



등록특허 10-2412023



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월21일
(11) 등록번호 10-2412023
(24) 등록일자 2022년06월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) *A61K 38/21* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07K 14/56 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 38/212 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7030484
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월01일
심사청구일자 2020년04월23일
- (85) 번역문제출일자 2016년10월31일
- (65) 공개번호 10-2016-0146770
- (43) 공개일자 2016년12월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/001600
- (87) 국제공개번호 WO 2015/181641
국제공개일자 2015년12월03일
- (30) 우선권주장
61/986,913 2014년05월01일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
WO2013059885 A2
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 강태현

(54) 발명의 명칭 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 및 CD38 항체-감쇠 인터페론-알파 구성체의 조합, 및 이의 용도

(57) 요 약

암 치료 방법은 암 환자에게 항-CD38 항체-감쇠 인간 IFN 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 방법들에 따라 치료될 수 있는 종양은 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 및 급성 림프구성 백혈병을 포함한, CD-38 발현 종양 세포를 포함하는 종양을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07K 14/56 (2013.01)

C07K 16/28 (2013.01)

C07K 16/2896 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2319/035 (2013.01)

C07K 2319/33 (2013.01)

Y10S 514/908 (2013.01)

(72) 발명자

도일 안토니 제라드

오스트레일리아 2113 뉴사우스웨일즈주 맥쿼리 파
크 에핑 로드 37 레벨 2

베휴렌스 콜레뜨 제인

오스트레일리아 2113 뉴사우스웨일즈주 맥쿼리 파
크 에핑 로드 37 레벨 2

(56) 선행기술조사문헌

WO2008037257 A2

WO2006099875 A2

WO2014178820 A2

Expert Opinion on Investigational Drugs,
23(4), p.445-457, 2014

명세서

청구범위

청구항 1

(i) CD38에 특이적으로 결합하고 서열 번호 18의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3과 서열 번호 22의 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하며 감쇠 인터페론 알파 2b에 융합되는 항체를 포함하는 구성체 및 (ii) 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 포함하는, B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 밸덴 스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 중 어느 하나의 치료를 위한 약제학적 복합 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체가 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 항체가 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간 IgG4 불변 영역을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 인간 IgG4 불변 영역이 EU 넘버링 시스템에 따른 위치 228에 프롤린을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 인간 IgG4 불변 영역이 EU 넘버링 시스템에 따른 불변 영역의 위치 252에 티로신, 위치 254에 트레오닌, 및 위치 256에 글루탐산을 더 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간 IgG1 불변 영역을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 인간 IgG1 불변 영역이 EU 넘버링 시스템에 따른 불변 영역의 위치 252에 티로신, 위치 254에 트레오닌 및 위치 256에 글루탐산을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 감쇠 인터페론 알파-2b가 서열 번호 3, 서열 번호 5, 서열 번호 6, 서열 번호 7, 서열 번호 212, 또는 서열 번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 감쇠 인터페론 알파-2b가 서열 번호 212 또는 서열 번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 11

제10항에 있어서, 감쇠 인터페론 알파-2b가 서열 번호 212의 아미노산 서열을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 12

제4항에 있어서, 구성체가 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함하고, 감쇠 인터페론 알파-2b가 서열 번호 212의 아미노산 서열을 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 13

제12항에 있어서, 인간 IgG4 불변 영역이 EU 넘버링 시스템에 따른 불변 영역의 위치 252에 티로신, 위치 254에 트레오닌, 및 위치 256에 글루탐산을 더 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 복합 제제가 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프 구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 중 어느 하나의 치료를 위해 레날리도마이드 및 구성체를 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 복합 제제가 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프 구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 중 어느 하나의 치료를 위해 포말리도마이드 및 구성체를 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 16

제11항에 있어서, 약제학적 복합 제제가 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 중 어느 하나의 치료를 위해 레날리도마이드 및 구성체를 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 17

제11항에 있어서, 약제학적 복합 제제가 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 중 어느 하나의 치료를 위해 포말리도마이드 및 구성체를 포함하는 것인 약제학적 복합 제제.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 상호 참조

본 출원은 2014년 5월 1일에 출원된 미국 가출원 제61/986,913호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 그 전체로서 그리고 모든 목적을 위해 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0003] 서열 목록에 대한 언급

본 출원은 크기 284,000 바이트로 2015년 5월 1일에 생성된 텍스트 파일 SEQ_LST_Lenalidomide_ST25.TXT로서 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함한다. 서열 목록은 본원에서 인용에 의해 포함된다.

기술분야

본 개시는 일반적으로 암 치료 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 개시는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체와 상승적으로 조합하는 암 요법에 관한 것이다. 이러한 병용 요법은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 구성체의 단독 투여에 의해 확인되는 종양 성장 억제 또는 지연에 비해 실질적으로 종양 성장 억제 또는 지연을 증진시킨다. 나아가, 이러한 병용 요법은 레날리도마이드 내성 또는 포말리도마이드 내성을 극복할 수 있다.

배경 기술

[0007] 특히, 공개된 특허 출원, 기술 논문, 학술 논문, 및 유전자 또는 단백질 수탁 번호를 포함한 다양한 공보들이 명세서 전반에 걸쳐 인용되고 있다. 이들 자료 각각은 그 전체로서 그리고 모든 목적을 위해 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0008] CD38은 막관통 신호전달 및 세포 부착에 수반되는 46kDa 타입 II 막관통 당단백질이다. 이는 세포의 pH에 따라 NAD^+ 및 NADP^+ 를 cADPR, ADPR 및 NAADP로 변형시킬 수 있기 때문에 시클릭 ADP 리보스 가수분해효소로서 또한 알려져 있다. 이들 생성물은 세포내에서 Ca^{2+} -동원(mobilization)을 유도하며, 이는 세포의 티로신 인산화 및 활성화를 유도할 수 있다. CD38은 또한 리간드, CD31과 상호작용할 수 있는 수용체이다. CD31을 통한 수용체의 활성화는 Ca^{2+} 동원, 세포 활성화, 증식, 분화 및 이동을 포함한 세포내 이벤트를 야기한다.

[0009] CD38은 다발성 골수종 세포의, 대부분의 경우 T- 및 B-계통 급성 림프구성 백혈병(ALL), 몇몇 급성 골수성 백혈병, 여포 중심 세포 림프종 및 T 림프구성 림프종의 표면 상에서 높은 수준으로 발현된다. CD38은 또한 B-계통 만성 림프구성 백혈병(B-CLL) 세포 상에서 발현된다. 일부 경우에, CD38+ 클론을 발현하는 B-CLL 환자는 질병의 보다 많이 진행된 단계, 화학요법에 대한 불량한 반응성 및 보다 짧은 생존 기간을 갖는 불리한 임상 경과를 특징으로 한다.

[0010] 인터페론, 및 특히 IFN-알파는 아폽토시스를 증가시킬 수 있고 특정 암세포의 증식을 감소시킬 수 있다. IFN-알파는 흑색종, 신세포암종, B 세포 림프종, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병(CML) 및 텔세포 백혈병을 포함한 다수 암의 치료를 위해 FDA에 의해 승인을 받은 상태이다. 종양 세포에 대한 IFN-알파의 직접적인 효과는, 이들 세포 상의 타입 I IFN 수용체에 직접 결합하고 아폽토시스, 최종 분화 및/또는 감소된 증식을 자극하는 IFN-알파에 의해 매개된다. 나아가, 비-암세포에 대한 IFN-알파의 간접 효과들 중 면역계를 자극하는 IFN-알파의 능력이 있으며, 이는 면역계가 종양을 거부하도록 함으로써 추가 항암 효과를 일으킬 수 있다. IFN-알파는 또한 종양 혈관신생을 억제하는 능력을 나타내며, 이에, 대사 기아에 의해 종양 성장을 억제할 수 있다.

[0011] IFN-알파의 직접적인 항-종양 활성을 암세포 표면 상의 타입 I 인터페론 수용체에 의해 매개되며, 이는 자극될 경우, 다양한 신호 전달 경로를 개시하여 감소된 증식 및/또는 최종 분화 또는 아폽토시스의 유도를 일으킨다. 그러나, 타입 I 인터페론 수용체는 또한 대부분의 비-암성 세포 상에 존재한다. IFN-알파에 의한 비-암성 세포 상의 타입 I 수용체의 활성화는 무수한 염증유발 사이토카인 및 케모카인의 발현을 야기하여, 원치않은 전신 독성을 일으킨다. 이러한 독성을 심각한 독감유사 증상을 일으킬 수 있으며, 이는 암세포에 대해 최대 항-증식성 및 아폽토시스 유발 활성을 일으키는 수준의 IFN-알파의 피험체에 대한 복용을 막는다.

[0012] 일반적으로, IFN은 예를 들면, 이를 표적화 항체 또는 이의 표적화 단편과 연결함으로써, 암세포에 표적화될 수 있다. 이러한 접근법이 암세포에 대한 IFN의 활성을 있어 증가를 야기할 수 있지만, 건강한 세포 상에서 IFN의 원치않은 활성의 이슈를 완벽하게 해소하지는 못한다. IgG의 중쇄의 C-말단에 IFN-알파를 융합시키면 예를 들면, IFN 알파의 반감기를 연장할 수 있으며, 이는 원치않은 부작용을 연장시킬 수 있다. 따라서, 하나 이상의 항-종양 효과를 보유하면서 인터페론의 전신 독성 프로파일을 개선할 필요성이 존재한다.

[0013] 레날리도마이드 및 포말리도마이드 둘다 소분자 면역 조절인자이면서, 항-다발성 골수종 약물 탈리도마이드의 유도체이다. 레날리도마이드 및 포말리도마이드 둘다 다발성 골수종 및 림프종을 포함한 특정 암의 치료 및 유지에 사용된다. 다수의 경우, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드에 초기에 민감한 종양이 이를 작용제에 대해 내성이거나 난치성이 된다. 다른 경우에, 종양은 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 요법에 반응하지 않는다. 레날리도마이드 또는 포말리도마이드-내성을 극복하거나 또는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 활성을 향상시키고, 잠재적으로 치료법을 제공함으로써 무-반응성 환자가 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 요법에 반응하게 될 수 있도록 하는 것이 업계의 니즈(need)로 존재한다.

발명의 내용

[0014] 본 개시는 종양 치료 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 종양에 걸린 피험체에 종양 치료에 효과적인 양의 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체 및 종양 치료에 효과적인 양의 레날리도마이드를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 종양에 걸린 피험체에 종양 치료에 효과적인 양의 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체 및 종양 치료에 효과적인 양의 포말리도마이드를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 구성체는 레날리도마이드의 항-종양 활성을 증진시킬 수 있거나 또는 포말리도마이드의 항-종양 활성을 증진시킬 수 있으며, 그리고/또는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 구성체의 항-종양 활성을 증진시킬 수 있다. 효과적인 양(유효량)은 바람직하게는, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 또는 구성체 단독 투여 후의 종양 성장과 비교해서 두 작용제가 종양 성장을 상당히 억제하고/거나 지연시키도록 상승작용하는 양이다. 투여는 확립된 종양을 제거하고/거나, 종양 재-확립을 억제한다. 피험체는 임의의 포유동물일 수 있으며, 바람직하게는 영장류이고, 가장 바람직하게는 인간이다. 바람직하게는, 구성체의 양 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 양은 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드가 이들의 치료 효과에 있어 상승작용하도록 하기에 충분한 것이다. 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 각각은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물에 포함될 수 있지만, 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 개별 조성물에 포함될 수 있다. 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 실질적으로 동시에 투여될 수 있거나, 또는 연속하여 투여될 수 있다. 투여는 정맥내(예를 들면, 구성체), 또는 경구(예를 들면, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드) 투여일 수 있고 의사의 지시하에 이루어질 수 있다. 구성체가 레날리도마이드 또는 포말리도마이드보다 순환계에 더 오래 남아있어, 치료 계획(therapeutic regimen)은 구성체의 투여에 비해 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 보다 빈번한 투여를 포함할 수 있는 것으로 생각된다. 이러한 방법에 따르면, 구성체는 본원에 기재되거나 예시된 임의의 항-CD38 항체 및 임의의 감쇠 인터페론 알파-2b 분자를 포함할 수 있다.

[0015] 종양은 CD-38-발현 종양 세포를 포함할 것이다. 종양은 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종(pre-multiple myeloma), 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병을 포함할 수 있다. 임의의 이러한 종양은 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 단독에 민감할 수 있거나 또는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 단독에 내성일 수 있어, 병용 요법이 피험체에 대해 치료적 이익을 제공한다. 다발성 골수종이 매우 바람직하다. 본 개시는 또한 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 또는 급성 림프구성 백혈병의 치료에 병용 요법으로서 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 사용을 특징으로 한다.

[0016] 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체는 바람직하게는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-CD38 항체 부분, 및 감쇠 IFN 알파-2b 부분을 포함하는 융합 단백질이며, 바람직하게는 이때 항-CD38 항체 중쇄의 C-말단이 웨티드 결합

에 의해 감쇠 IFN 알파-2b의 N-말단에 직접 융합된다. 몇몇 양태에서는, 항-CD38 항체 중쇄의 C-말단이 5개 이상의 아미노산의 링커 웨이드를 통해 감쇠 IFN 알파-2b의 N-말단에 융합되며, 이에 따라, 구성체가 연결 웨이드를 더 포함한다.

