환, 측정하기 곤란한 병변 및 가성진행에 대해 수정하였다. RANO 연구 그룹은 임상 진행에 관한 기준을 완화함으로써, 그리고 가성진행을 검출하기 위한 스캔의 시기, 기준 및 확인에 있어서, 측정을 추가로 정밀화하였다 (Chinot OL et al. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 May;13(5):347).

[0444] RTOG 및 ACRIN (RTOG0625/ACRIN6677)은 베바시주맵, 이리노테칸 또는 테모졸로미드로 치료된 재발성 GBM을 갖는 107명의 환자에서 RANO의 예측 능력을 평가하였다 (Boxerman JL et al. Early post-bevacizumab progression on contrast enhanced MRI as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 Central Reader Study. Neuro Oncol. 2013 Jul;15(7):945-54). 연구는 2D-T1 및 3D-T1 영상에서 8 및 16주의 베바시주맵 치료로 관찰된 진행이 OS에 대한 고도로 유의한 예후 값을 갖는 것으로 결론내렸다. 그러나, FLAIR 단독에 의해 검출된 진행은 OS와 상관관계가 없었고, 다른 영상화 기술에 최소의 추가의 이익을 부가하였다.

[0445] 무진행 생존

[0446] 본 연구는 탐색적 종점으로서, RECIST 1.1 (코호트 B에 대한 RANO) 및 최대 10개의 표적 병변 및 기관당 최대 5개의 표적 병변을 따르도록 변형된 iRECIST 기준 (상기 참조)에 따라 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 PFS를 사용할 것이다. 후기 단계 연구의 경우, PFS는 허용되는 임상 이익 척도이고, 진행성 고형 종양에서 펌브롤리주맵과 조합된 및 펌브롤리주맵 및 화학요법과 조합된 항-ILT3 항체의 예비 효능 척도를 제공하기 위해 본 FIH 연구에서 사용될 것이다.

[0447] 코호트 A, B, C 및 D에 대해 각각 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월에서의 PFS 비율이 또한 평가될 것이다.

[0448] 전체 생존 (OS)

[0449] 전체 생존은 무작위화 임상 연구에서 새로운 항신생물 요법의 우수성의 입증을 위한 황금 표준으로서 인식되었다. 본 연구에서, OS는 탐색적 종점으로서 측정될 것이다. OS 종점은 작은 샘플 크기 및 비교를 위한 대조군의 부재에 의해 잠재적으로 혼동될 수 있으며, 이는 2차 종점으로서의 그의 유용성을 제한한다. 본 연구는 상이한 유형의 진행성 고형 종양을 갖는 참가자를 등록할 것이고, 이러한 이질성과 조합된 구체 절차에서의 가변성은 OS 탐색적 종점의 유용성에 영향을 미칠 것이다.

[0450] 코호트 A, B, C 및 D에 대해 각각 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월에서의 OS 비율이 또한 평가될 것이다.

[0451] 안전성 종점

[0452] 본 연구의 목적은 진행성/전이성 고형 종양을 갖는 참가자에서 펌브롤리주맵과의 조합 요법으로서의 및 펌브롤

리주맙 및 화학요법과의 조합 요법으로서의 항-ILT3 항체의 안전성 및 내약성을 특징화하는 것이다.

- [0453] 1차 안전성 분석은 NCI CTCAE, 버전 4.0 기준에 의해 정의된 바와 같은 독성을 경험한 참가자에 기초할 것이다. 안전성은 항-ILT3 항체를 단독요법으로서 및 화학요법의 존재 및 부재 하에 펌브롤리주맙과 조합하여 받은 참가자가 경험한 독성 및 독성의 등급을 정량화함으로써 평가될 것이다.
- [0454] AE의 경우, 약물에 대한 귀인, 발병 시간, 사건 지속기간, 그의 해소 및 투여되는 임의의 병용 의약이 기록될 것이다. 분석될 유해 사건은 모든 AE, SAE, 치명적 AE 및 실험실 변화를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0455] 참가자 집단에 대한 근거
- [0456] 코호트 확장을 위한 참가자 집단을 모피트(Moffitt) 및 더 캔서 게놈 아틀라스 (TCGA) 데이터베이스 내의 인간 종양 발현 어레이의 분석에 기초하여 선택하였다. 본 발명자들은 ILT3 발현의 수준 및 T 세포-염증발생 유전자 발현 프로파일 점수 (GEP 점수; 문헌 [Cristecu et al. Science. 2018 Oct 12;362(6411):eaar3593] 참조)를 분석하였다. GEP 발현 프로파일은 CCL5, CD27, CD274 (PD-L1), CD276 (B7-H3), CD8A, CMKLR1, CXCL9, CXCR6, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-E, IDO1, LAG3, NKG7, PDCD1LG2 (PDL2), PSMB10, STAT1 및 TIGIT를 포함한, 항원 제시, 케모카인 발현, 세포융해 활성 및 적응 면역 저항성과 관련된 18종의 염증성 유전자를 포함한다. 높은 GEP 점수는 T 세포-염증발생 종양 미세환경을 나타낸다.
- [0457] 높은 수준의 ILT3 발현을 갖는 종양 유형, 높은 ILT3 발현과 GEP 점수 사이의 상관관계, MDSC-풍부화된 종양 미세환경, 뿐만 아니라 미충족 의료 필요를 확인하였다. 놀랍게도, 본 발명자들은 그의 분석을 통해 다른 암 유형과 비교하여 특정한 암 유형에 관한 여러 주요 사실을 발견하였다. 본 발명자들은 GBM 종양의 큰 백분율이 높은 수준의 ILT3 발현 및 낮은 GEP 점수를 나타냈다는 것을 발견하였다. GBM에서의 종양 골수 세포는 종양 덩어리의 30-50%를 차지하고, 이들 세포의 대다수는 단핵구성 MDSC이다. GBM에서의 면역 억제체는 소교세포가 아닌 대식세포로부터의 것으로 보인다. NSCLC 및 TNBC는 종양의 큰 백분율이 높은 GEP 점수 및 높은 수준의 ILT3 발현을 가짐을 나타냈고; TNBC는 펌브롤리주맙 단독요법에 대해 제한된 반응을 갖는다. PDAC 및 STS는 종양의 중간 정도의 백분율이 높은 GEP 점수 및 높은 수준의 ILT3 발현을 가짐을 나타낸다. PDAC에 대한 종양 환경은 면역 세포를 포함한다.
- [0458] 상기 언급된 본 발명자들의 주요 발견에 기초하여, 이들 속성을 갖는 종양에서의 ILT3의 항-ILT3 항원 결합 단백질- 또는 항원 결합 단백질-매개 억제는 종양 미세환경에서 관찰된 관용 또는 면역 억제를 역전시킬 것이고, 단독요법으로서 또는 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 및 표준 관리 화학요법과 조합되어 사용되는 경우에 상가적 또는 상승작용적 방식으로 항종양 활성을 나타낼 수 있는 것으로 가정된다. 항-ILT3 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질을 단독으로 또는 항-PD-1 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 단백질과 조합하여, 특히 본원에 기재된 방식으로 사용하는 본 전략은 이들 치료하기 곤란한 암을 위한 치료 전략으로서 이용되어 오지 않았다.
- [0459] 상기 기준에 기초하여, 파트 2는 PD-L1 CPS ≥ 1 인 치료-나이프 전이성 TNBC, 2L 수술불가능한 GBM, 치료-나이프 전이성 PDAC, 2L 전이성 STS 및 치료-나이프 전이성 비-편평 NSCLC를 갖는 참가자를 등록할 것이다. 3개의 치료-나이프 집단 (코호트 A, C 및 E)에서의 화학요법 조합에 대한 추가의 근거가 하기에 제공된다.
- [0460] 코호트 A는 PD-L1 CPS ≥ 1 전이성 TNBC를 갖는 치료-나이프 참가자에서 펌브롤리주맙 플러스 파클리탁셀과 조합된 항-ILT3 항체의 안전성 및 예비 효능을 평가할 것이다. 표준 단일 작용제 화학요법 (파클리탁셀, nab-파클리탁셀 또는 겐시타빈/카르보플라틴)과 조합된 펌브롤리주맙은 화학요법 단독과 비교하여 무작위화 3상 KN355 연구에서 전이성 TNBC에 대한 1L 치료로서 평가되었다. 펌브롤리주맙 플러스 화학요법은 본 연구에서 PD-L1 CPS ≥ 10 인 참가자에서 화학요법 단독과 비교하여 PFS의 유의한 개선 (9.7개월 대 5.6개월; HR: 0.65, 95% CI: 0.49-0.86)을 나타냈다 (Cortes J, et al. KEYNOTE-355: randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer [abstract]. Presented at: 2020 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Virtual Scientific Program; 2020 May 29-31; [online meeting]. J Clin Oncol. 2020;38(15 suppl). Abstract no. 1000). 본 연구로부터의 내부 데이터는 또한 펌브롤리주맙과 파클리탁셀의 조합에서 유망한 ORR을 보여준다. 파클리탁셀은 1L 전이성 TNBC에 대한 널리 이용가능한 표준 요법이기 때문에, KN355에서 사용된 동일한 출발 용량 및 스케줄인 표준 용량 및 스케줄이 코호트 A에서 사용될 것이다.
- [0461] 코호트 C는 PDAC를 갖는 치료-나이프 참가자에서 펌브롤리주맙, nab-파클리탁셀 및 겐시타빈과 조합된 항-ILT3

항체의 안전성 및 예비 효능을 평가할 것이다. nab-파클리탁셀과 겐시타빈의 조합은 PDAC를 갖는 환자의 1차 치료를 위한 표준 관리 요법이고, 일반적으로 폴피리노스(FOLFIRINOX)보다 더 우수한 내약성을 갖는다 (Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1691-703; Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1817-25). PD-1 억제제와 nab-파클리탁셀 및 겐시타빈의 삼중 조합은 또한 펌브롤리주맵 및 니볼루맵을 사용한 연구에서 관찰된 바와 같이 PDAC에서 허용되는 안전성 프로파일을 갖는다 (Weiss GJ et al. A phase Ib study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus). *Br J Cancer.* 2017 Jun 27;117(1):33-40; Wainberg ZA et al. Open-label, phase I study of nivolumab combined with nab-paclitaxel plus gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 Sep 15;26(18):4814-22).