[0017] 구성체의 항-CD38 항체 부분은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있으며, 경우에 따라 단, 서열 번호 17은 서열 번호 24의 아미노산 서열을 배제하고 서열 번호 21은 서열 번호 25의 아미노산 서열을 배제한다. 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 쌍은 본 개시의 표 1-4 중 임의의 표에 제시된 쌍들로부터 선택될 수 있다.

[0018] 몇몇 양태에서, 구성체의 항-CD38 항체 부분은 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 항-CD38 항체는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있으며, 경우에 따라 단, 서열 번호 21은 서열 번호 25의 아미노산 서열을 배제한다. 몇몇 양태에서, 구성체의 항-CD38 항체 부분은 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0019] 구성체의 항-CD38 항체 부분은 서열 번호 26, 서열 번호 27, 또는 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 구성체의 항-CD38 항체 부분은 서열 번호 29 또는 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 서열 번호 26, 27, 또는 28 중 임의의 것이 서열 번호 29 또는 30 중 임의의 것과 쌍을 이룰 수 있다. 매우 바람직한 양태들에서, 구성체의 항-CD38 항체 부분은 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0020] 몇몇 양태에서는, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체가 서열 번호 216의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD-38 항체 중쇄-감쇠 비글리코실화 인터페론 알파-2b 융합 폴리웨이드, 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역을 포함하는 항-CD38 항체 경쇄를 포함한다. 몇몇 양태에서, 경쇄는 서열 번호 217의 아미노산 서열을 갖는다 (가변 및 불변 영역).

[0021] 구성체의 항-CD38 항체 부분은 인간 IgG1 불변 영역을 포함할 수 있다. 몇몇 바람직한 양태들에서, 구성체의 항-CD38 항체 부분은 인간 IgG4 불변 영역을 포함할 수 있다. 항체는 항체-매개 이펙터 기능을 피하기 위해 FcR 결합을 파괴하도록 조작된 IgG4 불변 영역 또는 IgG1 불변 영역을 포함하는 것이 바람직하며, 이는 비특이적 Fc 수용체-매개 항체 결합 및 후속하는 비-항체-표적화된 세포 상의 IFN-매개 독성을 피하는데 있어 이점을 제공하는 것으로 여겨진다.

[0022] 인간 IgG1 불변 영역은 경우에 따라 EU 넘버링 시스템에 따른 위치 252에 티로신, 위치 254에 트레오닌, 및 위치 256에 글루탐산을 포함할 수 있다. 인간 IgG4 불변 영역은 경우에 따라 EU 넘버링 시스템에 따른 위치 228에 프롤린을 포함할 수 있고, 경우에 따라 EU 넘버링 시스템에 따른 위치 252에 티로신, 위치 254에 트레오닌, 및 위치 256에 글루탐산을 더 포함한다. 구성체의 항-CD38 항체 부분은 Fab를 포함할 수 있다.

[0023] 구성체의 감쇠 인터페론 알파-2b 부분은 감쇠 인간 인터페론 알파-2b일 수 있다. 구성체의 감쇠 인터페론 알파-2b 부분은 서열 번호 3, 서열 번호 5, 서열 번호 6, 서열 번호 7, 서열 번호 8, 서열 번호 211, 서열 번호 212, 서열 번호 213, 서열 번호 214, 또는 서열 번호 215 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 구성체의 감쇠 인터페론 알파-2b 부분은 23개 아미노산 N-말단 절두(truncation)를 포함할 수 있다 (서열 번호 4). 구성체의 감쇠 인터페론 알파-2b 부분은 바람직하게는 A145D 치환(서열 번호 5) 또는 A145G 치환(서열 번호 7)을 갖는 23개 아미노산 N-말단 절두를 포함한다. 구성체의 감쇠 인터페론 알파-2b 부분은 비글리코실화될 수 있으며, 예를 들면, 절두된 (23개 아미노산 N-말단 절두) 인간 인터페론 알파-2b로서 이때 위치 106에 아미노산 결실 또는 치환이 있으며, 바람직하게는 T106A 치환이지만, 글리코실화 부위를 제거하기 위해 다른 적합한 치환을 포함할 수 있다 (서열 번호 214). 몇몇 바람직한 양태들에서, 구성체의 감쇠 인터페론 알파-2b 부분은 T106A 치환 및 A145D 치환(서열 번호 212) 또는 A145G 치환(서열 번호 213)을 포함한다. 몇몇 양태에서는, 구성체의 감쇠 인터페론 알파-2b 부분은 T106의 결실을 포함한다(서열 번호 215).

[0024] 본 방법의 매우 바람직한 양태들에서, 이 방법은 인간 피험체에서 다발성 글수증을 치료하는데 사용된다. 몇몇 양태에서, 이 방법은 레날리도마이드, 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 IgG4 불변 영역을 포함하고, 서열 번호 212 또는 서열 번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 감쇠 IFN 알파-2b 분자를 포함하는 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성

체를 피험체에 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 양태에서, 이 방법은 포말리도마이드, 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 IgG4 불변 영역을 포함하고, 서열 번호 212 또는 서열 번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 감쇠 IFN 알파-2b 분자를 포함하는 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체를 피험체에 투여하는 것을 포함한다.

[0025] B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 밸렌스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 중 어느 하나의 치료에 사용하기 위한 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 및 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조합이 또한 제공된다. B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 밸렌스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 중 어느 하나의 치료에 사용하기 위한 레날리도마이드 및 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조합이 또한 제공된다. B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 밸렌스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 중 어느 하나의 치료에 사용하기 위한 포말리도마이드 및 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조합이 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 다발성 골수종 종양 이종이식편을 갖는 SCID 마우스에서 비히를 대조군, 자유-비-감쇠 인터페론-알파 2b(IFN-알파), 감쇠 인터페론 알파 2b(145D)에 융합된 항-CD38 항체를 포함하는 구성체 단독, 레날리도마이드 단독, 자유-비-감쇠 인터페론-알파 및 레날리도마이드의 조합, 또는 항-CD38-감쇠 인터페론 알파 융합 구성체 및 레날리도마이드의 조합을 이용한 처리 이후에 시간의 함수에 따른 종양 부피를 도시한다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파 융합 구성체는 준최대(sub-maximal) 종양 억제를 발생시키는 용량으로 투여되었다. 야생형 인터페론은 0.5 mg/kg의 용량으로 투여되었으며, 이는 항-CD38-감쇠 인터페론 알파 2b 구성체의 성분으로서 투여되는 인터페론의 양에 몰량으로서 동등하다. 레날리도마이드는 복강내 주사를 통해 21일간 매일 25 mg/kg으로 투여되었다.

도 2는 다발성 골수종 종양 이종이식편을 가진 SCID 마우스에서 비히를 대조군, 감쇠 인터페론 알파(145D)에 융합된 무관련 항원에 대한 동종형(isotype)-매칭된 항체(도 1의 항-CD38 항체와 동일한 동종형)의 구성체, 또는 동종형-매칭된 항체-감쇠 인터페론 알파 융합 구성체 및 레날리도마이드의 조합을 이용한 처리 이후에 시간의 함수에 따른 종양 부피를 도시한다. 비록 레날리도마이드 단독 또는 무관련 융합 구성체와의 조합이 빠른 종양 성장의 개시를 지연시켰지만, 이를 작용제 또는 작용제들의 조합의 어느 것도 종양 성장을 방지할 수 없었다.

도 3a-3j는 다발성 골수종 종양 이종이식편 NCI-H929를 가진 개개 SCID 마우스에서 비히를 대조군, 레날리도마이드 단독(매일 25mg/kg으로 복강내 주사를 통해 21일간), 감쇠 비글리코실화 인간 인터페론-알파 2b(T106A)에 융합된 항-CD38 항체(A10.21)(준최대 종양 억제를 위한 용량 또는 용량 빈도로) 또는 레날리도마이드 및 감쇠 비글리코실화 인터페론에 융합된 항-CD38 항체의 다양한 조합(표 5에 제시된 바와 같은 준최대 종양 억제를 위한 용량 또는 용량 빈도로)을 이용한 처리 이후에 시간의 함수에 따른 종양 부피를 도시한다.

도 4는 인간 골수종 세포주 NCI-H929가 이식된 SCID 마우스에서 감쇠 비글리코실화 인터페론-알파 2b에 융합된 항-CD38 항체 및 레날리도마이드의 준최적(suboptimal) 용량 수준 또는 복용 간격의 조합의 생존에 대한 효과(카플란-마이어 그래프)를 도시한다.

도 5는 다발성 골수종 종양 이종이식편을 가진 SCID 마우스에서 비히를 대조군, 감쇠 인터페론 알파 2b(145D)에 융합된 항-CD38 항체를 포함하는 구성체, 포말리도마이드 단독, 인터페론-알파 및 포말리도마이드의 조합, 또는 항-CD38-감쇠 인터페론 알파 융합 구성체 및 포말리도마이드의 조합을 이용한 처리 이후에 시간의 함수에 따른 종양 부피를 도시한다. 항-CD-38-감쇠 IFN 알파2b의 단독 처리는 종양의 활발한 수축을 야기했으며 이는 연구 기간 동안 안정적이었지만, 구성체 단독 처리된 동물은 치료 동안 10마리 마우스 중 7마리에서 약간의 종양 재성장을 나타내었다. 포말리도마이드와 항-CD38-감쇠 IFN 알파2b의 조합이 또한 종양을 수축시킬 수 있었지만, 실질적으로 소수의 마우스(10마리 마우스 중 4마리)가 치료 동안 종양 재성장을 나타내었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 개시의 양태들에 관한 다양한 용어들이 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된다. 이러한 용어들은 달리 명시한 바가 없다면 업계의 일반 의미로 주어진다. 다른 특별히 정의된 용어들은 본원에 제공된 정의와 모순되

지 않는 방식으로 해석될 수 있다.

[0028] 용어 피험체 및 환자는 상호교환적으로 사용되며 반려 및 사육 포유동물뿐만 아니라, 설치류(마우스, 토끼, 및 래트 포함), 및 다른 설치류를 포함한 임의의 포유동물을 포함한다. 비-인간 영장류, 예컨대 사이노몰거스 원숭이가 보다 바람직하고, 인간이 매우 바람직하다.

[0029] 항체와 같은 분자는 인간 개입에 의해 천연 환경으로부터 변경되고/거나 폐내어진다면 "단리된" 것이다.

[0030] 본원에서 사용되는 단수 형태는 명확히 달리 명시하지 않은 한 복수의 대상을 포함한다.

[0031] 본원에 기재된 암, 종양, 악성인 상태, 또는 전암 상태와 관련해서 본원에서 사용된 용어 "내성"은 암, 종양, 악성인 상태, 또는 전암 상태가 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 이용한 처리, 및/또는 CD38-감쇠 IFN 알파 2b 구성체를 이용한 처리에 난치성이거나 완전히 반응하지 않거나 이에 의해 제거되지 않는 것을 의미한다. 내성은 처리 초기에 일어날 수 있거나 또는 양성 반응성의 기간 이후에 치료 동안 강력해질 수 있다.

[0032] 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 및 항-CD38 항체-감쇠-인터페론 알파-2b 구성체의 조합의 종양 치료 효과에 대해 본원에서 사용되는 "상승작용(synergy)"(예를 들면, 상승적 종양 치료)은 종양 성장 억제를 포함하며, 여기에는 종양 억압, 종양 성장 또는 재성장 지연, 및/또는 확립된 종양의 실질적인 제거를 포함하고, 처리 중단 후 종양의 재확립의 억제를 포함하며, 이는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 또는 항-CD38 항체-감쇠-인터페론 알파-2b 구성체 단독의 종양 치료 효과에 비해, 또는 상기 작용제를 별개의 상가적(additive) 종양 치료 효과에 비해 억제의 양, 정도, 한계, 및/또는 비율 측면에서 상당히 더 크고/거나, 억제된 재확립의 시간의 관점에서 상당히 더 길다. 이에 따라, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 "상승적 유효량" 또는 항-CD38 항체-감쇠-인터페론 알파-2b 구성체의 "상승적 유효량"은 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 및 항-CD38 항체-감쇠-인터페론 알파-2b 구성체의 "상승작용"이 일어나는 양이며, 이는 두 작용제가 종양 성장을 실질적으로 억제, 지연 또는 억압하고/거나, 확립된 종양을 실질적으로 제거하고/거나, 종양 재확립을 실질적으로 억제, 지연 또는 억압하도록 상승작용하는 양을 포함한다.

[0033] 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파 2b 구성체는 감쇠 인터페론 (IFN) 알파-2b에 연결된 CD38에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 항체는 항체와 IFN 분자 간의 링커를 통한 또는 펩티드 결합을 통한 융합에 의해, 접합에 의해, 또는 가교에 의해 IFN 알파-2b에 연결될 수 있다.

[0034] 본 개시에 따르면 항-CD38 항체-감쇠-인터페론 알파-2b 구성체가 종양 성장을 억제하고, 일부 경우에, 생체내에서 확립된 다발성 골수종 종양을 제거하는데 있어 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 상승작용할 수 있음을 확인했다. 이러한 상승작용은 단순한 상가적 효과보다 훨씬 우수했다. 예를 들면, 이러한 조합으로 처리된 대부분의 종양이 처리 중단 동안 또는 이후에 재확립되지 않은 반면에, 준최적 용량의 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 또는 준최적 용량의 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체 단독 처리된 종양은 치료 동안 재확립되었고 치료 중단 후 계속해서 부피가 성장하는 것을 추가적으로 확인했다. 이러한 조합이 레날리도마이드에 대한 종양의 기준 또는 유도 내성을 극복할 수 있는 것도 추가로 확인했다. 따라서, 본 개시는 암 치료를 위한, 및 바람직하게는 다발성 골수종 치료를 위한 병용 요법을 특징으로 한다. 본 개시는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 포함하는 병용 요법 시스템, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 포함하는 조성물, 암 환자에게 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 투여함으로써 암을 치료하는 방법, 및 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 및 상기 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 암 치료 방법에서 병용 요법으로서 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 레날리도마이드 처리를 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체를 이용한 처리와 조합함으로써 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 처리의 항-종양 활성을 증진시키는 방법을 특징으로 한다. 대안으로 또는 부가적으로, 본 개시는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체를 이용한 치료를 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 치료와의 조합에 의해 증진시키는 방법을 특징으로 한다. 본원에 기재된 방법들은 시험관내, 생체외, 생체내, 또는 인시츄로(*in situ*) 수행될 수 있다.

[0035] 일 양태에서, 본 개시는 항-CD38 항체-감쇠 IFN-알파 2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 포함하는 병용 요법을 특징으로 한다. 항-CD38 항체-감쇠 IFN-알파 2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 바람직하게는 종양 치료에 효과적인 양이다. 몇몇 양태에서, 항-CD38 항체-감쇠 IFN-알파 2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 종양 치료를 위한 상승적 유효량이다. 종양은 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 밸렌스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수

성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 또는 급성 림프구성 백혈병일 수 있다. 몇몇 양태에서, 병용 요법은 항-CD38 항체-감쇠 IFN-알파 2b 구성체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0036] 구성체의 일부로서, 항-CD38 항체는 모노클로날 항체일 수 있고, 더 바람직하게는 가변 영역 중쇄 및 가변 영역 경쇄를 포함하는 전장(full-length) 모노클로날 항체이다. 몇몇 양태에서는, 항-CD38 항체는, CD38-결합 특이성을 보유하고, 또한 바람직하게는 (예를 들면, CD38에 대한) 모 항체 분자의 친화성의 대부분 또는 전부 보유하는 항체의 유도체 또는 단편 또는 부분을 포함할 수 있다. 예를 들면, 유도체는 적어도 하나의 가변 영역(중쇄 또는 경쇄 가변 영역)을 포함할 수 있다. 적합한 항체 유도체 및 단편의 다른 예는 제한없이, 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체, 이특이적 항체, 다투이적 항체, 디아바디, 단일쇄 분자, 및 FAb, F(Ab')2, Fd, Fabc, 및 Fv 분자, 단일쇄 (Sc) 항체, 단일쇄 Fv 항체 (scFv), 개개 항체 경쇄, 개개 항체 중쇄, 항체 사슬과 다른 분자 간의 융합물, 중쇄 모노머 또는 다이머, 경쇄 모노머 또는 다이머, 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄로 이루어진 다이머, 및 다른 멀티머를 포함한다. 단일쇄 Fv 항체는 다가일 수 있다. 모든 항체 동종형이 항체 유도체, 단편, 및 부분을 생성하는데 사용될 수 있다. 항체 유도체, 단편, 및/또는 부분은 임의의 세포 타입, 원핵세포 또는 진핵세포에 의해 재조합으로 생성되고 발현될 수 있다.

[0037] 인간의 치료에 사용하기 위해, 비-인간 유래 항체가 인간 환자에 투여시, 예를 들어 탈면역화, 키메라화 또는 인간화 또는 초인간화에 의해, 덜 항원성이도록 구조적으로 변경될 수 있다. 몇몇 양태에서는, 항체가 인간화 항체이다. 인간화 항체는 항원 결합에 직접 수반되는 아미노산, 예를 들면, 중쇄 및/또는 경쇄의 상보성 결정 영역(CDR), 및 일부 경우에 골격 영역(FR), 또는 이의 부분이 인간 기원이 아니지만, 항체의 나머지 아미노산이 인간이거나 또는 인간 기원인, 예를 들면, 인간 항체 스캐폴드인 항체이다. 인간화 항체는 또한 인간 단백질의 하나 이상의 잔기가 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 변형되고/거나 인간 단백질의 하나 이상의 FR 잔기가 상응하는 비-인간 잔기로 대체된 항체를 포함한다. 인간화 항체는 또한 인간 항체에서도 비-인간 항체에서도 확인되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 인간화 항체는 예를 들면, 미국 특히 제7,732,578호에 기재된 바와 같이, 초-인간화 항체일 수 있다. 항체는 인간화된 키메라 항체일 수 있다. 인간화 항체는 또한 복수 인간 항체에 기초한 인공 컨센서스 서열인 불변 영역 서열, 예를 들면, 가변 영역 골격 서열을 갖는 항체를 포함한다.

[0038] 매우 바람직한 양태들에서, 항-CD38 항체는 완전 인간 항체이다. 완전 인간 항체는 전체 분자가 인간이거나 또는 인간 기원의 것이거나, 또는 인간 항체 서열과 동일하거나 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체이다. 완전 인간 항체는 인간 V 유전자 라이브러리에서 얻어진 항체를 포함하며, 예를 들면, 여기서 항체의 가변 영역을 코딩하는 인간 유전자는 재조합으로 발현된다. 완전 인간 항체는 다른 유기체에서 (예를 들면, 마우스 및 제노마우스(xenomouse) 기술) 또는 인간 항체를 코딩하는 유전자로 형질전환된 다른 유기체의 세포에서 발현될 수 있다. 완전 인간 항체는 그럼에도 불구하고 인간 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기, 예를 들면, 랜덤 또는 부위 특이적 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0039] 항-CD38 항체는 임의 클래스의 전장 항체, 예를 들면, IgG1, IgG2 또는 IgG4일 수 있다. 특정 실시양태들에서 항-CD38 항체는 전장 IgG4 항체이다. 이러한 항체의 불변 도메인은 바람직하게는 인간이다. 이러한 항체의 가변 영역은 비-인간 기원일 수 있거나, 또는 바람직하게는 인간 기원이거나 또는 인간화된다. 항체 단편이 또한 전장 항체 대신 사용될 수 있다.

[0040] 몇몇 양태에서, 항-CD38 항체는 비-면역글로불린 유래 단백질 골격을 포함할 수 있다. 예를 들면, 문헌(Ku & Schutz, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 6552-6556, 1995)이 참조될 수 있으며 이는 항원 결합을 위해 선택된, CDR을 생성하기 위해 랜덤화된 2개의 루프를 갖는 4-헬릭스 번들 단백질 시토크롬 b562를 기재한다.

[0041] 천연 서열 변이가 중쇄와 경쇄 및 이들을 코딩하는 유전자 중에 존재할 수 있고, 이에 따라, 당업자는 본원에 기재 및 예시된 항체의 아미노산 서열 또는 이들을 코딩하는 유전자 내에 어느 수준의 변이를 발견할 것으로 예상한다. 용어 항체에는 CD38 결합 특이성을 유지하고 바람직하게는 모 항체의 친화성을 실질적으로 유지하는 서열 변이체가 포함된다. 이러한 예상은 부분적으로는 유전 코드의 축퇴성 및 보존적 아미노산 서열 변이에 대해 알려진 진화적 성공에 기인하며, 이는 코딩된 단백질의 성질을 현저하게 변경시키지 않는다. 따라서, 이러한 변이체 및 동족체는 서로 실질적으로 동일한 것으로 간주되며 본 개시의 범위 내에 포함된다. 이에 항체는 모 항체의 생물학적 성질(예를 들면, 결합 특이성 및 결합 친화성)을 보유하는 단일 또는 복수 아미노산 치환, 결실, 추가, 또는 교체를 갖는 변이체를 포함한다. 변이체는 바람직하게는 보존적이지만, 비-보존적일 수 있다.

[0042] 상보성 결정 영역(CDR) 및 골격 영역(FR)에 부여되는 아미노산 위치는 [Immunological Interest, National

Institutes of Health, 메릴랜드주 베데스다, 1987 및 1991]의 단백질의 카밧 서열(본원에서 카밧 넘버링 시스템으로도 지칭됨)에 따라 규정될 수 있다. 부가적으로, CDR 및 FR에 부여되는 아미노산 위치는 Enhanced Chothia 넘버링 체계(<http://www.bioinfo.org.uk/mdex.html>)에 따라 규정될 수 있다. 항체의 중쇄 불변 영역은 EU 넘버링 시스템 (Edelman, GM *et al.* (1969)., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85)에 의해 규정될 수 있다.

[0043] 카밧 넘버링 시스템에 따르면, VH FR 및 CDR은 하기와 같이 위치될 수 있고: 잔기 1-30 (FR1), 31-35 (CDR1), 36-49 (FR2), 50-65 (CDR2), 66-94 (FR3), 95-102 (CDR3) 및 103-113 (FR4); VL FR 및 CDR은 하기와 같이 위치된다: 잔기 1-23 (FR1), 24-34 (CDR1), 35-49 (FR2), 50-56 (CDR2), 57-88 (FR3), 89-97 (CDR3) 및 98-107 (FR4). 일부 경우에, 가변 영역은 길이가 증가할 수 있고 카밧 넘버링 시스템에 따라 일부 아미노산은 넘버 이후에 문자에 의해 명명될 수 있다. 본 명세서는 카밧 넘버링 시스템에 의해 규정된 FWR 및 CDR에 한정되지 않고, 정규 넘버링 시스템 또는 문헌[Chothia *et al.* (1987) J. Mol. Biol. 196:901-17]; 문헌[Chothia *et al.* (1989) Nature 342:877-83]; 및/또는 문헌[Al-Lazikani *et al.* (1997) J. Mol. Biol. 273:927-48]의 넘버링 시스템; 문헌[Honnegher *et al.* (2001) J. Mol. Biol., 309:657-70]의 넘버링 시스템; 또는 문헌[Giudicelli *et al.*, (1997) Nucleic Acids Res. 25:206-11]에 논의된 IMGT 시스템을 포함한, 모든 넘버링 시스템을 포함한다. 몇몇 양태에서, CDR은 카밧 넘버링 시스템에 따라 규정된다.

[0044] 일부 특정 양태들에서, 본원에 기재된 중쇄 CDR2 서브도메인들 중 어느 것의 경우, 카밧 넘버링 시스템에 따르면, 5개 C-말단 아미노산이 항원 결합에 직접 참여하지 않을 수 있고, 이에 따라, 이들 5개 C-말단 아미노산 중 임의의 하나 이상이 항원 결합에 실질적으로 악영향을 미침이 없이 또 다른 천연 발생 아미노산으로 치환될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 몇몇 양태에서는, 본원에 기재된 경쇄 CDR1 서브도메인들 중 어느 것의 경우, 카밧 넘버링 시스템에 따르면, 4개의 N-말단 아미노산이 항원 결합에 직접 참여하지 않을 수 있고, 이에 따라, 이들 4개의 아미노산 중 임의의 하나 이상이 항원 결합에 실질적으로 악영향을 미침이 없이 또 다른 천연 발생 아미노산으로 치환될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, 문헌[Padlan *et al.* (1995) FASEB J. 9:133-139]에 기재된 바와 같이, 중쇄 CDR2의 5개 C 말단 아미노산 및/또는 경쇄 CDR1의 4개의 N-말단 아미노산이 항원 결합에 참여하지 않을 수 있다. 몇몇 양태에서는, 중쇄 CDR2 및 경쇄 CDR1 둘다 항원 결합에 직접 참여하지 않는다.

[0045] 몇몇 양태에서는, 아미노산의 화학적 유사체가 본원에 기재 및/또는 예시된 항체에서 사용될 수 있다. 아미노산의 화학적 유사체의 사용은, 예를 들면, 피험체에 투여될 것이 요구되는 경우 분자를 안정화시키는데 유용하다. 본원에서 고려되는 아미노산의 유사체는 측쇄의 변형, 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 합성 동안 비천연 아미노산 및/또는 이들의 유도체의 도입 및 크로스링커의 사용 및 단백질 분자 또는 이들의 유사체에 대해 입체 구조적 구속을 부과하는 다른 방법을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0046] 항-CD38 항체는 항체 활성 또는 안정성에 영향을 미칠 수 있는 번역후 변형 또는 모이어티를 포함할 수 있다. 이러한 변형 또는 모이어티는 메틸화, 아세틸화, 글리코실화, 황산화, 인산화, 카르복실화, 및 아미드화 모이어티 및 업계에 익히 알려진 다른 모이어티를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 모이어티는 자연적으로 면역글로불린 분자상에서 공통적으로 발견되거나 또는 원핵생물 및 진핵생물 발현 시스템을 포함한 재조합 발현 시스템에 의해 항체에 부가되는 임의의 화학기 또는 기들의 조합을 포함한다.