[0462] 코호트 E는 전이성 비-편평 NSCLC를 갖는 치료-나이프 참가자에서 펌브롤리주맵, 카르보플라틴 및 페메트렉세드의 조합에 항-ILT3 항체를 추가하는 것의 안전성을 평가할 것이다. 페메트렉세드를 사용한 백금 이중 화학요법은 화학요법-나이프 전이성 비-편평 NSCLC 환자를 위한 가장 통상적으로 사용되는 1L 화학요법이다. KN021G의 결과에 기초하여, 카르보플라틴 및 페메트렉세드와 조합된 펌브롤리주맵은 PD-L1 상태와 관계없이 전이성 비-편평 NSCLC를 갖는 환자의 1L 치료로서 FDA에 의해 승인되어 있다. 이들 결과는 무작위화 3상 KN189 연구에서 확인되었다 (Gandhi L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* May 31;378(22):2078-2092). 코호트 E에서의 참가자에 대한 이중 화학요법은 비-편평 NSCLC에 대한 표준 관리 요법이다. 코호트 E에서 안전성 및 내약성이 입증되는 경우에, 조합이 추가로 평가될 수 있다.

[0463] 항-ILT3 항체의 출발 및 최대 용량에 대한 근거

[0464] 항-ILT3 항체의 인간 출발 용량 및 투여 간격은 비임상 독성학적, 약리학적 및 전임상 효능 데이터의 통합에 기초한다.

[0465] 항-ILT3 항체의 잠재적 면역-활성화 작용 메카니즘으로 인해, 0.2 mg (70 kg 환자의 경우 0.003 mg/kg와 등가임)의 항-ILT3 항체의 FIH 출발 용량은 포괄적인 비임상 약리학, 독성학 데이터 및 정량적 모델링의 통합을 고려하여 결정된다.

[0466] 레서스 원숭이를 전임상 연구를 위한 약리학상 관련 종으로서 선택하였다.

[0467] 레서스 원숭이에서의 성공적인 표적 결속은 0.3 mg/kg 내지 30 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 관찰된 총 가용성 ILT3 수준의 용량-의존성 증가에 의해 나타났다 (연구 17-M100-8994 및 18-M100-9870). 레서스 원숭이에서의 다중 용량 연구 (총 4회 용량에 대해 매주 1회 투여됨)에서 관찰된 NOAEL은 100 mg/kg/주였다. SK-MEL-5 종양-보유 인간화 마우스 모델에서, 면역 활성화 마커 HLA-DR의 증가는 0.1 mg/kg의 용량에서는 혈액에서 전신으로 관찰되었고 1.0 mg/kg의 용량에서는 작용 부위 (종양)에서 관찰되었다. 혈액 HLA-DR 활성화에 기초한 PAD 접근법인, SK-MEL-5 종양 보유 인간화 마우스 모델 및 마우스와 인간 사이의 PK 비교로부터의 결과에 기초하여, 본 발명자들은 0.03 mg/kg의 출발 용량이 적절할 것으로 결정하였다. 그러나, 인간화 마우스 모델에서의 완전 인간 면역 레퍼토리의 결여로 인해, 마우스 종양 모델이 환자 세팅보다 덜 민감성일 수 있기 때문에, 보다 보존적인 용량이 필요할 수 있다. 따라서, PAD보다 10배 더 낮은 용량인 0.003 mg/kg가 FIH 출발 용량으로서 제안된다.

[0468] 알로메트릭 스케일링을 사용하여 인간 PK 파라미터를 레서스 원숭이에서 결정된 것으로부터 예측하였다. 인간에 대해 0.003 mg/kg에서의 예측된 Cmax 0.081 µg/mL의 분석에 기초하여, 본 발명자들은 막 ILT3 및 가용성 ILT3의 수준 및 1차 말초 혈액 CD14⁺ 단핵구 및 혈장 가용성 ILT3에 대한 항-ILT3 항체의 결합 효력을 고려한 기계론적 PK 모델링 접근법에 기초하여 말초 혈액에서 대략 70% 표적 점유율을 제공할 것으로 예상된다. FDA에서 연구자들에 의해 공개된 면역-활성화 종양학 제품의 검토는 최대 80%의 표적 결속과 연관된 FIH 용량에서 허용되는 독성을 보고하였다 (Saber H, et al. An FDA oncology analysis of immune activating products and first-in human dose selection. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Nov;81:448-456).

[0469] 항-ILT3 항체에 대해, 0.003 mg/kg에서의 예측된 Cmax 0.081 µg/mL는 또한 100 mg/kg의 NOAEL에서 레서스 원숭이에서 관찰된 정상 상태에서의 6770 µg/mL의 Cmax에 비해 83,580배 안전성 한계를 제공한다. 추가로, 시험관내 시토키인 방출 검정에서, 0.003 mg/kg의 출발 용량에서의 예측된 인간 Cmax 0.081 µg/mL보다 대략 12,346배 더 높은 최대 1000 µg/mL 농도의 MK-0482 단독에서 및 펌브롤리주맵과의 조합에서 시토키인 방출의 전체 유도는 관찰되지 않았다.

- [0470] 따라서, 0.003 mg/kg의 용량에서 달성된 혈청 농도에서 시토카인 방출의 유도는 예상되지 않는다.
- [0471] 70 kg 환자의 경우, 0.003 mg/kg의 체중-기준 용량은 0.2 mg의 고정 용량과 동등하다.
- [0472] 용량 간격 및 증량 증분에 대한 근거
- [0473] mTPI 접근법을 시작하기 전에, 잠재적 치료 용량 미만의 항-ILT3 항체로 치료되는 참가자의 수를 최소화하기 위해 ATD에 따라 초기 용량 증량이 진행될 것이다. 용량 증량의 가속 적정 파트는 항-ILT3 항체의 이전 용량으로부터 최대 1/2 로그 단위 용량 증분으로 치료될 것이다. 항-ILT3 항체의 전임상 안전성 데이터 및 비효과적일 수 있는 용량을 사용한 진행성 암 참가자의 치료를 최소화하려는 목적에 기초하여, 연구의 시작 시에, 1/2 로그 단위 증분이 허용되는 것으로 간주된다. 용량 증량의 가속 적정 파트는 항-ILT3 항체 투여와 관련된 가능성이 있거나, 관련될 개연성이 있거나 또는 명확하게 관련되는 것으로 임상연구자에 의해 평가된 등급 2 이상의 비-질환-관련 독성의 발생 시에 종료될 것이다. 용량 증량의 가속 적정 파트가 종료된 후에, 용량 설정은 이전 용량의 1/2 로그 단위의 용량 증분 증가를 사용하여 DL당 3 내지 14명의 참가자가 치료되는 모델-기반 용량 mTPI 접근법으로 진행될 것이다.
- [0474] 항-ILT3 항체와 펩트올리주맙의 조합으로 치료된 참가자의 코호트에서, 펩트올리주맙과 조합되어 사용되는 항-ILT3 항체의 용량은 항-ILT3 항체 단독요법에 대한 MTD/MAD가 확립될 때까지 단독요법 용량보다 적어도 2 DL 뒤일 것이고, 단독요법에 대한 MTD/MAD를 초과하지 않을 것이다. 단독요법 부문에 대한 MTD/MAD가 확립되면, 펩트올리주맙과 조합된 항-ILT3 항체의 용량은 최대 그 용량까지 계속 증량될 수 있다.
- [0475] 가속 적정 설계
- [0476] 초기 용량 증량은 ATD를 따를 것이다. 단일 참가자는 용량 수준 (예를 들어, 0.2 mg, 0.7 mg 및 2 mg) 사이에 최대 1/2 로그 단위 증분으로 순차적으로 증량하는 용량 수준에 등록될 것이다. 용량의 범위가 하기 표 11A 및 11B에 약술되어 있다. 계획된 ATD 용량에서의 예측된 표적 결속은 0.2 mg에서 약 70%, 0.7 mg에서 약 95% 및 2 mg에서 약 99%이다. 예측된 표적 결속이 2 mg에서 완전 포화에 접근함에 따라, ATD에서 mTPI로의 이행이 7.5 mg의 다음 용량 수준에서 계획된다.
- [0477] 필요한 경우, 중간 용량 수준이 평가될 수 있다. 참가자의 각각의 코호트에서 시험될 용량은 이전 용량에 대한 용량 증량 결정에 따라 임상연구자 또는 피지명자에게 통보될 것이다. 의뢰자 의료 모니터 또는 피지명자에 의한 승인 시 코호트당 최대 3명의 참가자의 등록이 허용되며, 단 이들 참가자 각각 사이의 간격은 적어도 24시간이다. 24시간 간격은 펩트올리주맙의 존재 또는 부재 하에 항-ILT3 항체를 사용한 경우 유의한 시토카인 방출이 없었다는 것을 보여준 전임상 연구로부터의 결과에 기초하여 결정되었다. 각각의 용량 수준에 등록된 모든 참가자는 다음 용량 수준이 개시되기 전에 DLT 기간을 완료해야 한다.
- [0478] ATD는 하기 중 적어도 하나가 발생할 때 종료될 것이다:
- [0479] ● 최고 용량 수준 코호트가 DLT 평가 기간을 완료하였고, 항-ILT3 항체가 이 코호트에서 안전하고 내약성이 우수한 것으로 결정되었음.
- [0480] ● DLT 기간 (제1주기) 동안 임의의 용량 수준에서 항-ILT3 항체 투여와 관련될 가능성이 있거나, 관련될 개연성이 있거나 또는 명확하게 관련되는 것으로 임상연구자에 의해 평가된 경우, NCI CTCAE, 버전 4에 따른 등급 2 이상의 비-질환-관련 독성의 발생.
- [0481] DLT가 ATD 단계에서 발생할 때마다, DLT가 발생한 코호트는 하기 mTPI 가이드라인에 따라 이 용량에서 확장될 것이다. DLT가 ATD 단계에서 발생하지 않는다면, ATD 단계는 상기 촉발인자 중 하나가 충족될 때 mTPI 단계로 진행될 것이다. 이러한 경우에, mTPI 단계에 대한 출발 용량은 마지막 ATD 용량으로부터 1/2 로그 단위 증분만큼 증가할 것이다.

[0482] 표 11A. 용량-증량 파트 1에 대해 선택된 용량: ATD 및 mTPI 설계

용량 증량 파트 1	용량 수준	MK- 0482 용량	웹브롤 리주맙 용량	주
ATD (부분 1)	DL1a	0.2 mg Q3W	NA	항-ILT3 항체의 잠재적 면역-활성화 작용 메카니즘으로 인해, 0.2 mg (70 kg 환자의 경우 0.003 mg/kg과 등가임)의 항-ILT3 항체의 FIH 출발 용량은 포괄적인 비임상 약리학, 독성학 데이터 및 정량적 모델링의 통합에 기초하여 정당화된다. 초기 용량 증량은 ATD를 따를 것이다. 단일 참가자는 용량 수준 (예를 들어, 0.2 mg, 0.7 mg 및 2 mg) 사이에 최대 1/2 로그 단위 증분으로 순차적으로 증량하는 용량 수준에 등록될 것이다.
	DL2a	0.7 mg Q3W	NA	
	DL3a	2 mg Q3W	NA	
mTPI 설계				
부분 1	DL1	7.5 mg Q3W	NA	계획된 ATD 용량에서의 예측된 표적 결속은 0.2 mg에서 약 70%, 0.7 mg에서 약 95% 및 2 mg에서 약 99%이다. 예측된 표적 결속이 2 mg에서 완전 포화에 접근함에 따라, ATD에서 mTPI로의 이행이 7.5 mg의 다음 용량 수준에서 계획된다.
	DL2	25 mg Q3W	NA	
	DL3	75 mg Q3W	NA	
	DL4	225 mg Q3W	NA	
	DL5	750 mg Q3W	NA	
	DL6 ^a	2250 mg Q3W	NA	

[0483]

[0484] 표 11B. 용량-증량 파트 1에 대해 선택된 용량

용량 증량 파트 1	용량 수준	MK- 0482 용량	웹브롤리주맵 용량	주
부분 2	DL1	7.5 mg Q3W	200 mg Q3W	웹브롤리주맵 200 mg Q3W는 표준 투여 요법이다. 항-ILT3 항체 투여 요법에 대한 근거에 대해서는 상기를 참조한다.
	DL2	25 mg Q3W	200 mg Q3W	
	DL3	75 mg Q3W	200 mg Q3W	
	DL4	225 mg Q3W	200 mg Q3W	
	DL5	750 mg Q3W	200 mg Q3W	
	DL6 ^a	2250 mg Q3W	200 mg Q3W	
부분 1: 단독요법으로서의 항-ILT3 항체의 용량 증량 (ATD에 이어서 mTPI 설계) 부분 2: 항-ILT3 항체와 웹브롤리주맵 200 mg Q3W 조합의 용량 증량 (mTPI 설계) ^a 예비 PK, 수용체 점유율 및 sILT3 수준 최대 750 mg 용량 (DL5)의 검토에 기초하여, 항-ILT3 항체의 PK 프로파일 및 약역학을 보다 잘 특정화하고 예비 RP2D의 선택을 용이하게 하기 위해 추가의 3배 더 높은 용량 (DL6)을 탐구하였다. 약어: a=ATD 용량 수준; ATD=가속 적정 설계; DL=용량 수준; mTPI=변형된 독성 확률 구간; Q3W=3주마다				

[0485]

[0486] 웹브롤리주맵의 고정 용량에 대한 근거

[0487] 본 연구를 위한 웹브롤리주맵의 계획된 용량은 200 mg Q3W이다. 키트루다 개발 프로그램에서 생성된 총 데이터에 기초하여, 200 mg Q3W는 모든 적응증에 걸쳐 및 종양 유형에 관계없이 성인에 대한 웹브롤리주맵의 적절한 용량이다. 하기 약술된 바와 같이, 이 용량은 하기에 의해 정당화된다:

[0488] ● 2 mg/kg Q3W 내지 10 mg/kg Q2W의 균일 용량- 및 노출-효능 관계를 입증하는 8개의 무작위화 연구로부터의 임상 데이터,

[0489] ● 다수의 적응증에 걸친 200 mg Q3W에서의 전체 생존을 포함한 이익-위험의 의미있는 개선을 보여주는 임상 데

이터, 및

- [0490] ● 200 mg Q3W에서 전신 순환 (PK 데이터로부터 추정됨) 및 종양 (PBPK 분석으로부터 추정됨) 둘 다에서의 완전 표적 포화를 보여주는 약리학 데이터.
- [0491] 8개의 무작위화 용량-비교 연구 중에서, 상이한 질환 세팅 (치료-나이프, 이전에 치료된, PD-L1 풍부화된 및 모든 참가자) 및 상이한 치료 세팅 (단독요법 및 화학요법과의 조합)을 포괄하여, 흑색종 및 NSCLC를 갖는 총 2262명의 참가자가 등록되었다. 5개의 연구는 2 mg/kg Q3W 대 10 mg/kg Q3W를 비교하였고 (KN001 코호트 B2, KN001 코호트 D, KN002, KN010 및 KN021), 3개의 연구는 10 mg/kg Q3W 대 10 mg/kg Q2W를 비교하였다 (KN001 코호트 B3, KN001 코호트 F2 및 KN006). 모든 연구는 대략 5- 내지 7.5배 노출 차이를 나타내는 연구된 용량에 걸쳐 균일 용량- 및 노출-반응 관계를 입증하였다.
- [0492] 2 mg/kg (또는 200 mg 고정-용량) Q3W는 연구된 최고 용량과 유사한 반응을 제공하였다. 후속적으로, 균일 용량-노출-반응 관계가 또한 두경부암, 방광암, 위암 및 전형적 호지킨 림프종을 포함한 다른 종양 유형에서 관찰되었으며, 이는 200 mg Q3W가 종양 유형과 상관없이 적절한 용량이라는 것을 확인시켜 준다. 이들 발견은 암 세포에 대한 직접 결합을 통해서가 아닌 면역 세포와의 상호작용에 의해 작용하는 펙트롤리주맙의 작용 메카니즘과 일치한다.
- [0493] 추가적으로, 약리학 데이터는 200 mg Q3W에서 표적 포화를 명확하게 보여준다. 첫째로, 표적-매개 약물 배치를 평가하는 KN001에서의 PK 데이터는 결론적으로 200 mg Q3W보다 훨씬 더 낮은 용량에서 전신 순환에서의 PD-1의 포화를 입증하였다. 둘째로, PBPK 분석을 수행하여 폭넓은 범위의 종양 침투 및 PD-1 발현에 걸쳐 종양 PD-1 포화를 예측하였다. 이 평가는 200 mg Q3W의 펙트롤리주맙이 혈액 및 종양 둘 다에서 완전 PD-1 포화를 달성한다고 결론내렸다.
- [0494] 마지막으로, 노출에 대한 체중 및 다른 참가자 공변량의 영향을 특징화한 펙트롤리주맙의 집단 PK 분석은, 고정-투여가 체중 기반 투여와 유사한 PK 가변성의 제어를 제공하며, 200 mg Q3W 고정 용량 및 2 mg/kg Q3W 용량으로부터의 노출의 분포에 있어서 상당한 중첩이 있다는 것을 제시하였다. 이들 PK 특징에 의한 지지 하에, 고정-용량이 투여 복잡성 감소 및 투여 오류 잠재력 감소라는 이점을 갖는다는 것을 고려하여, 200 mg Q3W 고정-용량을 모든 펙트롤리주맙 프로토콜에 걸친 평가를 위해 선택하였다.
- [0495] 항-ILT3 항체 예비 RP2D에 대한 근거
- [0496] 항-ILT3 항체는 단독요법으로서 및 펙트롤리주맙과 조합되어 최대 항-ILT3 항체 2250 mg Q3W의 용량까지 내약성이 우수하다. 2020년 11월 9일 당시, 부문 1 (항-ILT3 항체 단독요법)에서 29명의 참가자 및 부문 2 (항-ILT3 항체와 펙트롤리주맙과의 조합)에서 40명의 참가자가 적어도 1회 용량의 연구 개입을 받았다. 부문 1로부터의 6명의 참가자는 부문 2로 교차되었다. 어느 부문에서도 등급 4 또는 등급 5 치료-관련 AE는 없었다. 부문 1에서 1건의 등급 3 치료-관련 AE (발열) 및 부문 2에서 2건의 치료-관련 등급 3 AE (AST 상승 및 부신 기능부전)가 있었다. 부문 1에서 DLT는 관찰되지 않았다. 1건의 DLT가 부문 2에서 관찰되었으며, 이는 제1주기 동안 항-ILT3 항체 2250 mg DL에서 참가자가 경험한 등급 2 치료-관련 근염이었다.
- [0497] 이러한 치료-관련 AE는 치료 중단으로 이어졌다. 대부분의 치료-관련 AE는 등급 1 또는 등급 2였고, 부문 2에서의 치료-관련 AE의 전체 발생률은 부문 1에서의 발생률의 거의 2배였다 (60.9% 대 34.5%). 부문 2에서의 가장 흔한 (>5%) 치료-관련 AE는 피로 (17.4%), 갑상선기능항진증 (10.9%), 갑상선기능저하증 (10.9%), 관절통 (10.9%), 설사 (8.7%), 인플루엔자-유사 질병 (6.5%) 및 소양증 (6.5%)을 포함하였으며, 이는 펙트롤리주맙에 대해 관찰된 것과 일치한다. 부문 2에서의 2명의 참가자 (7.5 mg DL에서의 1명 및 2250 mg DL에서의 또 다른 1명)는 각각 등급 3 AST 상승 및 등급 2 근염의 치료-관련 AE로 인해 연구 치료를 중단하였다. MTD는 부문 1 또는 부문 2에서 달성되지 않았다.
- [0498] 예비 파트 1 PK 데이터는 보다 낮은 항-ILT3 항체 용량에서 표적-매개 약물 배치를 보여주는 반면, 75 mg 용량 수준 초과에서는 선형 PK가 관찰되었다. 또한 항-ILT3 항체 75 mg 이상으로 치료된 참가자로부터의 혈액 샘플에서 거의 완전한 수용체 점유율이 관찰되었다. 엄격한 가정을 하더라도, 항-ILT3 항체 750 mg은 종양에서 완전한 수용체 점유율을 유지할 가능성이 있다. ADA가 58명의 참가자 중 13명에서 관찰되었지만, PK 또는 수용체 점유율에 대한 ADA의 명확한 영향은 없었다. 항-ILT3 항체 750 mg 용량에서는 ADA가 관찰되지 않았다. 총 가용성 ILT3 농도의 용량 의존성 증가가 혈액 샘플에서 관찰되었으나; 의뢰자 조사에 기초하면, 가용성 ILT3에 대한 확인된 면역억제 활성화는 없었다.
- [0499] 포괄적인 데이터 평가에 기초하여, 펙트롤리주맙 200 mg Q3W와 조합된 항-ILT3 항체 750 mg Q3W가 확장 코호트

에서의 추가의 평가를 위한 예비 RP2D이다.

[0500] 코호트 A에 대한 파클리탁셀 용량에 대한 근거

[0501] 파클리탁셀은 1L 전이성 TNBC에 대한 널리 이용가능한 표준 요법이다. 연구 KN355에서 사용된 것과 동일한 용량 및 스케줄인 표준 용량 및 스케줄이 코호트 A에서 사용될 것이다. 참가자는 PD 또는 중단이 요구되는 허용되지 않는 독성이 있을 때까지 28일마다 제1일, 제8일 및 제15일에 파클리탁셀 90 mg/m²를 IV 주입에 의해 받을 것이다.