[0047] 본 개시에 의해 고려되는 측쇄 변형의 예들은 아미노기의 변형 예컨대 알데하이드와의 반응 이후에 NaBH₄를 이용한 환원에 의한 환원성 알킬화; 메틸아세트아미데이트를 이용한 아미드화; 아세트산 무수물을 이용한 아실화; 시아네이트를 이용한 아미노기의 카바모일화; 2, 4, 6-트리니트로벤젠 술폰산(TNBS)을 이용한 아미노기의 트리니트로벤질화; 숙신산 무수물 및 테트라하이드로프탈산 무수물을 이용한 아미노기의 아실화; 및 피리독살-5-포스페이트를 이용한 라이신의 피리독실화 이후에 NaBH₄를 이용한 환원을 포함한다.

[0048] 아르기닌 잔기의 구아니딘 기는 시약 예컨대 2,3-부탄디온, 페닐글리옥살 및 클리옥살을 이용한 헤테로시클릭 축합 생성물의 형성에 의해 변형될 수 있다. 카르복실 기는 0-아실이소우레아 형성을 통한 카보디아미드 활성화 이후에 후속의 유도, 예를 들면, 상응하는 아미드로의 유도에 의해 변형될 수 있다. 설프히드릴 기는 이오도 아세트산 또는 이오도아세트아미드를 이용한 카르복시메틸화; 시스테산으로의 퍼포름산 산화; 다른 티올 화합물을 갖는 혼합 디설파이드의 형성; 말레이미드, 말레산 무수물 또는 다른 치환된 말레이미드와의 반응; 4-클로로머큐리벤조에이트, 4-클로로머큐리페닐술폰산, 페닐머큐리 클로라이드, 2-클로로머큐리-4-니트로페놀 및 다른 머큐리얼을 이용한 머큐리얼 유도체의 형성; 알칼리 pH에서 시아네이트를 이용한 카바모일화와 같은 방법에 의해 변형될 수 있다. 트립토판 잔기는 예를 들면, N-브로모숙신아미드를 이용한 산화 또는 2-히드록시-5-니트로

벤질 브로마이드 또는 셀페닐 할라이드를 이용한 인돌 고리의 알킬화에 의해 변형될 수 있다. 티로신 잔기는 한편으로 테트라니트로메탄을 이용한 니트로화에 의해 변형되어 3-니트로티로신 유도체를 형성할 수 있다. 히스티딘 잔기의 이미다졸 고리의 변형은 이오도아세트산 유도체를 이용한 알킬화 또는 디에틸피로카보네이트를 이용한 N-카르브에톡실화에 의해 달성될 수 있다.

[0049] 크로스링커가, 예를 들면, 호모-이작용성 크로스링커 예컨대 $(CH_2)_n$ 스페이서 기($n=1$ 내지 $n=6$)를 갖는 이작용성 이미도 에스테르, 글루타르알데히드, N-히드록시숙신이미드 에스테르, 및 아미노 반응성 모이어티 예컨대 N-히드록시숙신이미드 및 또 다른 기 특이적 반응성 모이어티 예컨대 말레이미도 또는 디티오 모이어티(SH) 또는 카보디이미드(COOH)를 일반적으로 함유하는 헤테로-이작용성 시약을 이용하여 항-CD38 항체 및 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 3D 입체구조를 안정화시키는데 사용될 수 있다. 몇몇 양태에서는, 단백질분해 절단을 방지하거나 또는 활성 또는 안정성을 향상시키기 위해 항체가 공지된 보호/차단기에 의해 유도체화될 수 있다.

[0050] 항-CD38 항체는 친화성 성숙될 수 있거나, 또는 예를 들면, 예상되는 MHC 클래스 II-결합 모티프를 제거함으로써, 면역원성을 감소시키는 아미노산 변화를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 항체의 치료적 효용은 이들의 기능적 특성, 예컨대 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC), 보체-의존적 세포독성(CDC), 혈청 반감기, 생체내 분포 및 Fc 수용체로의 결합 또는 이들 중 임의의 조합을 조절함으로써 더욱 향상될 수 있다. 이러한 조절은 단백질-공학, 당-공학 또는 화학적 방법에 의해 달성될 수 있다. 필요한 치료적 적용에 따라, 이를 활성 중 어느 것을 증가시키거나 감소시키는데 유리할 수 있다. 당-공학의 일례는 문헌[Shinkawa T. et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 3466-73]에 기재된 바와 같은 Potelligent[®] 방법을 사용했다.

[0051] 항-CD38 항체는 자신의 혈청 반감기 및 생체내 분포를 조절하는 변형을 포함할 수 있으며, 여기에는 IgG를 이화작용으로부터 보호하고, 높은 혈청 항체 농도를 유지하는 역할을 하는 수용체인 신생아 Fc 수용체(FcRn)와 항체의 상호작용을 조절하는 변형이 포함된다. 혈청 반감기 조절 변형은 IgG1 또는 IgG4의 Fc 영역에서 일어날 수 있으며, 여기에는 미국 특허 제7,083,784호에 기재된 바와 같이 M252Y/S254T/T256E의 삼중 치환(EU 넘버링 시스템에 따른 넘버링(Edelman, G.M. et al. (1969) Proc. Natl. Acad. USA 63, 78-85)),(예를 들면, 서열 번호 13, 서열 번호 14, 서열 번호 15, 서열 번호 16)을 포함한다. 다른 치환은 위치 250 및 428에서 (예를 들면, 미국 특허 제7,217,797호 참조), 그리고 위치 307, 380 및 434에서 (예를 들면, WO 00/42072 참조) 일어날 수 있다. Fc 수용체에의 결합 및 이들 수용체에 의해 매개되는 후속 작용(FcRn 결합 및 혈청 반감기 포함)을 조절하는 불변 도메인 아미노산 치환의 예들이 미국 공보 제2009/0142340호, 제2009/0068175호, 및 제2009/0092599호에 기재되어 있다. 네이키드 항체는 이질성을 줄이기 위해 중쇄 C-말단 라이신이 생략되거나 제거될 수 있다. 인간 IgG4에서 S228P(EU 넘버링)의 치환은 생체내에서 항체 Fab-아암(arm) 교환을 안정화시킬 수 있다 (Labrin et al. (2009) Nature Biotechnology 27:8; 767-773).

[0052] 항체 분자에 연결된 글리칸은 Fc 수용체 및 글리칸 수용체와 항체의 상호작용에 영향을 미치고 이에 따라 혈청 반감기를 포함한 항체 활성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이런 이유로, 원하는 항체 활성을 조절하는 특정 글리코형(glycoform)이 치료적 이점을 제공할 수 있다. 조작된 글리코형을 생성하는 방법은 미국 특허 제6,602,684호, 제7,326,681호, 및 제7,388,081호 및 PCT 공보 제WO 08/006554호에 기재된 것들을 포함하며 이에 한정되지 않는다. 대안으로, 항체 서열은 관련된 글리코형-부착 부위를 제거하도록 변형될 수 있다.

[0053] 항-CD38 항체는 바람직하게는 약 1×10^{-4} M 미만의 해리 상수(K_d)를 포함하는 CD38 상의 에피토프에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일부 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-5} M 미만이다. 여전히 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-6} M 미만이다. 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-7} M 미만이다. 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-8} M 미만이다. 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-9} M 미만이다. 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-10} M 미만이다. 여전히 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-11} M 미만이다. 일부 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-12} M 미만이다. 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-13} M 미만이다. 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-14} M 미만이다. 여전히 다른 실시양태들에서, K_d 는 약 1×10^{-15} M 미만이다. 친화성 값은 표면 플라스몬 공명 예컨대 BiacoreTM 분석 또는 Octet[®] Red 96(Forte Bio) 딥-엔-리드 시스템을 이용하는 분석을 포함한 표준 방법론에 의해 얻어진 것을 지칭한다.

[0054] 항-CD38 항체는 바람직하게는 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 100 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 75 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 50 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 30 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 25 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 20 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 18 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 15 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다. 항체는 약 13 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 CD38-양성 세포에 결합할 수 있다.

[0055] 항-CD38 항체는 서열 번호 17, 서열 번호 18, 서열 번호 19, 또는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다. 항체는 서열 번호 21, 서열 번호 22, 또는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 몇몇 양태에서, 서열 번호 17의 중쇄 아미노산 서열은 서열 번호 24의 아미노산 서열을 배제한다. 몇몇 양태에서, 서열 번호 21의 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 25의 아미노산 서열을 배제한다. 이러한 항-CD38 항체의 변이체는 항체가 CD38 항원에 대한 상기 항체의 특이성 또는 친화성의 상당한 상실 없이 순환계에서 감소된 면역원성, 향상된 안정성, 및 향상된 반감기를 갖도록 조작되고 발현될 수 있다. 이들 변이체 항체는 감쇠 인터페론에 융합될 수 있다.

[0056] 몇몇 양태에서, 항-CD38 항체는 특정 중쇄 및 경쇄 쌍을 포함한다. 서열 번호 17의 아미노산 서열을 갖는 중쇄들 중 어느 것이 서열 번호 21의 아미노산 서열을 갖는 임의의 경쇄와 쌍을 이룰 수 있다. 서열 번호 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄들 중 어느 것이 서열 번호 22의 아미노산 서열을 갖는 임의의 경쇄와 쌍을 이룰 수 있다. 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 중쇄들 중 어느 것이 서열 번호 21의 아미노산 서열을 갖는 임의의 경쇄와 쌍을 이룰 수 있다. 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄들 중 어느 것이 서열 번호 23의 아미노산 서열을 갖는 임의의 경쇄와 쌍을 이룰 수 있다.

[0057] 몇몇 바람직한 양태들에서, 항-CD38 항체는 표 1, 표 2, 또는 표 3의 중쇄 및 경쇄 쌍을 포함한다. 더 바람직한 양태들에서, 항-CD38 항체는 표 4의 중쇄 및 경쇄 쌍을 포함한다. 더 바람직한 양태들에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

표 1

중쇄 및 경쇄 가변 영역 쌍		
항체명	가변 중쇄 서열 번호: (아미노산)	가변 경쇄 서열 번호: (아미노산)
A02.10	208	25
A02.11	209	25
A02.112	43	77
A02.12	43	77
A02.13	44	77
A02.16	43	104
A02.17	43	105
A02.18	43	85
A02.19	43	86
A02.2	24	77
A02.20	43	87
A02.21	43	88
A02.22	43	89
A02.23	43	90
A02.24	43	91
A02.25	43	92
A02.26	43	93
A02.27	43	94
A02.28	43	95
A02.29	43	96

A02.3	206	77
A02.30	43	97
A02.31	43	98
A02.32	43	99
A02.33	43	100
A02.43	43	101
A02.35	43	102
A02.36	43	103
A02.37	43	78
A02.38	43	123
A02.39	43	122
A02.4	207	77
A02.40	131	77
A02.41	130	77
A02.43	130	123
A02.44	131	122
A02.46	43	79
A02.47	43	80
A02.48	43	81
A02.49	43	82
A02.5	208	77
A02.50	43	83
A02.51	43	84
A02.52	43	106
A02.53	43	107
A02.54	43	108
A02.55	43	109
A02.56	43	110
A02.57	43	111
A02.58	43	112
A02.59	43	113
A02.6	209	77
A02.60	43	114
A02.61	43	115
A02.62	43	116
A02.63	43	117
A02.64	43	118
A02.65	43	119
A02.66	43	102
A02.67	43	121
A02.8	206	25
A02.9	207	25
X02.10	208	25
X02.100	24	70
X02.101	24	71
X02.102	24	72
X02.103	24	73
X02.104	24	74
X02.105	24	75
X02.106	24	76
X02.107	24	77
X02.108	41	25
X02.111	209	25
X02.110	42	25
X02.114	33	124
X02.115	33	125
X02.116	33	126
X02.117	33	127

X02.118	43	128
X02.119	43	129
X02.120	45	128
X02.121	46	128
X02.122	47	128
X02.123	48	128
X02.124	45	129
X02.125	46	129
X02.126	47	129
X02.127	48	129
X02.68	210	25
X02.69	31	25
X02.70	32	25
X02.71	33	25
X02.72	34	25
X02.73	35	25
X02.74	36	25
X02.75	37	25
X02.76	38	25
X02.77	39	25
X02.78	40	25
X02.8	206	25
X02.80	24	50
X02.81	24	51
X02.82	24	52
X02.83	24	53
X02.84	24	54
X02.85	24	55
X02.86	24	56
X02.87	24	57
X02.88	24	58
X02.89	24	59
X02.9	207	25
X02.90	24	60
X02.91	24	61
X02.92	24	62
X02.93	24	63
X02.94	24	64
X02.95	24	65
X02.96	24	66
X02.97	24	67
X02.98	24	68
X02.99	24	69

표 2

중쇄 및 경쇄 가변 영역 쌍		
항체명	가변 중쇄 서열 번호: (아미노산)	가변 경쇄 서열 번호: (아미노산)
A10.1	139	167
A10.10	147	167
A10.11	148	167
A10.12	149	167
A10.13	150	167
A10.14	151	167
A10.15	152	167
A10.16	153	167