[0502] 코호트 C에 대한 Nab-파클리탁셀 및 겐시타빈 용량에 대한 근거

[0503] 코호트 C에서의 참가자에 대한 이중 화학요법은 1L 전이성 PDAC에 대한 표준 관리 요법이다. 참가자는 PD 또는 중단이 요구되는 허용되지 않는 독성이 있을 때까지 28일마다 제1일, 제8일 및 제15일에 nab-파클리탁셀 125 mg/m²를 IV 주입에 의해, 이어서 겐시타빈 1000 mg/m²를 IV 주입에 의해 받을 것이다.

[0504] 코호트 E에 대한 카르보플라틴 및 페메트렉세드 용량에 대한 근거

[0505] 코호트 E에서의 참가자에 대한 이중 화학요법은 1L 비-편평 NSCLC에 대한 표준 관리 요법이다. 참가자는 카르보플라틴 AUC 5 및 페메트렉세드 500 mg/m²를 둘 다 4 주기 동안 Q3W IV 주입에 의해 투여 받고, 이어서 유지요법으로서 페메트렉세드를 최대 총 35주기 동안 받을 것이다.

[0506] **연구 집단**

[0507] 진행성/전이성 고형 종양을 갖는 적어도 18세의 남성/여성 참가자가 본 연구에 등록될 것이다.

[0508] 프로토콜 포기 또는 면제로도 또한 공지된, 동원 및 등록 기준에 대한 프로토콜 일탈의 전향적 승인은 허용되지 않는다.

[0509] 포함 기준 - 코호트 A: TNBC

[0510] 참가자가 하기인 경우에, 참가자는 연구에 포함되기에 적격일 것이다:

[0511] ● 가장 최근의 ASCO/CAP 가이드라인에 의해 정의된 바와 같이, 국부 재발성 수술불가능 또는 전이성 TNBC가 조직학적으로 확인되었다.

[0512] ● 전이성 TNBC에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았다.

[0513] ○ 주: 선행 I-III기 TNBC로부터의 재발성 질환이 있는 경우에, 치유 의도로의 치료 완료 (예를 들어, 원발성 유방 종양 수술 날짜 또는 마지막 신보조 또는 보조 전신 치료 날짜 중 마지막에 이루어진 날짜)와 처음 기록된 국부 또는 원위 질환 재발 (생검, 병리상태 보고 또는 영상화 보고를 통한) 사이에 ≥6개월이 경과하였어야 한다.

[0514] ○ 주: 보조 방사선 요법은 상기 기재된 ≥6개월 간격 요건을 계산하는 목적을 위한 치유 의도로의 치료로 간주되지 않는다.

[0515] ● 지정된 중앙 실험실에 의해 평가된 바와 같은 종양 PD-L1 CPS ≥1을 갖는다.

[0516] 포함 기준 - 코호트 B: GBM

[0517] 참가자가 하기인 경우에, 참가자는 연구에 포함되기에 적격일 것이다:

[0518] ● 조직학적으로 확인된 GBM (WHO 등급 IV 악성 교모세포종) 진단을 갖는다.

[0519] ● 수술 (절제) 및 화학요법 동반 또는 비동반 방사선 요법을 포함한, GBM에 대한 표준 1차 치료를 받았고, MRI에 의한 질환 재발 또는 종양 진행의 명백한 증거를 나타냈다. 질환은 수술불가능한 것으로 간주되어야 한다. 단지 2L GBM을 갖는 참가자만이 적격이다.

[0520] ● 연구 치료 시작 전에 하기 활동에 대해 시간 간격이 경과하였다:

[0521] ○ 선행 수술적 절제로부터 적어도 3주,

[0522] ○ 선행 정위 생검으로부터 적어도 1주, 및

[0523] ○ 선행 방사선조사 영역 밖에서 종양 진행 또는 방사선촬영상 진행의 명백한 조직학적 확인이 없는 한, 방사선

요법의 완료로부터 적어도 12주.

- [0524] ● 연구 치료 시작 전 7일 내에 KPS ≥ 80 을 갖는다.
- [0525] ● 신경학적으로 안정하고 (예를 들어, 신경계 증상의 진행이 없거나 또는 마지막 2주 내에 전신 스테로이드 요법의 용량 증량이 요구됨), 임상적으로 안정하다.
- [0526] ● 알려진 MGMT 메틸화 (메틸화 또는 비메틸화) 및 IDH (야생형 또는 돌연변이 존재) 상태를 갖는다.
- [0527] 포함 기준 - 코호트 C: PDAC
- [0528] 참가자가 하기인 경우에, 참가자는 연구에 포함되기에 적격일 것이다:
- [0529] ● 조직학적으로 확인된 전이성 PDAC 진단을 갖는다.
- [0530] ● 전이성 PDAC에 대한 화학요법, 생물학적 요법 또는 표적화 요법을 포함한 선행 전신 요법을 받지 않았다.
- [0531] ○ 주: 비-전이성 PDAC에 대한 선행 보조 또는 신보조 전신 요법 (겔시타빈, nab-파클리탁셀, 다른 화학요법 포함)을 받은 참가자는 이러한 치료가 연구 치료를 시작하기 4개월 초과 전에 완료된 경우에 적격이다.
- [0532] ○ 주: 완화적 방사선요법은 연구 치료를 시작하기 적어도 2주 전에 완료된 경우에 허용된다.
- [0533] ● 알부민 ≥ 3.0 g/dL을 갖는다.
- [0534] 포함 기준 - 코호트 D: mSTS
- [0535] 참가자가 하기인 경우에, 참가자는 연구에 포함되기에 적격일 것이다:
- [0536] ● 조직학적으로 확인된 국부 진행성 또는 전이성 STS 진단을 갖는다.
- [0537] ○ 주: GIST 진단을 갖는 환자는 배제된다.
- [0538] ● 진행성 STS에 대한 1차의 선행 전신 치료를 받았고 그 후에 진행되었다. 단지 2L STS를 갖는 참가자만이 적격이다.
- [0539] 포함 기준 - 코호트 D: NSCLC
- [0540] 참가자가 하기인 경우에, 참가자는 연구에 포함되기에 적격일 것이다:
- [0541] ● 조직학적으로 확인된 IV기 또는 재발성 수술불가능 비-편평 NSCLC 진단을 갖는다.
- [0542] ● EGFR-, ALK- 또는 ROS1-지정 요법이 1차 요법으로서 지시되지 않는다는 확인을 갖는다 (종양 활성화 EGFR의 부재 및 ALK 또는 ROS1 유전자 재배열의 부재의 기록이 요구됨).
- [0543] ● 전이성 NSCLC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다.
- [0544] ○ 주: 보조 또는 신보조 요법을 받은 참가자는 보조/신보조 요법이 국부 또는 원위 질환 재발의 기록 적어도 6개월 전에 완료된 경우에 적격이다.
- [0545] 다른 NSCLC 환자 하위집단에서 항-ILT3 항체를 펌프롤리주맵과 공동-투여하는 추가의 우산형 연구는 추가의 포함 기준을 가질 것이다. 이러한 우산형 연구에서, 펌프롤리주맵은 항-ILT3 항체 전에 200 mg의 용량으로 Q3W 30분 IV 주입을 사용하여 투여될 것이고, 항-ILT3 항체는 최대 35주기 (대략 2년) 동안 750 mg의 용량으로 Q3W 30분 IV 주입을 사용하여 투여될 것이다.
- [0546] 제1 우산형 연구에서, 대상체는 화학요법 후에 불응성 비-편평 NSCLC를 갖는다. 연구에서, 대상체가 하기인 경우에, 대상체는 포함되기에 적격일 것이다:
- [0547] ● 조직학적으로- 또는 세포학적으로-확인된 IV기 편평 또는 비-편평 NSCLC 진단을 갖는다.
- [0548] ● 비-편평 NSCLC를 갖고 승인된 표적화 요법에 적격이 아니다.
- [0549] ● 5년 내에 또는 마지막 치료의 완료로부터 스크리닝 기간에 진입하기 전 간격 내에 수집된 보관 종양 조직 샘플을 제공할 수 있거나 또는 치료 개시의 90일 내에 수득된 이전에 방사선조사되지 않은 종양 병변의 새로 수득된 핵 또는 절제 생검을 제공할 수 있다.
- [0550] ● 단독요법으로서 또는 다른 체크포인트 억제제 또는 다른 요법과 조합되어 투여된 항-PD-(L)1 모노클로날 항

체 (mAb)를 사용한 치료 시에 진행되었다.

- [0551] ● 백금 이중 화학요법 동안/후에 진행성 질환 (PD)을 갖는다.
- [0552] ● 35일 스크리닝 기간 내에 모든 스크리닝 절차를 완료할 수 있다.
- [0553] ● 남성 참가자는 치료 기간 동안 및 연구 치료의 마지막 용량 후 적어도 120일 동안 피임을 사용하고 정자 공여를 삼가하는 데 동의하여야 한다.
- [0554] ● 여성 참가자는 임신 또는 모유수유 중이 아니어야 하고, 하기 조건 중 적어도 하나가 적용된다:
- [0555] ○ 가임 여성 (WOCBP)이 아니거나 또는
- [0556] ○ 치료 기간 동안 및 연구 치료의 마지막 용량 후 적어도 120일 동안 피임을 사용하는 데 동의한 WOCBP.
- [0557] ● 연구 치료 개시 10일 내에 적절한 기관 기능을 갖는다.
- [0558] 제2 우산형 연구에서, 대상체는 비-편평 NSCLC를 갖고, mNSCLC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다. 연구에서, 대상체가 하기인 경우에, 대상체는 포함되기에 적격일 것이다:
- [0559] ● 조직학적으로 확인된 IV기 또는 재발성 수술불가능 비-편평 NSCLC 진단을 갖는다.
- [0560] ● EGFR-, ALK- 또는 ROS1-지정 요법이 1차 요법으로서 지시되지 않는다는 확인을 갖는다 (종양 활성화 EGFR의 부재 및 ALK 또는 ROS1 유전자 재배열의 부재의 기록이 요구됨).
- [0561] ● 전이성 NSCLC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다.
- [0562] ● 지정된 중앙 실험실에 의해 평가된 바와 같은 중앙 PD-L1 CPS ≥ 1 을 갖는다.
- [0563] 배제 기준 - 모든 참가자
- [0564] 참가자가 하기인 경우에, 참가자는 연구로부터 배제되어야 한다:
- [0565] 의학적 상태
- [0566] ● 잠재적 치유적 치료가 적어도 2년 동안 재발의 증거 없이 완료되지 않는 한, 제2 악성종양의 병력을 갖는다.
- [0567] ○ 주: 시간 요건은 피부의 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포 암종, 표재성 방광암 또는 상피내 암종 (예를 들어, 유방 상피내 암종, 자궁경부 상피내 암)의 성공적인 결정적 절제를 겪은 참가자에게는 적용되지 않는다.
- [0568] ● 활성 중추 신경계 전이 (즉, 뇌 및/또는 척수) 및/또는 암종성 수막염이 공지되어 있다. 이전에 치료된 뇌 전이를 갖는 참가자는 이들이 방사선학적으로 안정하며 무증상이고 (즉, 반복 영상화에 의해 적어도 4주 동안 MRI에 의한 진행의 증거가 없음 (반복 영상화가 연구 스크리닝 동안 수행되어야 함을 주목함)), 새로운 또는 확대된 뇌 전이의 증거가 없고, 연구 치료 시작 전 4주 내에 평가되고, 연구 치료 시작 전 적어도 14일 동안 면역억제 용량의 전신 스테로이드 치료를 중단한다면 참가할 수 있다. 이러한 적격성 기준은 코호트 B에 적용되지 않는다.
- [0569] ● mAb 및/또는 펙트롤리주맙 또는 항-ILT3 항체의 임의의 성분을 사용한 치료에 대해 중증 과민 반응을 가졌다.
- [0570] ● 임의의 선행 면역요법을 받았고, 등급 3 이상의 irAE로 인해 그 치료로부터 중단되었다.
- [0571] ● 전신 요법이 요구되는 활성 감염을 갖는다.
- [0572] ● 간질성 폐 질환의 병력을 갖는다.
- [0573] ● 스테로이드가 요구되는 (비-감염성) 폐장염의 병력을 갖거나 또는 현재 폐장염을 갖는다.
- [0574] ● 백반증 또는 해소된 소아기 천식/아토피를 제외하고, 지난 2년간 전신 치료 (즉, 질환 조절제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제 약물의 사용에 의함)가 요구되는 활성 자가면역 질환을 갖는다. 대체 요법 (예를 들어, 부신 또는 뇌하수체 기능부전에 대한 티록신, 인슐린 또는 생리학적 코르티코스테로이드 대체 요법)은 전신 치료의 형태로 간주되지 않고 허용된다.
- [0575] ○ 주: 연관된 결핍이 연구 치료의 제1 용량 전에 대체 호르몬 요법에 의해 NCI CTCAE, 버전 4 등급 2로 회복된 경우에, 내분비 기능부전에 대해 진행중인 대체 호르몬 요법을 받는 참가자는 연구에의 참가로부터 배제되지 않

을 것이다. 비-전신 스테로이드의 사용이 또한 허용된다.

- [0576] ● 카포시 육종 및/또는 다중심성 캐슬만병의 병력을 갖는 HIV-감염된 참가자.
- [0577] ● 알려진 B형 또는 C형 간염 감염을 갖거나 또는 B형 간염 항원/B형 간염 바이러스 DNA 또는 C형 간염 항체 및 RNA에 대해 양성인 것으로 알려져 있다. 활성 C형 간염은 알려진 양성 C형 간염 항체 결과 및 알려진 정량적 C형 간염 바이러스 RNA 결과가 검정의 검출 하한치보다 큰 것으로 정의된다.
- [0578] ○ 주: 지역 보건 기관에 의해 지시되지 않는 한, B형 간염 또는 C형 간염에 대한 시험은 요구되지 않는다.
- [0579] ● 치료 임상연구자의 견해에서, 연구의 결과를 혼동시킬 수 있거나, 연구의 전체 지속기간 동안 참가자의 참가를 방해할 수 있거나, 연구 약물의 투여를 위험하게 만들 수 있거나 또는 참가하는 것이 참가자에게 최선의 이익이 되지 않을 정도로 유해 효과의 모니터링을 어렵게 만들 수 있는 임의의 상태, 요법 또는 실험실 이상의 병력 또는 현재 증거를 갖는다.
- [0580] ● 참가자가 연구 요건에 협조할 수 있는 능력에 방해가 될 알려진 정신 또는 물질 남용 장애를 갖는다.
- [0581] 선행/병용 요법
- [0582] ● 연구 치료 시작 전 4주 (완화적 방사선의 경우 2주) 내에 임상시험용 작용제를 포함한 선행 전신 항암 요법, 결정적 방사선요법을 받았다.
- [0583] ○ 주: 참가자는 이전 요법으로 인해 모든 AE로부터 ≤등급 1 또는 기준선까지 회복되었어야 한다.
- [0584] ○ 주: 코호트 D에 대한 STS 후보는 1L 표준 화학요법이 연구 치료 시작 >3주 전에 중단된 경우에 적격일 수 있다.
- [0585] ● 대수술을 받았다 (연구 치료 시작 <3주 전).
- [0586] ○ 주: 참가자가 대수술을 받은 경우에, 이들은 연구 치료를 시작하기 전에 개입으로 인한 독성 및/또는 합병증으로부터 적절하게 회복되었어야 한다.
- [0587] ● 연구 치료 시작 전 30일 내에 생백신을 받았다. 생백신의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 홍역, 볼거리, 풍진, 마릴렐라/조스터 (수두), 황열, 광견병, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 및 장티푸스 백신. 주사를 위한 계절성 인플루엔자 백신은 일반적으로 사 바이러스 백신이고 허용되지만; 비강내 인플루엔자 백신 (예를 들어, 플루미스트(FLUMIST))은 생 약독화 백신이고 허용되지 않는다.
- [0588] ● ILT3을 표적화하는 또 다른 작용제로의 선행 치료(들)를 받았다.
- [0589] 선행/공동 임상 연구 경험
- [0590] ● 임상시험용 작용제의 연구에 현재 참가하고 있거나 참가한 적이 있거나 또는 연구 치료 시작 전 28일 내에 임상시험용 장치를 사용하였다.
- [0591] ○ 주: 임상시험 연구의 추적 단계에 진입한 참가자는 이전 임상시험용 작용제의 마지막 용량 4주 후인 한 참가할 수 있다.
- [0592] 진단 평가
- [0593] ● 면역결핍의 진단을 갖거나 또는 연구 치료 시작 전 7일 내에 만성 전신 스테로이드 요법 (1일 10 mg 초과)의 프레드니손 등가물 투여) 또는 임의의 다른 형태의 면역억제 요법을 받고 있다.
- [0594] ○ 주: 비-전신 스테로이드, 에컨대 안구, 흡입, 비강내, 국소 스테로이드 또는 국부 스테로이드 주사의 간헐적 사용이 요구되는 참가자는 연구로부터 배제되지 않는다.
- [0595] 다른 배제기준
- [0596] ● 지난 5년간 동종 조직/실질 기관 이식을 받았거나 또는 이식편-대-숙주 질환의 증거를 갖는다.
- [0597] 배제 기준 - 코호트 특이적
- [0598] ● 항-PD-1, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 작용제를 사용한 선행 요법 또는 다른 면역-조절 수용체 또는 메커니즘을 표적화하는 선행 요법을 받았다.
- [0599] ○ 주: 임의의 상기 면역요법을 국부 질환 (I기 내지 III기)에 대한 치유 의도로의 신보조 또는 보조 치료로서

받은 경우에, 후보 참가자는 >12개월이 경과한 경우에 적격일 수 있다.

- [0600] 코호트 A: TNBC
- [0601] ● 연구 치료 시작 6개월 내에 부류 II-IV 율혈성 심부전 또는 심근경색의 병력을 갖는다.
- [0602] ● 임의의 파클리탁셀 성분 또는 임의의 그의 부형제에 대해 알려진 민감성을 갖는다.
- [0603] ● 제품 라벨에 기재된 바와 같이 파클리탁셀과의 조합이 금지된 임의의 의약을 받고 있다 (의약이 연구 치료 시작 전 7일 내에 정지되지 않은 한).
- [0604] 코호트 B: GBM
- [0605] ● 암종성 수막염을 갖는다.
- [0606] ● 최대 직경이 6 cm 초과인 재발성 종양을 갖는다.
- [0607] ● 주로 뇌간 또는 척수에 국부적인 종양을 갖는다.
- [0608] ● 다초점성 종양, 미만성 연수막 또는 두개의 질환이 존재한다.
- [0609] ● ≤등급 1이고 수술후이거나 또는 적어도 2회의 연속 MRI 스캔 상에서 안정한 것들 이외의 다른, 기준선 MRI 스캔 상에서의 종양내 또는 종양주위 출혈의 증거를 갖는다.
- [0610] ● 연구 치료 시작의 2주 내에 적어도 연속 3일 동안 텍사메타손 >2 mg/일 또는 생물학적 등가물로서 정의되는 중간 용량 또는 고용량 전신 코르티코스테로이드를 사용한 치료가 요구된다.
- [0611] ● 연구 치료 시작 2주 내에 옵툰 TT필드(OPTUNE TTField)를 받았다.
- [0612] 코호트 C: PDAC
- [0613] ● 연구 치료 시작의 6개월 내에 부류 II-IV 율혈성 심부전, 뇌 혈관 사건 (졸중 또는 일과성 허혈 발작), 불안 정형 협심증 또는 심근경색의 병력을 갖는다.
- [0614] ● 증후성 복수를 갖는다.
- [0615] ● nab-파클리탁셀 또는 겐시타빈 또는 임의의 그의 부형제에 대해 알려진 과민성을 갖는다.
- [0616] 코호트 E: NSCLC
- [0617] ● 소세포 폐암 진단을 갖는다. 혼합 종양의 경우, 소세포 요소가 존재하는 경우에, 참가자는 부적격이다.
- [0618] ● 증후성 복수 또는 흉막 삼출을 갖는다.
- [0619] ○ 주: 이들 상태에 대한 치료 (치료적 흉강천자 또는 천자술 포함) 후에 임상적으로 안정한 참가자가 적격이다.
- [0620] ● 연구 지속기간 동안 중단될 수 없는 CYP3A4 또는 CYP2C8의 강한 또는 중간 억제제 및/또는 유도제를 현재 받고 있다. CYP3A4 또는 CYP2C8 억제제의 경우 연구 치료 시작 전에 요구되는 휴약 기간은 2주이고; CYP3A4 또는 CYP2C8 유도제의 경우 요구되는 휴약 기간은 3주이다.
- [0621] ○ 주: CYP3A4의 강한/중간 유도제 및 억제제의 현재 목록은 하기 웹사이트에서 찾아볼 수 있다: www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers
- [0622] ● 아스피린 또는 다른 NSAID를 중단할 수 없으며, 단 아스피린 용량은 5일 기간 (장기 작용제, 예컨대 페록시 캄의 경우 8일 기간) 동안 ≤1.3 g/일이다.
- [0623] ● 엽산 또는 비타민 B12 보충제를 복용할 수 없거나 복용할 의향이 없다.
- [0624] ● 카르보플라틴 또는 페메트렉세드 또는 그의 임의의 부형제에 대해 알려진 과민성을 갖는다.
- [0625] 항-ILT3 항체 투여
- [0626] 항-ILT3 항체는 제약 매뉴얼에 따라 특정 부문 또는 코호트에 배정된 용량 수준으로 Q3W IV 주입 또는 볼루스 투여로서 투여될 것이다. 파트 1 부문 2 및 파트 2 코호트에서, 항-ILT3 항체는 적용가능한 경우 램브롤리주맵

이 투여되는 날에 펌브롤리주맵 주입의 완료 후에 투여될 것이다. 프로토콜-명시된 기간 밖의 항-ILT3 항체의 투여에 있어서의 임의의 가변성에 대한 이유는 참가자의 차트에 기록되어야 하고, 적절한 CRF 상에 기록되어야 한다. 연구 치료는 치료 할당 3일 내에 시작되어야 한다. 모든 연구 치료는 모든 투여전 연구 절차 및 평가가 완료되고 임상연구자 또는 피지명자가 결과를 검토한 후에 각각의 주기의 제1일에 시작될 것이다.