A10.17	27	171
A10.18	27	172
A10.19	27	173
A10.2	140	167
A10.20	27	174
A10.21	27	29
A10.22	27	175
A10.23	27	176
A10.24	27	177
A10.25	27	178
A10.26	27	179
A10.27	27	180
A10.28	27	181
A10.29	27	182
A10.3	28	167
A10.30	27	183
A10.31	27	184
A10.32	27	185
A10.35	154	167
A10.36	27	186
A10.38	26	167
A10.39	26	171
A10.4	141	167
A10.40	26	172
A10.41	26	173
A10.42	26	174
A10.43	26	29
A10.44	26	175
A10.45	26	176
A10.46	26	177
A10.47	26	178
A10.48	26	179
A10.49	26	180
A10.5	142	167
A10.50	26	181
A10.51	26	182
A10.52	26	183
A10.53	26	184
A10.54	26	185
A10.57	26	186
A10.59	27	167
A10.6	143	167
A10.7	144	167
A10.8	145	167
A10.9	146	167
A10A2.0 (기메라)	132	163
A10A2.1	133	164
A10A2.10	134	166
A10A2.11	134	167
A10A2.12	134	168
A10A2.13	134	169
A10A2.14	134	170
A10A2.15	135	164
A10A2.16	135	165
A10A2.17	135	166
A10A2.18	135	167
A10A2.19	135	168
A10A2.2	133	165

A10A2.20	135	169
A10A2.21	135	170
A10A2.22	26	164
A10A2.23	26	165
A10A2.24	26	166
A10A2.25	26	167
A10A2.26	26	168
A10A2.27	26	169
A10A2.28	26	170
A10A2.29	136	164
A10A2.3	133	166
A10A2.30	136	165
A10A2.31	136	166
A10A2.32	136	167
A10A2.33	136	168
A10A2.34	136	169
A10A2.35	136	170
A10A2.36	137	164
A10A2.37	137	165
A10A2.38	137	166
A10A2.39	137	167
A10A2.4	133	167
A10A2.40	154	168
A10A2.41	137	169
A10A2.42	137	170
A10A2.43	137	164
A10A2.44	138	165
A10A2.45	138	166
A10A2.46	138	167
A10A2.47	138	168
A10A2.48	138	169
A10A2.49	138	170
A10A2.5	133	168
A10A2.50	27	164
A10A2.51	27	165
A10A2.52	27	166
A10A2.53	27	167
A10A2.54	27	168
A10A2.55	27	169
A10A2.56	27	170
A10A2.6	133	169
A10A2.7	133	170
A10A2.8	134	164
A10A2.9	134	165
X10.100	155	30
X10.101	156	30
X10.102	157	30
X10.103	158	30
X10.104	159	30
X10.105	160	30
X10.106	161	30
X10.107	162	30
X10.108	155	189
X10.109	156	189
X10.110	157	189
X10.111	158	189
X10.112	159	189
X10.113	160	189

X10.114	161	189
X10.115	162	189
X10.116	155	190
X10.117	156	190
X10.118	157	190
X10.119	158	190
X10.120	159	190
X10.121	160	190
X10.122	161	190
X10.123	162	190
X10.124	155	191
X10.125	156	191
X10.126	157	191
X10.127	158	191
X10.128	159	191
X10.129	160	191
X10.130	161	191
X10.131	162	191
X10.132	155	192
X10.133	156	192
X10.134	157	192
X10.135	158	192
X10.136	159	192
X10.137	160	192
X10.138	161	192
X10.139	162	192
X10.140	155	193
X10.141	156	193
X10.142	157	193
X10.143	158	193
X10.144	159	193
X10.145	160	193
X10.146	161	193
X10.147	162	193
X10.60	27	187
X10.61	27	188
X10.62	27	30
X10.63	27	189
X10.64	27	190
X10.65	27	191
X10.66	27	192
X10.67	27	193
X10.68	155	167
X10.69	156	167
X10.70	157	167
X10.71	158	167
X10.72	159	167
X10.73	160	167
X10.74	161	167
X10.75	162	167
X10.76	26	187
X10.77	26	188
X10.78	26	30
X10.79	26	189
X10.80	26	190
X10.81	26	191
X10.82	26	192
X10.83	26	193

X10.84	155	187
X10.85	156	187
X10.86	157	187
X10.87	158	187
X10.88	159	187
X10.89	160	187
X10.90	161	187
X10.91	162	187
X10.92	155	188
X10.93	156	188
X10.94	157	188
X10.95	158	188
X10.96	159	188
X10.97	160	188
X10.98	161	188
X10.99	162	188

표 3

증쇄 및 경쇄 가변 영역 쌍		
항체명	가변 중쇄 서열 번호: (아미노산)	가변 경쇄 서열 번호: (아미노산)
X910/12-HC-L0-IFN-알파 (A145D) IgG4	130	122
X913/15-HC-L0-IFN-알파 (A145D) IgG4	131	123

표 4

증쇄 및 경쇄 가변 영역 쌍		
항체명	가변 중쇄 서열 번호: (아미노산)	가변 경쇄 서열 번호: (아미노산)
X10.78	26	30
A10.21	27	29
A10.43	26	29
A10.62	27	30
A10.152	28	30

[0062] 항-CD38 항체는 업계에 개시된 항-CD38 항체일 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 항-CD38 항체의 예는 미국 특허 제5,545,405호, 제7,829,673호, 제8,088,896호, 또는 제8,153,765호에 기재되거나, 또는 미국 공보 제2002/0164788호, 제2003/0211553호, 제2009/0076249호, 제2009/0123950호, 또는 제2010/0285004호에 기재된 항체를 포함한다.

[0063] 구성체의 일부로서, 항-CD38 항체는 바람직하게는 IFN 알파-2b의 감쇠형에 연결된다. IFN 알파-2b 감쇠는 세포 표면 상의 인터페론 수용체에 결합함으로써 달성되는 인터페론의 생물학적 활성에 관한 것이다. 감쇠는 특정 아미노산 변화를 인터페론 단백질 서열 내에 도입함으로써 달성될 수 있다.

[0064] 감쇠 인터페론 분자는 항-CD38 항체에 연결되되, 항체가 감쇠 인터페론에 대한 전달 비히클로서 작용하여, 감쇠 인터페론 분자에 의해 야기되는 오프-타겟 인터페론 활성의 결과적인 감소와 함께 이를 CD38-양성 세포에 전달 할 수 있도록 한다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체는 서열 번호 3, 서열 번호 4, 서열 번호 5, 서열 번호 6, 서열 번호 7, 서열 번호 211, 서열 번호 212, 또는 서열 번호 213의 IFN 알파-2b를 포함한 감쇠 IFN 알파-2b 단백질에 연결되는 CD38에 특이적으로 결합하는 본원에 기재 또는 예시된 임의의 항체를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0065] 인간 CD38은 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하고, 사이노몰거스 원숭이 CD38은 서열 번호 2의 아미노산 서

열을 포함한다.

[0066]

항-CD38 항체는 감쇠 인터페론 알파-2b에 대한 전달 비히클로서 사용된다. 어느 특정 이론 또는 메카니즘 또는 작용에 구속될 의도는 없으나, 전달 비히클로서 항체는 인터페론 분자가 자신의 수용체에 결합하는 감소된 능력 (이의 감쇠)을 보상하는 것으로 여겨진다. 이러한 맥락에서, 감쇠 인터페론은 건강한 세포, 및 특히 CD38을 발현하지 않는 세포 상의 자신의 수용체와 상호작용하는 감소된 능력을 갖는다. 감쇠 인터페론은 CD38-양성 세포 상의 자신의 수용체에 근접시킴으로써, 항체는 감쇠 인터페론이 자신의 관련 수용체에 결합하여 치료 효과를 유발하는 능력을 향상시키면서, CD38을 발현하지 않는 건강한 세포에 대해 원치않은 효과를 유발하는 능력에 있어 감소를 나타낼 수 있는 것으로 여겨진다. 감쇠 인터페론의 항-CD38 항체에의 연결은 항체가 생체내 세포를 포함한 CD38 발현 세포 상의 CD38에 특이적으로 결합하는 능력에 유의하게 영향을 미치지 않는다.

[0067]

항체는 감쇠 리간드에 융합되어, 예를 들면, 항체-감쇠 리간드 구성체를 형성할 수 있으며, 이는 세포 표면 수용체 상에서 감쇠 리간드의 작용으로 인해 신호전달 경로를 활성화시키는 관점에서 상승된 항원-특이성 지수 (ASI: antigen-specificity index)를 보여준다. 이들 구성체는 항체-리간드 구성체의 관점에서, 항원-음성 세포 상의 리간드 활성이 극적으로 감소되도록 하면서, 항원-양성 세포 상의 리간드 활성이 전부는 아니지만 단지 적절히 감소되도록 하는 방식으로 리간드 부분이 돌연변이될 수 있다는 관찰에 기초한다. 이러한 구성체는 항원 음성 세포와 비교해서 항원-양성 세포 상에서 자유 리간드보다 1, 2, 3, 4 또는 5 자릿수(orders of magnitude) 더 큰 효능을 나타낸다. 몇몇 양태에서, 항체-감쇠 리간드 구성체는 비-감쇠 자유 (즉, 항체에 부착되지 않은) 리간드로서 항원-양성 세포 상에서의 효능의 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%를 보유한다. 몇몇 양태에서, 항체-감쇠 리간드 구성체는 비-감쇠 자유 (즉, 항체에 부착되지 않은) 리간드의 최대 활성의 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 75% 또는 적어도 90%를 보유한다. 최대 활성은 용량-반응 곡선의 높은, 정체(plateau) 부분에서 신호전달 활성(또는 이의 다운스트림 효과)의 양을 포함하며, 여기서 상기 작용체에 있어 추가 증가는 반응 양을 더 증가시키지는 않는다.

[0068]

몇몇 양태에서, 인터페론 리간드에의 항체 융합 및 인터페론 리간드에서 감쇠 돌연변이(들)의 포함은, 융합이 안된 항체에 비해 항원-특이성 지수(ASI)가 10-배를 초과하여, 바람직하게는 50-배를 초과하여, 바람직하게는 100-배를 초과하여, 바람직하게는 1000-배를 초과하여, 또는 바람직하게는 10,000배를 초과하여 증가된다. ASI는 타겟 항원-양성 세포 상의 자유 비-돌연변이된 폴리펩티드 리간드에 비해 항체-IFN 리간드 구성체의 신호전달 활성에 있어 배수-증가된 효능을, 타겟 항원-음성 세포 상의 자유 비-돌연변이된 폴리펩티드 리간드에 비해 신호전달 활성에 있어 배수 감소된 효능으로 곱한 것을 포함한다. 효능은 용량-반응 곡선의 수학적 중간점인 EC₅₀ 값에 의해 정량적으로 표시될 수 있으며, 여기서 용량은 분석에서 리간드 또는 항체-리간드 구성체의 농도를 지칭하고, 반응은 특정 용량에서 리간드의 신호전달 활성에 대한 세포의 정량적 반응을 지칭한다. 이에 따라, 예를 들면, 제1 화합물이 전형적으로 동일한 방법으로 측정시 동일한 세포에 대해 제2 화합물의 EC₅₀(예를 들면 몰 단위로 표현됨)보다 10배 더 낮은 EC₅₀을 보유하는 것으로 나타내어진 경우, 제1 화합물은 10배 더 높은 효능을 갖는 것으로 말해진다. 반대로, 제1 화합물이 전형적으로 동일한 방법으로 측정시 동일한 세포에 대해 제2 화합물의 EC₅₀보다 10배 더 높은 EC₅₀을 보유하는 것으로 나타내어진 경우, 제1 화합물은 10배 더 낮은 효능을 갖는 것으로 말해진다.

[0069]

항-CD38 항체에 연결된 인터페론 알파-2b 리간드는 바람직하게는 이의 아미노산 서열에 있어 변경을 포함하며, 여기에는 인터페론이 항체가 결합하는 CD38 항원의 세포 표면 발현을 결여하는 세포 상의 자신의 각각의 수용체를 자극하는데 있어 덜 활성이도록 하는 점 돌연변이 및/또는 결실이 포함된다. 인터페론 알파의 바람직한 변이체는 서열 번호 8의 인터페론 알파 2b 아미노산 서열의 위치 168에서 아미노산 변화를 포함한다. 예를 들면, 모 IFN-알파2b 분자(서열 번호 8)에서 알라닌인 위치 168의 아미노산이 바람직하게는 글리신(Gly/G)(서열 번호 6) 또는 아스파르트산(Asp/D)(서열 번호 3)으로 변화된다. 몇몇 바람직한 양태들에서, IFN-알파2b는 IFN-알파 2b가 IgG 중쇄 불변 도메인 예컨대 인간 IgG1 또는 인간 IgG4 중쇄 불변 도메인에 융합될 때 자신의 N-말단에서 절두된다. 절두된 IFN-알파2b는 서열 번호 8의 23개 N-말단 아미노산을 가지지 않고 (Met 1 내지 Gly 23이 결실됨), 절두된 IFN-알파2b는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함한다. 절두된 IFN-알파2b는 또한 이전에는 위치 168이었지만, 절두된 단백질에서 위치 145가 되는 아미노산 변화를 포함할 수 있다 (예를 들면, 알라닌 168이 알라닌 145가 됨). 절두된 IFN-알파2b에서, 알라닌은 바람직하게는 글리신(Gly/G)(서열 번호 7) 또는 아스파르트산(Asp/D)(서열 번호 5)로 변화된다. A145D 변경을 갖는 인터페론(서열 번호 3 또는 서열 번호 5)이 본 개시의 항체에 연결된 감쇠 인터페론으로서 특히 바람직하다. IFN-알파의 이러한 점돌연변이된, 감쇠 형태들 중 어느 것은, 예를 들면, 항체-감쇠 인터페론 구성체로서, 본원에 기재된 어느 항체에 연결될 수 있다. 몇몇

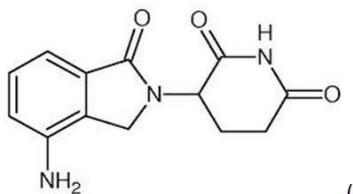
양태에서는, 비돌연변이된 IFN 알파-2b 단백질, 예컨대 서열 번호 8을 항-CD38 항체에의 연결이 인터페론 분자의 생물학적 활성을 약화시킨다. 본 개시에서, 감쇠 인터페론, 감쇠 IFN 알파-2b, IFN 알파-2b A145D, 및 IFN 알파-2b A145G는 상호교환적으로 사용된다.

[0070] 매우 바람직한 양태들에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 211, 서열 번호 212, 또는 서열 번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 감쇠 인터페론 알파 2b에 융합된다. 이들 감쇠 인터페론 알파 2b 분자에서, 모 인터페론 알파 2b 분자의 N-말단 23개 아미노산이 결실되어, 모 인터페론 알파 2b 분자의 아미노산 넘버 24가 절두형 변이체의 아미노산 넘버 1이 되도록 165개 아미노산을 갖는 절두형 변이체를 생성한다. 이들 절두형 변이체에서, 특정의 추가 아미노산이 치환될 수 있다. 예를 들면, 위치 106의 트레오닌이 알라닌으로 변화(T106A)되어 글리코실화 부위를 제거할 수 있다 (비글리코실화 인터페론 알파 2b) (예를 들면, 서열 번호 211). 부가적으로, 절두형 변이체의 위치 145의 알라닌이 아스파르트산으로 변화될 수 있거나 (서열 번호 212) 또는 글리신으로 변화될 수 있다 (서열 번호 213).

[0071] 몇몇 양태에서, 항체와 인터페론 간의 연결은 융합, 예를 들면, 인터페론의 N- 또는 C-말단과 항체의 중쇄 또는 경쇄의 N- 또는 C-말단 간의 웨პ티드 결합을 포함한다. 일 바람직한 양태에서, 항체와 인터페론 간에 (융합 단백질의 제1 성분의 마지막 C-말단 아미노산과 융합 단백질의 제2 성분의 N-말단 아미노산 간의 리보솜 합성된 웨პ티드 결합 이외에) 링커가 존재하지 않고, 이에 따라 항체와 인터페론은 직접 융합된다. 직접 융합은, 매개 링커 웨პ티드 없이, 적어도 인터페론 단백질의 측정가능한 감쇠 정도를 제공하는 것으로 여겨지며, 또한 이러한 감쇠는 본원에 기재되거나 예시된 것들을 포함한 인터페론 단백질 내에 도입되는 돌연변이로부터 유래하는 인터페론 단백질의 감쇠와 더불어 부가적인 것으로 여겨진다. 예를 들면, 몇몇 양태에서, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체는 서열 번호 216의 아미노산 서열(중쇄 및 인터페론) 및 서열 번호 217의 아미노산 서열(경쇄)을 포함한다.

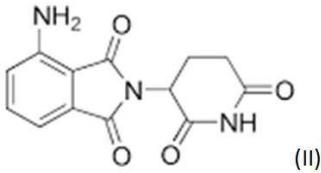
[0072] 몇몇 양태에서, 구성체는 구성체의 제1 단백질의 마지막 C-말단 아미노산과 구성체의 제2 단백질의 N-말단 아미노산 사이에 아미노산의 매개 스트레치를 포함한다. 이러한 웨პ티드 링커에서 아미노산 개수는 어디든 1 내지 50 길이, 바람직하게는 1-20 길이일 수 있다. 이러한 링커의 서열은 주로 글리신 및 세린으로 이루어진 서열, 예를 들면, 서열 $(G_1S)_n$ (여기서 n은 1 내지 약 10의 임의 수일 수 있고, 바람직하게는 1 내지 약 4임)을 포함할 수 있다.

[0073] 치료 형태로서, 및 요법 또는 치료 계획의 일부로서, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체는 레날리도마이드와 쌍을 이룬다. 레날리도마이드는 또한 (RS)-3-(4-아미노-1-옥소 1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온으로서 공지되어 있으며, 하기 화학식 I을 갖는다:



[0074]

[0075] 대안적인 치료 형태로서, 및 요법 또는 치료 계획의 일부로서, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체는 포말리도마이드와 쌍을 이룰 수 있다. 이에 따라, 포말리도마이드는 본원에 기재되거나 예시된 시스템, 키트, 방법, 조성물, 또는 용도 중 어느 것에서 레날리도마이드를 대신할 수 있다. 포말리도마이드는 또한 (RS)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온으로서 공지되어 있으며, 하기 화학식 II를 갖는다:



[0076]

[0077] 몇몇 양태에서는, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 각각 조성물에 포함된다. 조성물은 병용 요법에 따라 사용될 수 있다. 병용 요법은 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물과 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 별도 조성물을 포함할 수 있거나, 또는 두 작용제들이 합쳐진 조성물을 포함할 수 있다. 조성물은 적어도 하나의 임의의 적합한 보조제, 예컨대, 하나 이상

의, 희석제, 바인더, 안정제, 완충제, 염, 친지성 용매, 방부제, 아쥬번트, 또는 다른 적합한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용가능한 보조제가 바람직하다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및/또는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 허용가능한 담체 예컨대 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 항체 및/또는 인터페론의 생물학적 활성을 방해하지 않고 바람직하게는 투여되는 숙주에 독성이 없는 임의의 매체를 포함한다. 담체는 수용액, 예컨대 물, 식염, 또는 알콜, 또는 생리학적으로 적합한 완충제, 예컨대 행크 용액(Hanks's solution), 링거 용액(Ringer's solution), 또는 생리학적 식염 완충제일 수 있다. 담체는 제형화제(formulatory agent), 예컨대 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.

[0078] 조성물에 유용한 약학적 부형제 및 첨가제는 단백질, 펩티드, 아미노산, 지질, 및 탄수화물(예를 들면, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 및 올리고당; 유도체화된 당 예컨대 알디톨, 알돈산, 에스테르화된 당 및 공지의 다른 당; 및 다당류 또는 당 폴리머를 포함한 당)을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 단독으로 또는 조합하여 존재할 수 있다(임의의 적합한 중량 또는 부피로 조합되어 또는 단독으로 포함됨). 예시적인 단백질 부형제는 혈청 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민(HSA), 재조합 인간 알부민(rHA), 젤라틴, 카세인, 및 공지의 다른 단백질을 포함한다. 완충 능력에 있어 작용할 수도 있는 대표적인 아미노산은 알라닌, 글리신, 아르기닌, 베타인, 히스티딘, 글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 라이신, 류신, 이소류신, 발린, 메티오닌, 페닐알라닌, 및 아스파탐을 포함한다. 일 바람직한 아미노산은 히스티딘이다. 제2의 바람직한 아미노산은 아르기닌이다.

[0079] 조성물에 사용하기 적합한 탄수화물 부형제는 예를 들면, 단당류, 예컨대 프룩토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, D-만노스, 및 소르보스; 이당류, 예컨대 락토스, 수크로스, 트레할로스, 및 셀로비오스; 다당류, 예컨대 라피노스, 멜레지토스, 말토덱스트린, 텍스트란, 및 전분; 및 알디톨, 예컨대 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락ти톨, 자일리톨 소르비톨(글루시톨), 및 마이오이노시톨을 포함한다. 본 개시에 사용하기 위한 바람직한 탄수화물 부형제는 만니톨, 트레할로스, 및 라피노스이다.

[0080] 조성물은 완충제 또는 pH 조정제를 포함할 수 있으며; 전형적으로, 완충제는 유기 산 또는 염기로부터 제조된 염이다. 대표적인 완충제는 유기 산 염, 예컨대 시트르산, 아스코르브산, 글루콘산, 카르본산, 타르타르산, 숙신산, 아세트산, 또는 프탈산의 염; 트리스, 트로메타민 히드로클로라이드, 또는 포스페이트 완충제를 포함한다. 조성물에 사용하기 위한 바람직한 완충제는 유기 산 염, 예컨대 시트레이트이다.

[0081] 조성물은 폴리머성 부형제/첨가제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 피콜(폴리머 당), 텍스트레이트(예를 들면, 시클로덱스트린, 예컨대 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 항균제, 항산화제, 정전기방지제, 계면활성제(예를 들면, 폴리소르베이트 예컨대 "TWEEN® 20" 및 "TWEEN® 80"), 지질(예를 들면, 인지질, 지방산), 스테로이드(예를 들면, 콜레스테롤), 및 키레이트화제(예를 들면, EDTA)를 포함할 수 있다.

[0082] 조성물은 서방출형 비히클 또는 데포 조제물로 제제화될 수 있다. 예를 들면, 조성물은 적합한 폴리머성 또는 소수성 재료(예를 들면, 허용가능한 오일 중 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들면, 난용성 염으로서 제제화될 수 있다. 리포솜 및 에멀젼은 소수성 약물에 대한 담체로서 사용하기 적합한 전달 비히클의 익히 알려진 예들이다.

[0083] 조성물은 임의의 적합한 제형으로 피침체에 투여를 위해 제제화될 수 있다. 조성물은 경구, 복, 코, 경피, 비경구, 주사용, 정맥내, 피하, 근육내, 직장, 또는 질 투여를 위해 제제화될 수 있다. 조성물은 적합한 제어 방출형 비히클에서, 아쥬번트와 함께, 또는 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 레날리도마이드는 바람직하게는 고체 제형 예컨대 알약 또는 정제 형태이다. 구성체는 바람직하게는 비경구 투여를 위한 액체 제형이다.

[0084] 비경구 투여를 위한 조제물은 주사용 멸균 용액, 사용 직전 용매와 배합될 수 있는 멸균 건조 용해성 생성물(피하 주사 정제 포함), 주사용 멸균 혼탁물, 사용 직전에 비히클과 배합될 수 있는 멸균 건조 불용성 생성물 및 멸균 에멀젼을 포함한다.

[0085] 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 쌍을 이룬 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체를 포함하는 병용 요법 시스템은 예를 들면, 자신의 표면 상에서 CD38을 발현하는 세포의 증식을 억제하거나, 줄이거나, 감소시키거나, 차단하거나 또는 방지하기 위해 사용될 수 있다. 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 쌍을 이룬 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체를 포함하는 병용 요법은 예를 들면, 자신의 표면 상에서 CD38을 발현하는 세포의 아폽토시스를 유도하거나, 촉진하거나 또는 증진하기 위해 사용될 수 있다. CD38을 발현하는 세포는 림프구, 자가면역 림프구, 또는 종양 세포 예컨대 백혈병 세포, 다발성 골수종 세포, 또는 림프종 세포일 수 있다. 바람직하게는, CD38을 발현하는 세포는 종양 세포이고, 종양 세포는 레날리도마이드 또는 포말리도마이

드에 대해 내성일 수 있다(종양이 병용 요법에 대해 양성으로 반응하도록 하는 양성 반응성 치료의 초기 기간 후에 일어나는 내성을 포함함).

[0086] 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 쌍을 이룬 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체를 포함하는 병용 요법 시스템은 적어도 부분적으로, 자신의 표면 상에서 CD38을 발현하는 세포를 포함하고/거나 그러한 세포에 의해 매개되는 종양을 가진 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 몇몇 양태에서, 종양 치료 방법은 일반적으로 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 종양 치료를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함한다. 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 각각은 환자에서 종양 치료에 효과적인 양으로 투여된다. 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 각각은 조성물에 포함될 수 있으며, 이때 각 작용제는 별개의 조성물에 포함되거나 또는 동일한 조성물에 포함된다. 병용 요법은 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 또는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드(그러나 둘다 아님)로 처리된 동일한 타입의 종양 세포에 비해, 종양에서 세포의 증식의 향상된 억제 또는 감소, 종양에서 세포의 아폽토시스의 향상된 유도, 및/또는 종양에서 CD38-양성 세포의 향상된 사멸 중 하나 이상이 있도록 구성체와 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 상승작용을 일으킨다. 몇몇 양태에서, 종양 세포는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드에 대해 내성일 수 있다(종양이 병용 요법에 대해 양성으로 반응하도록 하는 양성 반응성 치료의 초기 기간 후에 일어나는 내성을 포함함). 이에 따라, 예를 들면, 병용 요법은 레날리도마이드 또는 포말리도마이드 단독 처리에 대해 양성으로 반응하는 것을 중단한 종양 세포를 사멸시킨다.

[0087] 종양 치료에 따라, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 쌍을 이룬 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 병용 요법은 종양의 재성장 및 재활립을 억제하거나 방지할 수 있다. 이러한 재성장 및 재활립의 억제는 시간에 따라, 예를 들면, 적어도 약 1년의 기간, 적어도 약 2년의 기간, 적어도 약 3년의 기간, 적어도 약 5년의 기간, 또는 5년 초과의 기간에 걸쳐 측정될 수 있다.