[0627] 펌브롤리주맵 투여

[0628] 펌브롤리주맵은 항-ILT3 항체 전에 200 mg의 용량으로 Q3W 30분 IV 주입을 사용하여 투여될 것이다. 펌브롤리주맵 및 항-ILT3 항체 둘 다에 대해, 현장은 투여 시기를 제약 매뉴얼에 약속된 지속기간(들)에 가능한 한 가깝게 맞추기 위한 모든 노력을 기울여야 한다.

[0629] 파클리탁셀 투여

[0630] 파클리탁셀 90 mg/m²는 28일마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주입으로서 투여될 것이다. 모든 참가자는 승인된 제품 라벨 및/또는 표준 관행에 따라 경구 또는 IV 코르티코스테로이드 및 항히스타민제가 예비투약되어야 한다. 추가의 예비투약은 표준 관행에 따라 투여되어야 한다.

[0631] 각각의 21일 주기의 제1일에, 파클리탁셀은 펌브롤리주맵 및 항-ILT3 항체 주입의 완료 후에 투여될 것이다.

[0632] Nab-파클리탁셀 투여

[0633] Nab-파클리탁셀 125 mg/m²는 28일마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주입으로서 투여될 것이다. Nab-파클리탁셀은 승인된 제품 라벨 및/또는 표준 관행에 따라 투여되어야 한다.

[0634] 각각의 21일 주기의 제1일에, nab-파클리탁셀은 펌브롤리주맵 및 항-ILT3 항체 주입의 완료 후에 투여될 것이다.

[0635] 젬시타빈 투여

[0636] 젬시타빈 1000 mg/m²는 28일마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주입으로서 투여될 것이다. 젬시타빈은 승인된 제품 라벨 및/또는 표준 관행에 따라 투여되어야 한다.

[0637] 각각의 21일 주기의 제1일에, 젬시타빈은 펌브롤리주맵 및 항-ILT3 항체 주입의 완료 후에 투여될 것이다.

[0638] 페메트렉세드 투여

[0639] 페메트렉세드 500 mg/m²는 35주기 동안 Q3W IV 주입으로서 투여될 것이다. 페메트렉세드는 펌브롤리주맵 및 항-ILT3 항체 주입의 완료 후에 및 카르보플라틴 전에 투여되어야 한다.

[0640] 참가자는 지역 규정에 따라 적절한 예비투약 (엽산 보충제, 비타민 B12 보충제 및 텍사메타손 예방제)을 받을 것이다.

[0641] 카르보플라틴 투여

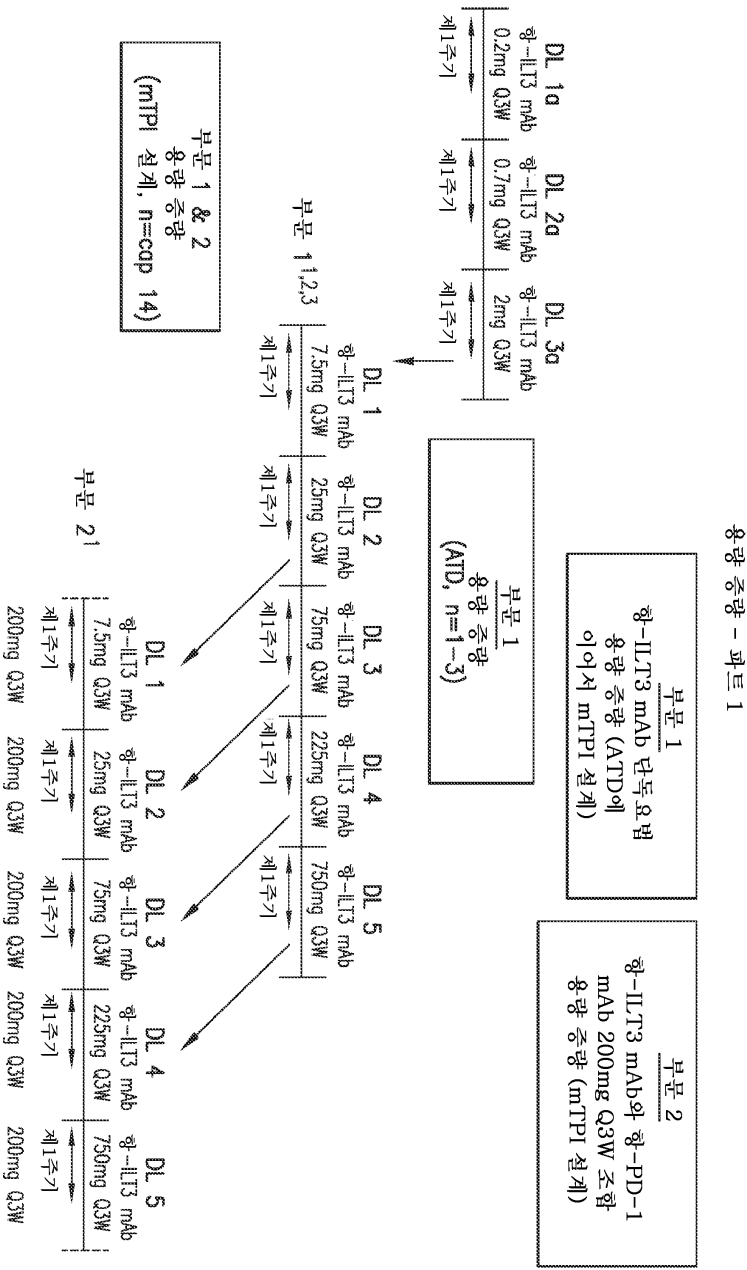
[0642] 카르보플라틴 AUC 5 mg/mL · 분은 4주기 동안 Q3W IV 주입으로서 투여될 것이다. 카르보플라틴은 지역 관행 및 라벨에 따라 페메트렉세드 투여 직후에 투여되어야 한다.

[0643] 개시된 대상은 본원에 기재된 구체적 실시양태 및 실시예에 의해 범주가 제한되지 않아야 한다. 실제로, 기재된 것에 추가로 본 개시내용의 다양한 변형이 상기 설명 및 첨부 도면으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

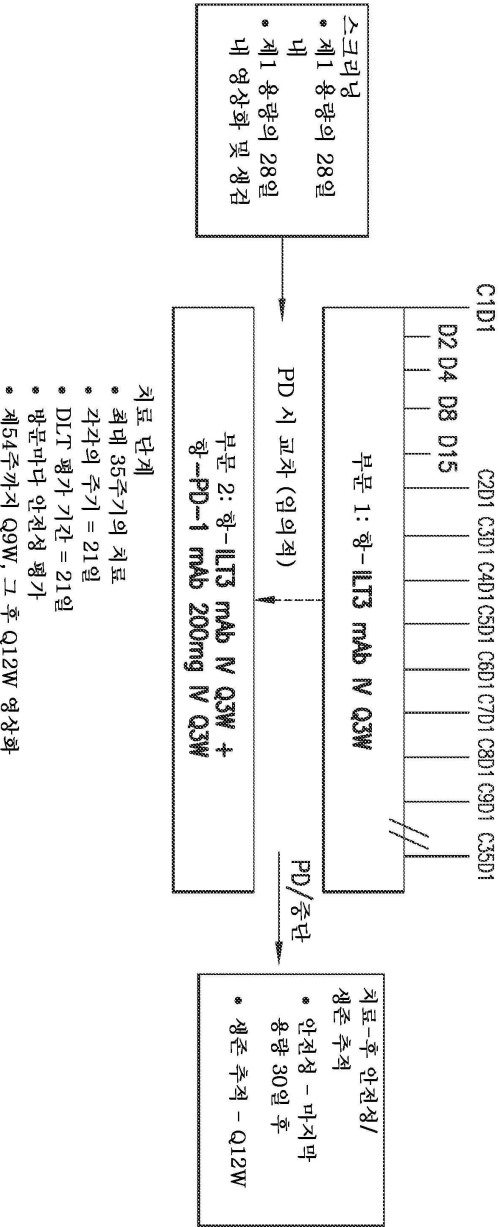
[0644] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 각각의 개별 공개물, 데이터베이스 엔트리 (예를 들어, 진뱅크 또는 진ID(GeneID) 엔트리), 특허 출원 또는 특허가 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 나타내어진 것과 동일한 정도로 참조로 포함된다. 이러한 진술은 37 C.F.R. § 1.57(b)(1)에 따라 본 출원인에 의해, 각각의 및 모든 개별 공개물, 데이터베이스 엔트리 (예를 들어, 진뱅크 또는 진ID 엔트리), 특허 출원 또는 특허에 관한 것으로 의도되며, 이들 각각은 이러한 인용에 참조로 포함된다는 전용 진술이 바로 인접하지 않더라도 37 C.F.R. § 1.57(b)(2)에 따라 명확하게 확인된다. 본원에서의 참고문헌의 인용은 참고문헌이 관련 선행 기술임을 인정하는 것으로 의도되지 않고, 이들 공개물 또는 문헌의 내용 또는 날짜에 관한 어떠한 인정도 구성하지 않는다.