[0088] 병용 요법으로서, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체를 포함하는 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 포함하는 조성물은 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체, 또는 이의 조성물, 및 레날리도마이드 또는 이의 조성물을 혈액에, 예를 들면, 피하 또는 정맥내 투여를 통해 투여함으로써 종양에 투여될 수 있다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 각 작용제가 혈류를 통해 종양 세포로 및/또는 내로 확산하도록 투여될 수 있다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 종양에 투여함으로써, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드가 환자를 치료한다.

[0089] 이에 따라, 병용 요법은 종양을 가지고 있고 이의 치료를 필요로 하는 환자에게, 상기 환자에서 종양을 치료하는데 효과적인 양으로, 예를 들면, 상승적 유효량으로, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 투여하는 것을 포함한다. 종양은 레날리도마이드-내성 종양일 수 있거나, 또는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드에 대해 내성인 (종양이 병용 요법에 대해 양성으로 반응하도록 하는 양성 반응성 치료의 초기 기간 후에 일어나는 내성을 포함함) 세포를 포함할 수 있다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 실질적으로 동시에 투여될 수 있으며, 예를 들면, 이를 작용제를 함께 포함하는 조성물에 의해 또는 각 작용제의 별도의 조성물을 동시에 투여함으로써 공투여될 수 있다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 연속하여 투여될 수 있으며, 이때 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체는 레날리도마이드 전에 투여되거나, 또는 역으로 행해질 수 있다.

[0090] 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 병용 요법으로 치료될 수 있는 종양은 레날리도마이드 내성 형태의, AIDS 관련 암, 청신경종, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 샘낭암종, 부신피질 암, 원인불명 골수 화생증, 탈모, 포상 연부 육종, 항문암, 혈관육종, 재생불량성 빈혈, 성상세포종, 모세혈관화장 운동실조, 기저세포암 (피부), 방광암, 골암, 장암, 뇌간 신경교종, 뇌및 CNS 종양, 유방암, CNS 종양, 카르시노이드 종양, 자궁암, 유아기 뇌 종양, 소아암, 소아 백혈병, 소아 연조직 육종, 연골육종, 응모암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 대장암, 피부 T-세포 림프종, 응기성 피부섬유육종, 결합조직형성-소원형-세포-종양, 유관암, 내분비암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 유잉육종, 간외담관암, 안암, 눈: 흑색종, 망막아세포종, 난관암, 판코니 빈혈, 섬유육종, 담낭암, 위암, 위장관암, 위장관-카르시노이드-종양, 비뇨생식기 암, 배아세포종, 임신용모질환, 신경교종, 부인암, 혈액 악성 종양, 텔세포 백혈병, 두경부암, 간세포암, 유전성 유방암, 조직구증, 호지킨병, 인간 파필로마바이러스, 포상기태, 고칼슘혈증, 인두암, 안내 흑색종, 도세포암, 카포시 육종, 신장암, 랑제르한스-세포-조직구증, 후두암, 평활근육종, 백혈병, 리

프라우메니 증후군, 구순암, 지방육종, 간암, 폐암, 림프부종, 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 남성 유방암, 신장의 악성 횡문근양 종양, 수모세포종, 흑색종, 메르켈 세포암, 중피종, 전이성 암, 구강저암, 다발성 내분비종양증, 균상식육종, 골수 형성이상 증후군, 다발성 골수종, 골수증식성 장애, 코암, 비인두암, 신아 세포종, 신경아세포종, 신경섬유종증, 니즈메겐(nijmegen) 파손 증후군, 비-흑색종 피부암, 비소세포폐암 (NSCLC), 암구암, 식도암, 구강암, 편도암, 골육종, 오스토미(ostomy) 난소암, 췌장암, 부비동암, 부갑상선암, 귀밀샘암, 음경암, 말초 신경외배열성 종양, 뇌하수체암, 진성적혈구 증가증, 전립선암, 희귀암 및 관련 장애, 신세포암종, 망막아세포종, 횡문근육종, 로트문드-톰슨 증후군, 침샘암, 육종, 신경초종, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암(SCLC), 소장암, 연조직 육종, 척수 종양, 편평세포암종(피부), 위암, 활막 육종, 고환암, 흉선암, 갑상선암, 이행세포암(방광), 이행세포암(신우/-요관), 영양모세포암, 요도암, 비뇨기관암, 유로플라킨, 자궁 육종, 자궁암, 질암, 외음암, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증 및 월름즈 종양을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일 실시양태에서 종양은 다발성 골수종 또는 비호지킨 림프종의 군에서 선택된다.

바람직한 양태들에서, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 병용 요법은 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병(다발성 골수종, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병의 레날리도마이드-내성 형태를 포함함)을 앓는 환자에서 다발성 골수종, 조기 다발성 골수종, 전-다발성 골수종, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 비호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병의 치료에 사용된다. 일부 매우 바람직한 양태들에서, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드의 병용 요법은 다발성 골수종, 백혈병, 또는 림프종(다발성 골수종, 백혈병, 또는 림프종의 레날리도마이드-내성 형태를 포함함)을 앓는 환자에서 다발성 골수종, 백혈병, 또는 림프종의 치료에 사용된다. 일부 매우 바람직한 양태들에서 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 병용 요법은 다발성 골수종(다발성 골수종의 레날리도마이드-내성 형태를 포함함)을 앓는 환자에서 다발성 골수종의 치료에 사용된다. 레날리도마이드 내성은 종양이 병용 요법에 대해 양성으로 반응하도록 하는 레날리도마이드에 대한 양성 반응성 치료의 초기 기간 후에 일어나는 내성을 포함한다.

항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 종양 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도가 제공된다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, B-세포 림프종의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 다발성 골수종의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 비호지킨 림프종의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 만성 골수성 백혈병의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 만성 림프구성 백혈병의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 급성 림프구성 백혈병의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 조기 다발성 골수종의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 전-다발성 골수종의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다. 본 개시는 또한 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 조성물 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 조성물의, 급성 림프구성 백혈병 밸텐스트롬 마크로글로불린혈증의 치료에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다.

에 있어 병용 요법으로서의 용도를 특징으로 한다.

[0093] 일 양태에서, 본 개시는 키트를 특징으로 한다. 키트는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 및 암(레날리도마이드-내성 암 포함)의 치료를 위한 병용 요법에서 구성체와 레날리도마이드를 사용하기 위한 설명서를 포함한다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 각각 별개의 제형일 수 있거나, 각각 본원에 기재된 바와 같은 조성물일 수 있거나, 또는 함께 본원에 기재된 바와 같은 조성물일 수 있거나, 또는 별도로 존재하지만 암 환자에게 투여 전에 적합한 담체에서 함께 배합되거나 혼합되어지도록 의도될 수 있다. 몇몇 양태에서, 키트는 약학적으로 허용가능한 담체 및 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체를 담체와 혼합하기 위한 설명서, 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 담체와 혼합하기 위한 설명서를 포함한다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체를 위한 약학적으로 허용가능한 담체는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 위한 약학적으로 허용가능한 담체와 동일하거나 상이할 수 있다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는 바람직하게는 암 환자에서 암 치료에 효과적인 양으로, 예를 들면, 상승적 유효량으로, 키트에 존재하며, 여기에는 레날리도마이드-내성 암을 상승적으로 치료하는데 효과적인 양을 포함하며, 또는 키트는 암 치료를 위한 상승적 유효량을 확립하고/거나 투여하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 비경구 투여의 경우, 키트는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및/또는 레날리도마이드 또는 포말리도마이드, 또는 이의 조성물을 피험체에 주입하기 위한 디바이스(주사기 및 바늘, 또는 카테터를 포함하지만 이에 한정되지 않음)를 포함할 수 있다. 레날리도마이드 내성은 종양이 병용 요법에 대해 양성으로 반응하도록 하는 양성 반응성 치료의 초기 기간 후에 일어나는 내성을 포함한다.

[0094] 본 문서에 기재되거나 예시된 임의의 시스템, 조성물, 키트, 방법, 및 용도에서, 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 어느 하나 또는 둘다의 상승적 유효량은 쌍을 이룬 나머지 작용제의 포함과 관련될 수 있다. 예를 들면, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 상승적 유효량은 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 상승적 유효량의 함수일 수 있거나, 또는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 상승적 유효량은 레날리도마이드 또는 포말리도마이드의 상승적 유효량의 함수일 수 있다. 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드는, 각 작용제 단독의 종양 사멸 효과와 비교해서 향상된 종양 사멸 효과를 제공하도록 상승작용한다. 상승적 유효량은 예를 들면, 연령, 성별, 환자의 종합적 건강, 환자의 신체 특성, 종양 타입, 종양 병기, 및 병용 요법으로서 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드 또는 포말리도마이드를 환자에 투여하는 의료진이 인식하고 있을 것으로 예상되는 다른 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0095] 하기 실시예는 본 개시를 보다 상세히 기재하기 위해 제공된다. 이들은 본 개시를 설명하기 위한 의도이며 제한적으로 해석되지 않는다.

실시예 1

항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체 + 레날리도마이드 병용 요법의 세포주 모델

[0096] 이 실험에서는, 8-12 주령 암컷 CB.17 중증 복합 면역결핍(SCID) 마우스에 천만 NCI-H929 다발성 골수종 세포를 함유하는 50% MATRIGEL® 매트릭스 0.2 ml를 옆구리에 피하 이식했다. 종양이 200-300 mm³의 평균 사이즈에 도달하면, 마우스를 상이한 그룹으로 쌍 매칭한 다음 비히클(PBS), 자유-비-감쇠 인터페론 알파(IFN-알파)(0.5mg/kg), 준최적 용량의 항-CD38 항체-IFN 알파-2b-145D 구성체 (2.5mg/kg, 0.5 mg/kg IFN에 해당하는 몰 당량; 복강내(ip), 1주 2회(biweekly), 이는 사전 생체내 효능 연구에 의해 결정됨), 동종형-매칭된 항체-IFN 알파-2b-145D 구성체(항-CD38 항체에 매칭되는 동종형, 항-CD38 특이성 없음), 레날리도마이드 단독(2.5mg/kg), 자유-비-감쇠 인터페론 알파 및 레날리도마이드의 조합, 레날리도마이드 및 준최적 용량의 항-CD38 항체-IFN 알파-2b-145D 구성체의 조합, 또는 동종형 대조군 항체-IFN 알파-2b-145D 구성체 및 레날리도마이드의 조합으로 처리했다. 투여되는 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체의 양은 동물에 투여되는 자유 인터페론 0.5 mg/kg의 IFN-알파 몰 당량으로 정규화되었다. 이들 실험 결과가 도 1 및 도 2에 도시된다. 연구가 종료되기 전에 종양이 2000 mm³보다 큰 부피로 성장한다면 동물을 희생시켰다.

[0099] 도 2는 비-감쇠 인터페론 알파(자유 인터페론, 구성체의 일부가 아님) 및 레날리도마이드의 상승적 효과 미만을 보여준다. 인터페론 및 레날리도마이드의 조합은 인터페론 또는 레날리도마이드 단독에 비해 종양 성장을 저연시켰지만, 결국종양 성장이 개시되어, 처치 개시 약 한달 이내에 종양 부피에 있어 빠른 성장이 있었다.

[0100] 이에 반해, 도 1은 항-CD38 항체-감쇠 IFN 알파-2b 구성체 및 레날리도마이드의 조합의 상승적 효과를

보여준다. 구성체, 레날리도마이드, 및 인터페론 알파의 각각이 단독으로 사용시에 비히클 대조군에 비해 종양 성장을 지연시켰지만, 결국 종양 성장이 2주 내지 대략 한달 이내에 개시되어 가속화되었다. 반면, 구성체 및 레날리도마이드의 조합은 실험의 전체 기간 동안 종양 성장의 억제를 나타내었다. 이러한 효과는 항-CD38 항체-감쇠 인터페론 알파-2b 구성체의 존재가 심지어 동종형 대조군 항체 구성체를 사용했을 때에 관찰되는 종양 성장의 개시를 극복할 수 있을 정도로 상당했으며 인터페론 및 레날리도마이드의 상가적 효과와는 현저히 달랐다.

[0101] 실시예 2

[0102] 항-CD38 항체-감쇠 비글리코실화 IFN 알파-2b 구성체 + 레날리도마이드 병용 요법의 세포주 모델

[0103] 이 실험에서, 8-12 주령 암컷 CB.17 중증 복합 면역결핍 (SCID) 마우스에 50% Matrigel[®]의 1×10^7 H929 다발성 골수종 종양 세포를 옆구리에 피하 이식했다. 종양 부피를 캘리퍼스로 1주 2회 측정했다. 종양이 170-350 mm³의 평균 사이즈에 도달하면, 마우스를 무작위로 추출하여 처치를 개시했다. 연구가 60일째 종료되기 이전에 종양이 2000 mm³보다 큰 부피로 성장한다면 동물을 희생시켰다.