도면

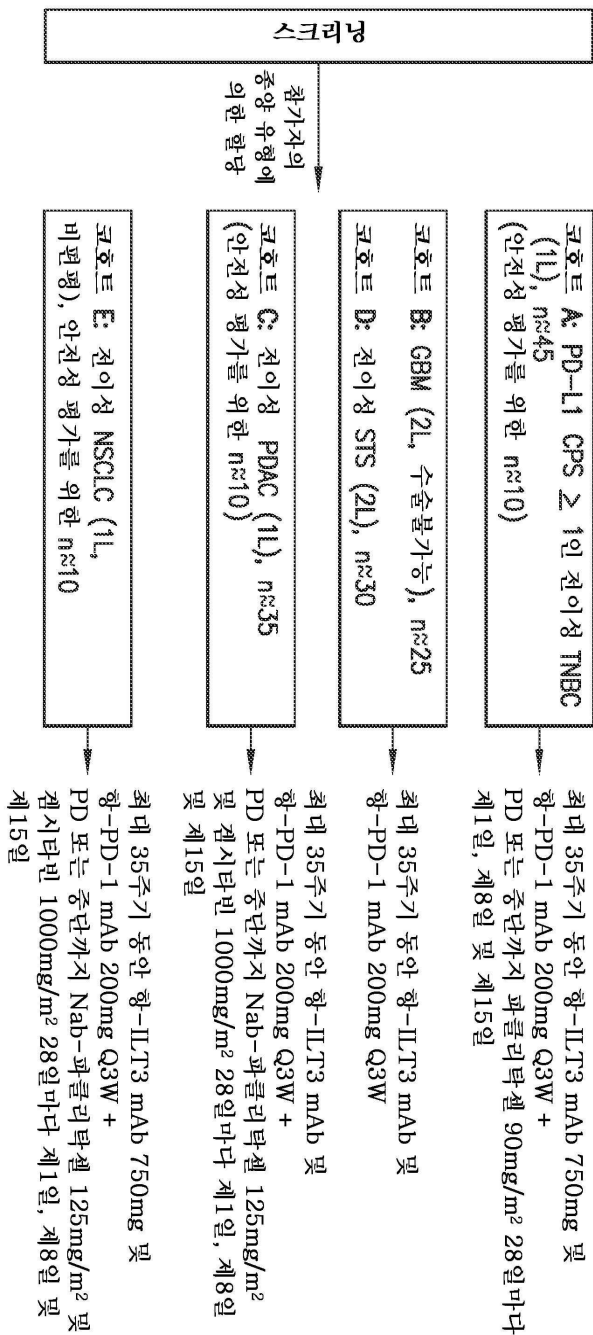
도면1a



도면1b



도면2



코호트 확장 - 파트 2

서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> MERCK SHARP & DOHME CORP.
- <120> METHODS FOR TREATING CANCER WITH ANTI-ILT3 ANTIBODIES
- <130> 25212-WO-PCT
- <140><141><150> 63/163,779
- <151> 2021-03-19

<160> 253

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr

100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195 200 205
Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

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

Glu Thr

290

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Ser Tyr Asp Val Val Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 3

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 3

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

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

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

<210> 4

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 4

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

100 105 110

<210> 5

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 5

Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr His Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Ile Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met His Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Gly Trp Leu Ile His Gly Asp Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 6

<211> 238

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

1 5 10 15

Val Ile Ser Trp Gly Asn Ser Val Thr Ile Trp Cys Gln Gly Thr Leu

20 25 30

Glu Ala Arg Glu Tyr Arg Leu Asp Lys Glu Glu Ser Pro Ala Pro Trp

35 40 45

Asp Arg Gln Asn Pro Leu Glu Pro Lys Asn Lys Ala Arg Phe Ser Ile

50 55 60

Pro Ser Met Thr Glu Asp Tyr Ala Gly Arg Tyr Arg Cys Tyr Tyr Arg

65 70 75 80

Ser Pro Val Gly Trp Ser Gln Pro Ser Asp Pro Leu Glu Leu Val Met

85 90 95

Thr Gly Ala Tyr Ser Lys Pro Thr Leu Ser Ala Leu Pro Ser Pro Leu

100 105 110

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

115 120 125

Met Asp Thr Phe Leu Leu Ile Lys Glu Arg Ala Ala His Pro Leu Leu

130 135 140

His Leu Arg Ser Glu His Gly Ala Gln Gln His Gln Ala Glu Phe Pro

145 150 155 160

Met Ser Pro Val Thr Ser Val His Gly Gly Thr Tyr Arg Cys Phe Ser

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

225 230 235
 <210> 7
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 7

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

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

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 8

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

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

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

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 9

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

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

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

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

<210> 10

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

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

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

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

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

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 11

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

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

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

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

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

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 13

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 13

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 14
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 14
 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe
 20 25 30
 Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Asp
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 15
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 15
 Asn Tyr Gly Met Ser
 1 5

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> M, V, or L

<400> 16

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Xaa Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 17

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 18

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 19

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> W, Y, Q, or F

<400> 20

Arg Leu Xaa Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 21

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 21

Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 22

Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 23

Arg Leu Gln Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 24

Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> N, D, or Q
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> S, N, or A
<400> 25

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Xaa Xaa Phe Met His
1 5 10 15

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> S, N, or A

<400> 26

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asn Xaa Phe Met His
1 5 10 15

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> S, N, or A

<400> 27

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asp Xaa Phe Met His

1 5 10 15

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223>

> S, N, or A

<400> 28

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Gln Xaa Phe Met His

1 5 10 15

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N, D, or Q

<400> 29

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Xaa Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N, D, or Q

<400> 30

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Xaa Asn Phe Met His

1 5 10 15

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N, D, or Q

<400> 31

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Xaa Ala Phe Met His

1 5 10 15

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 32

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asn Asn Phe Met His

1 5 10 15

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 33

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asp Asn Phe Met His

1 5 10 15

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 34

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Gln Asn Phe Met His

1 5 10 15

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 35

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asn Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 36

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asp Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 37

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 37

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asn Ala Phe Met His

1 5 10 15

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 38

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asp Ala Phe Met His

1 5 10 15

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 39

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Gln Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 40

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Gln Ala Phe Met His

1 5 10 15

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 41

Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 42

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 43

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 43

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 45

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 45

Ser Tyr Ser Ile Asn

1 5

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 46

Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 47

Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 48

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Val Asn Val Asp

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 49

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 50

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 51

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Arg Phe Trp Phe Asp Glu Gly Lys Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

65						70						75						80
Arg	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Asp	Asp	Thr	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Thr			
					85						90						95	

Arg	Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Gly	Ile	Thr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			115				120								

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 52

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

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 53

Asn Tyr Cys Val Asn

1 5

<210> 54

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 54

Arg Phe Trp Phe Asp Glu Gly Lys Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 55

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 55

Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 56

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp

1 5 10

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 57

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 58

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Arg Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Phe Asn Glu Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Ala Ala Tyr

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 60

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

35					40					45									
His	Tyr	Thr	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
50					55					60									
Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Pro				
65					70					75					80				
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Asn	Pro	Leu	Pro				
85					90					95									
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys									
100					105														

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 61

Thr Tyr Trp Ile Glu

1 5

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 62

Glu Ile Leu Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Phe Asn Glu Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 63

<211> 10

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 63

Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 64

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Glu Tyr Ile Gly

1 5 10

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 65

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 66

Leu Gln Tyr Ala Asn Pro Leu Pro Thr

1 5

<210> 67

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400>

67

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Arg Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Arg Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Thr Val Glu Ser Ile Ala Thr Ile Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 68

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 68

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

1

5

10

15

Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Met Ser Arg

20

25

30

Tyr Asp Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys

35

40

45

Leu Leu Ile Phe Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg

50

55

60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro

65

70

75

80

Val Gln Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys

85

90

95

Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys

100

105

110

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 69

Asn Phe Asp Met Ala

1 5

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 70

Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Arg Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 71

<211> 13

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 71

Val Glu Ser Ile Ala Thr Ile Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 72

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 72

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Met Ser Arg Tyr Asp Leu Ile His

1 5 10 15

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 73

Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser

1 5

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 74

Gln Gln Thr Arg Lys Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 75

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 75

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu

35 40 45
Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu
50 55 60

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

<210> 76

<211> 107

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 76

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

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

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 77

Ser Tyr Cys Val Asn

1 5

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 78

Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 79

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 79

Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 80

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp

1 5 10

<210> 81

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 81

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 82

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 83

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 83

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe

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

65 70 75 80
Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 84

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 84

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

1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Glu Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys His

20 25 30

Ile Asp Trp Tyr Gln His Gln Pro Gly Arg Gly Pro Ser Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Ala Ser Ile Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Thr Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 85

Thr Tyr Trp Ile Gln

1 5

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 86

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 87

Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 88

Glu Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys His Ile Asp

1 5 10

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 89

Tyr Ala Ser Ile Leu Gln Pro

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 90

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Pro Thr

1 5

<210> 91

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 91

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

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

Arg	Asp	Arg	Asp	Thr	Met	Gly	Ile	Thr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Pro							
			115				120								

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 92

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

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 93

Ser Tyr Ser Val Asn

1 5

<210> 94

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 94

Arg Phe Trp Tyr Asp Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Ser Thr Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 95

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 95

Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 96

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Val Asn Val Asp

1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 97

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 98

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 99

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 99

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30
Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu
35 40 45

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 100

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100

105

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 101

Ser Tyr Cys Val Asn

1 5

<210> 102

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 102

Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 103

<211> 13

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 103

Asp Arg Asp Thr Leu Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 104

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp

1 5 10

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 105

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr

1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 106

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 107

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<

400> 107

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 108

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys

20

<210> 109

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 109

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro			
115	120	125	
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser			
130	135	140	
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val			
180	185	190	
Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His			
195	200	205	
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro			
210	215	220	
Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu			
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu			
245	250	255	
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
260	265	270	
Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu			
275	280	285	
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr			
290	295	300	
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser			
305	310	315	320
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro			
325	330	335	
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln			
340	345	350	

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val

355

360

365

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

370

375

380

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

385

390

395

400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg

405

410

415

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

420

425

430

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg

435

440

445

Thr Pro Gly Lys

450

<210> 110

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 110

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

1

5

10

15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20

25

30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Asp

65

70

75

80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210> 111

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 111

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

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

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290

295

300

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

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 112

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 112

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 113

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 113

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 114

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 114

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 115

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 116

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 116

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 117

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 117

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 118
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
 <400> 118
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

<210> 119
 <211> 122
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 119

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 120

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 121

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 121

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

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

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

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

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 122

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 123

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 123

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

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

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

<210> 124

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 124

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

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 125

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 125

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

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20

25

30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85

90

95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 126

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 126

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

1

5

10

15

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

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

<210> 127

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 127

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

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

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

100 105 110

<210> 128

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 128

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 129

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 129

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30
 Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 130

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 130

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

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

<210> 131

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 131

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

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

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

<210> 132

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 132

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

1	5	10	15
Glu	Arg	Ala	Thr
Ile	Asn	Cys	Arg
Ala	Ser	Glu	Lys
Val	Asp	Ser	Phe
20	25	30	

Gly Asn Ala Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 133

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 133

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30

Gly Asn Asn Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 134

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 134

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

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

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

<210> 135

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 135

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

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

35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

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

<210> 136

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 136

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

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

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

<210> 137

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 137

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30
Gly Asn Asn Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 138

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 138

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30
Gly Gln Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95

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

<210> 139

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 139

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe
20 25 30

Gly Asp Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95

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

<210> 140

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 140

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

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

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

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

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

<210> 141

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 141

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

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

Lys

<210> 142

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 142

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430

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

435

440

445

Lys

<210> 143

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 143

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20

25

30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Gly Arg Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100

105

110

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

115

120

125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130

135

140

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

145

150

155

160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

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

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

<210> 144

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 144

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

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

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

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

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

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

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

Lys

<210> 145

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 145

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

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

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

 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

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

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

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

Lys

<210> 146

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 146

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

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

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

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

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

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

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

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

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

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

<210> 147

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 147

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

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

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

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

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

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

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350

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

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

<210> 148

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 148

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

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

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

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

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

Lys

<210> 149

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 149

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

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

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

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 150

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 150

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 151
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 151
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

[illegible]

<400> 152

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 153

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 153

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 154

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 154

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

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 155

<211> 218

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 155

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 156

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 156

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

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

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215
<210> 157
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 157
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe
20 25 30

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

<210> 158

<211> 218

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 158

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe
20 25 30
Gly Asn Asn Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

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

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

<210> 159

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 159

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 160

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 160

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30

Gly Asp Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 161
<211> 218
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 161
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

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

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

 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 162
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 162

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

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

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

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

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 163

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 163

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20 25 30

Gly Gln Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 164

<211> 218

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 164

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

20

25

30

Gly Asp Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100

105

110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115

120

125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130

135

140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145

150

155

160

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

165

170

175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 165
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 165
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

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

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

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

 385 390 395 400

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

<210> 166

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 166

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

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

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

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

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

 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

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

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

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

 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 167
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 167
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

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

 85 90 95
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

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

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

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

 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

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

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

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

405 410 415

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 168

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 168

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

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

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

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

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

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

Gly Arg Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser			
210	215	220	
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala			
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
245	250	255	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser			
260	265	270	
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
275	280	285	
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
290	295	300	
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
305	310	315	320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
325	330	335	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
340	345	350	

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 169

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 169

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

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

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

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

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

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

85 90 95
 Gly Arg Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

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

130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser

260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 170
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 170

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 171

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 171

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

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

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

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 172

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 172

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

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

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

420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly Lys

450

<210> 173

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 173

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 174

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 174

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 175

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 175

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225						230						235						240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser			
					245						250						255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp			
					260						265						270	
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn			
					275						280						285	
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val			
					290						295						300	
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu			
					310						315						320	
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys			
					325						330						335	
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr			
					340						345						350	
Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr			
					355						360						365	
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu			
					370						375						380	
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu			
					385						390						400	
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys			
					405						410						415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu			
					420						425						430	
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly			
					435						440						445	
<210> 176																		
<211> 448																		
<212> PRT																		
<213> Artificial Sequence																		

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 176

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

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

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

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

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

<210> 177

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 177

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

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

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

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

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

 <210> 178
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 178

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

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

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

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

<210> 179

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 179

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 180

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 180

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

[illegible]

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

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

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

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

<210> 181

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 182

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 182

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 183

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

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

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

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly

450

<210> 184

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

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

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

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

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

435	440	445
Ser Pro Gly		
450		
<210> 185		
<211> 451		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
<400> 185		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr		
20	25	30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu		
50	55	60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175

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

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

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

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

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 186

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 186

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

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

405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445
Ser Pro Gly

450

<210> 187

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 187

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

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

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

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

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

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

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

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

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

130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly
450

<210> 188

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 188

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

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

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

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

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

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

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

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

115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser		
260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly
450

<210> 189

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 189

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

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

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

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

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

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

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445
Ser Pro Gly

450

<210> 190

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 190

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly
450

<210> 191

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 191

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

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

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

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly
450

<210> 192

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 192

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

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

Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Met

35

40

45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu

50

55

60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

65

70

75

80

Lys Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr

85

90

95

Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245

250

255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His

260

265

270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

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

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

420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys

450

<210> 193

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 193

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

1 5 10 15

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

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

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

 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 194
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 194

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Arg Phe Trp Phe Asp Glu Gly Lys Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 195

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 195

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

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Phe Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

	195							200											205
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys														
	210																		
<210>	196																		
<211>	448																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																		
<400>	196																		
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Met	Lys	Pro	Gly	Ala				
1				5					10					15					
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Tyr	Thr	Phe	Arg	Thr	Tyr				
			20					25					30						
Trp	Ile	Glu	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	His	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile				
	35						40					45							
Gly	Glu	Ile	Leu	Pro	Gly	Asn	Gly	Asn	Thr	His	Phe	Asn	Glu	Asn	Phe				
	50					55						60							
Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Phe	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Ala	Ala	Tyr				
65					70					75					80				
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
					85					90					95				
Val	Arg	Arg	Leu	Gly	Arg	Gly	Pro	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
		100						105						110					
Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro				
		115						120						125					
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly				
	130						135					140							
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn				
145					150					155					160				
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Glu				

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

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

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

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

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 197

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 197

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

1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Glu Tyr

20 25 30

Ile Gly Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Asn Pro Leu Pro

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

<210> 198

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 198

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

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

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

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

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

 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

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

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 199
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 199
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Met Ser Arg
 20 25 30
 Tyr Asp Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys
 35 40 45
 Leu Leu Ile Phe Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
 50 55 60
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro
 65 70 75 80
 Val Gln Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys
 85 90 95
 Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Thr
 100 105 110
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 200

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 200

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

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

Arg Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

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

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 201
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 201
 Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn

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

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 202

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 202

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

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

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

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

290				295				300							
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305				310				315				320			
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
325				330				335							
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
340				345				350							
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
355				360				365							
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
370				375				380							
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
385				390				395				400			
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
405				410				415							
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
420				425				430							
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
435				440				445							
<210> 203															
<211> 214															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide															
<400> 203															
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
1				5				10				15			
Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Glu	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Lys	His
20				25				30							
Ile	Asp	Trp	Tyr	Gln	His	Gln	Pro	Gly	Arg	Gly	Pro	Ser	Leu	Leu	Ile

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 204

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 204

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

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

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

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

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

 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 205
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 205

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

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

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

 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 206
 <211> 451
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 206

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Arg Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Leu Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

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

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

 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 207

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 207

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

	195							200										205
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys													
	210																	
<210>	208																	
<211>	452																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																	
<400>	208																	
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
1				5					10					15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr			
			20						25					30				
Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
			35						40					45				
Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Asp	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val			
	50						55					60						
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr			
65					70						75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85					90					95			
Gly	Arg	Arg	Leu	Trp	Phe	Arg	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp			
			100						105					110				
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro			
		115						120					125					
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr			
	130						135					140						
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr			
145						150				155					160			
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro			
						165				170					175			

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445
Ser Pro Gly Lys

450
<210> 209
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 210

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 210

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 211

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 211

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

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

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

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

				245				250				255			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
				260				265				270			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
				275				280				285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr
				290				295				300			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305				310				315				320			
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325				330				335			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
				340				345				350			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
				355				360				365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
370				375				380							
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385				390				395				400			
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405				410				415			
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
				420				425				430			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
435				440				445							
Pro Gly Lys															
450															
<210> 212															
<211> 448															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 212

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Arg Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Phe Asn Glu Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Ala Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 213

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 213

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Arg Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Arg Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Gly Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Val Glu Ser Ile Ala Thr Ile Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 214

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 214

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Ala Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Arg Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445

Pro Gly Lys

450

<210> 215

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 215

Gln Val Gln Met Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<210> 216

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 216

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Ala Ser Glu

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20

25

30

Ser Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Ser Thr Leu Glu

50

55

60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

65

70

75

80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr

85

90

95

Arg Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Pro Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115

120

125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130

135

140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145

150

155

160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165

170

175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 217

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 217

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Ala Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Arg Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Leu Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

				165				170				175			
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
				180				185				190			
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
				195				200				205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
				210				215				220			
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225				230				235				240			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
				245				250				255			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
				260				265				270			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
				275				280				285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr
290				295				300							
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305				310				315				320			
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325				330				335			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
				340				345				350			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
				355				360				365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
370				375				380							
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385				390				395				400			
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405				410				415			

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 218
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 218

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Ala Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450
<210> 219
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Any amino acid
<400> 219
Phe Gly Xaa Gly
1
<210> 220
<211> 4
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(4)
<223> Any amino acid
<400> 220
Cys Xaa Xaa Xaa
1
<210> 221

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 221

Leu Glu Trp Ile Gly

1 5

<210> 222

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<400> 222

Trp Gly Xaa Gly

1

<210> 223

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

pept i de

<400> 224

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 225

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 226

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

pept i de

<400> 226

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 227

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 227

Asn Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 228

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 228

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 229

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 229

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 230

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 231

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 232

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 233

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 233

Ser Tyr Tyr Leu Tyr

1 5

<210> 234

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 234

Gly Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Ser Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 235

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 235

Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 236

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 236

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 237

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 238

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 238

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

 35 40 45
 Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
 65 70 75 80
 Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 239

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 239

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

 35 40 45
 Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile Ser
 65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85

90

95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 240

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 240

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20

25

30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115

120

125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130

135

140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145

150

155

160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 241

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 241

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 242

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 242

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
 65 70 75 80
 Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 243
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 243
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 244
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 244
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 245
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <400> 245
 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5
 <210> 246
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 246
 Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

1 5
 <210> 247
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 247
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 248
 <211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 248

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

 35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

 115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

 130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

 165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

 180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 249

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 249

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210> 250

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 250

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 251

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 251

Asn Asp Asp Tyr

1

<210> 252

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 252

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 253

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 253

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45	
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser			
100	105	110	
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser			
115	120	125	
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp			
130	135	140	
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr			
145	150	155	160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr			
165	170	175	
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys			
180	185	190	
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp			
195	200	205	
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
210	215	220	
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
225	230	235	240
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
245	250	255	
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val			
260	265	270	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
275	280	285	

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 325 330 335

 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400

 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440