[0104] 본 실시예에서는, 레날리도마이드와 조합되는 감쇠 비글리코실화 인터페론-알파 2b에 융합된 항-CD38 항체 (A10.21 (T106A))의 투여의 용량 수준 및 투여 간격을 조사했다. A10.21 (T106A)은 치환 A145D 및 T106A를 갖는 비글리코실화 감쇠 IFN 알파 2b에 융합된 항-CD38 IgG4 항체 x10.21이다. 치료 계획 및 결과는 표 5에 요약되어 있으며 개개 동물들에 대한 데이터는 도 3a 내지 3j에 도시된다. 10마리 동물을 그룹 1 내지 10 각각에 배정했다. 처리는 동물에서 종양의 "부분 퇴행"(PR) 또는 완전 퇴행(CR)을 일으킬 수 있다. PR 반응에서, 종양 부피는 연구 기간 동안 3회 연속 측정에 대해 1일째 부피의 50% 이하였으며, 이러한 3회 측정 중 하나 이상에 대해 13.5 mm³ 이상이었다. CR 반응에서, 종양 부피는 연구 동안 3회 연속 측정에 대해 13.5 mm³ 미만이었다. 연구 마지막에 CR 반응을 갖는 임의의 동물을 추가적으로 무종양 생존자(TFS: tumor free survivor)로서 분류되었다.

표 5

그룹	치료 1				치료 2				MTV (n) 60일 째	PR	CR	TFS
	작용제	mg/ kg	루트	스케줄	작용제	mg/ kg	루트	스케줄				
1#	비히클	-	ip	biwk 29일간	-	-	-	-	-	0	0	0
2	레날리도마이드	25	ip	qd x21	-	-	-	-	726 (1)	1	0	0
3	A10.21 (T106A)	0.3	ip	biwk 29일간	-	-	-	-	425 (4)	0	0	0
4	A10.21 (T106A)	0.3	ip	biwk 29일간	레날리 도마이 드	25	ip	qd x 21	405 (8)	8	0	0
5	A10.21 (T106A)	1	ip	biwk 29일간	-	-	-	-	70 (10)	2	4	4
6	A10.21 (T106A)	1	ip	biwk 29일간	레날리 도마이 드	25	ip	qd x 21	0 (10)	1	9	9
7	A10.21 (T106A)	1	ip	q4wk 29일간	-	-	-	-	1008 (5)	0	0	0
8	A10.21 (T106A)	1	ip	q4wk 29일간	레날리 도마이 드	25	ip	qd x 21	304 (10)	5	3	1
9	A10.21 (T106A)	3	ip	q4wk 29일간	-	-	-	-	2 (8)	1	6	5
10	A10.21 (T106A)	3	ip	q4wk 29일간	레날리 도마이 드	25	ip	qd x 21	0 (10)	0	10	10
# - 대조군 (비히클) 연구 종점 - 60일 또는 2000 mm ³ 초과 종양 부피 중 더 빠른 쪽 MTV (n) - 연구 마지막에 종양 종양 부피(계산을 위해 사용된 생존 동물의 수) PR - 부분 퇴행의 수 CR - 완전 퇴행의 수 TFS - 무종양 생존자의 수												

[0106]

표 5 및 도 3은 준최적 투여량의, 감쇠 비글리코실화 인터페론-알파 2b(T106A)에 융합된 항-CD38 항체 및 레날리도마이드의 조합의 상승적 효과를 보여준다. 레날리도마이드 및 감쇠 비글리코실화 인터페론-알파2b에 융합된 항-CD38 항체의 조합은 종양 성장을 효과적으로 억제하는데 필요한 구성체의 용량 수준의 감소 및 투여 간격의 증가를 허용했다. 구성체 또는 레날리도마이드가 단독 사용시 비히클 대조군에 비해 종양 성장을 지연시켰지만, 종양 성장이 결국 재개되었다. 이에 반해, A10.21 항체-감쇠 비글리코실화 IFN 알파2b (T106A) 구성체 및 레날리도마이드의 조합은 장기간에 걸쳐 종양 성장의 억제를 나타내었다. 또한, (i) 레날리도마이드와 조합하여 3mg/kg A10.21(T106A) 4주에 1회 29일간 처리된 모든 동물에서 또는 (ii) 레날리도마이드와 조합하여 1mg/kg A10.21(T106A) 1주에 2회 29일간 처리된 모든 동물에서 60일째 무종양 생존이 달성되었다. 카플란-마이어 생존 플롯(도 4)은 레날리도마이드 단독보다 이들 화합물의 조합으로 60일째(연구된 가장 긴 간격) 개선된 생존을 보여준다. 따라서, 이들 화합물의 조합은 레날리도마이드 및 항-CD-38-감쇠 IFN 알파2b의 어느 하나 또는 둘다의 보다 낮은 투여 수준의 투여 및 덜 빈번한 복용을 조장한다.

[0107]

실시예 3

[0108]

포말리도마이드 연구

[0109]

이 실험은 암컷 CB17 SCID 마우스에서 H929 인간 다발성 골수종 이종이식 모델에서 감쇠 인터페론-알파 2b에 융합된 항-CD38 항체의 비치유적 투여 계획 및 포말리도마이드의 비치유적 투여 계획의 조합의 효능을 결정하기 위해 착수되었다. 포말리도마이드는 레날리도마이드와 마찬가지로 다발성 골수종에 대해 증가된 효능 및 감소된 독성을 갖는 탈리도마이드의 유도체 및 유사체이다.

[0110]

간단히 설명하면, 60마리의 암컷 CB.17 SCID 마우스에 1×10^7 H929 종양 세포를 우측 옆구리에 피하 주사했다. 포말리도마이드 및 감쇠 인터페론-알파 2b에 융합된 항-CD38 항체를 이용한 처리는 종양이 150 mm^2 의 평균 부피에 도달했을 때 개시되었다. 연구를 위한 종점은 종양 부피가 2000 mm^2 에 도달했을 때였다. 코호트는 표 6에 요약된 바와 같이 하기와 같이 나눠졌다: 그룹 1, 비히클(PBS); 그룹 2, 포말리도마이드 단독(2.5mg/kg); 그룹 3, 항-CD38- 감쇠 IFN α - (40ug/용량); 그룹 4, 항-동종형-IFN α -감쇠 (40ug/용량), 그룹 5, 포말리도마이드 (2.5mg/kg) + 항-CD38- 감쇠 IFNa (40 μg /용량); 및 그룹 6, 포말리도마이드 (2.5mg/kg) + 항-동종형- 감쇠 IFN α - (40 μg /용량), 포말리도마이드 투여는 1일째 시작되어 21일째 종결했고; 항체-인터페론 융합 구성체 투여는 1일째 시작되어 28일째 종결했다.

표 6

그룹	N	그룹, 약물 및 처리				계획 2			
		계획 1	작용제	mg/kg	루트	스케줄	작용제	mg/kg	루트
1	10	비히클 (PBS)		40*	ip	biwk x 4	-	-	-
2	10	포말리도마이드		2.5	ip	qd x 21	-	-	-
3	10	항 CD38-감쇠 IFN알파2b (h10A2-IFN-145D)		40*	ip	biwk x 4	-	-	-
4	10	동종형 대조군 (KLH-IFN-145D)		40*	ip	biwk x 4	-	-	-
5	10	포말리도마이드		2.5	ip	qd x 21	항 CD38- 감쇠 IFN알파2b (h10A2-IFN-145D)	40*	ip
6	10	포말리도마이드		2.5	ip	qd x 21	동종형 대조군 (KLH-IFN-145D)	40*	ip

40*=40 μg 용량/마우스, 이는 대략 2mg/kg임

[0112]

포말리도마이드 단독 처리는 사용된 투여량에서 실질적으로 종양 성장을 늦추지 못했다. 항-CD38-감쇠 IFN 알

파2b 단독 처리는 연구 기간 동안 종양의 강력한 수축을 야기했다. 10 마리 마우스 중 7 마리가 최소한의 재성장을 보여주었다 (도 5). 이에 반해 포말리도마이드 및 항-CD38-감쇠 IFN 알파2b의 조합으로 처리된 마우스에서는 10 마리 중 4 마리만이 최소한의 재성장을 보여주었으며, 10 마리 마우스 중 6 마리가 외관상 종양이 치유되었다. 포말리도마이드 및 비관련 동종형 대조군 항체-감쇠 IFN 알파2b로 처리된 마우스는 대략 10일의 기간 동안 종양이 안정화되었지만, 이후 종양이 비히클 대조군보다는 다소 느린 속도이지만 성장하기 시작했다.

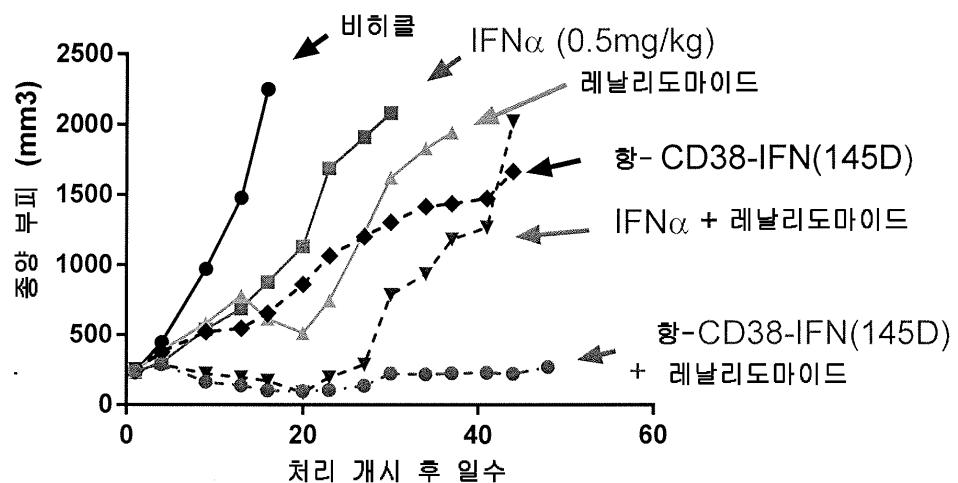
[0113]

본 개시는 앞서 기재되고 예시된 실시양태들에 한정되지 않고, 첨부된 청구범위 내에서 수정 및 변형이 가능하다.

도면

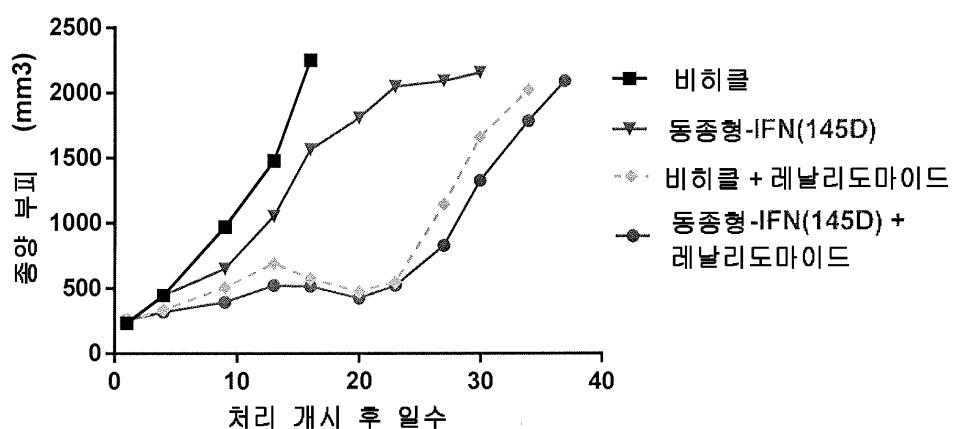
도면1

레날리도마이드 조합:
*2.5mg/kg (준최대) 용량, 2X/주, 3주

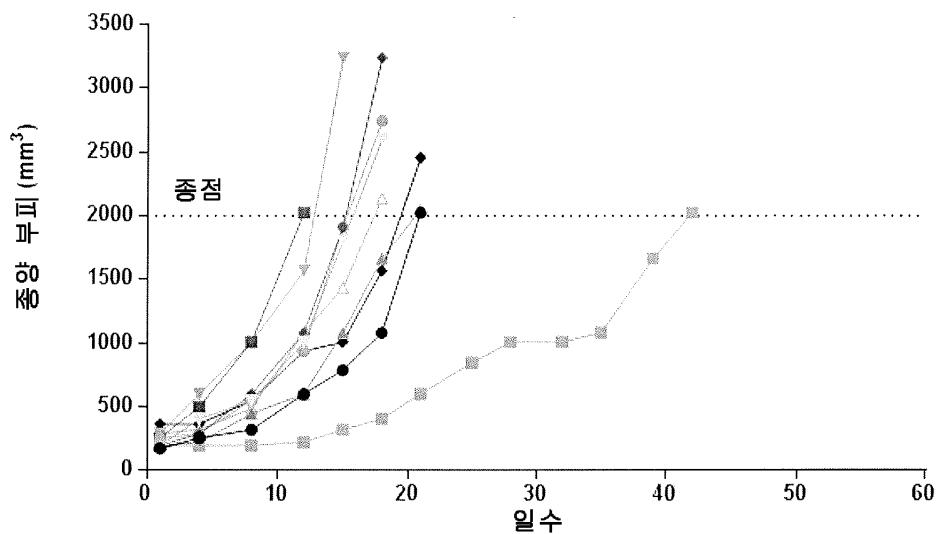


도면2

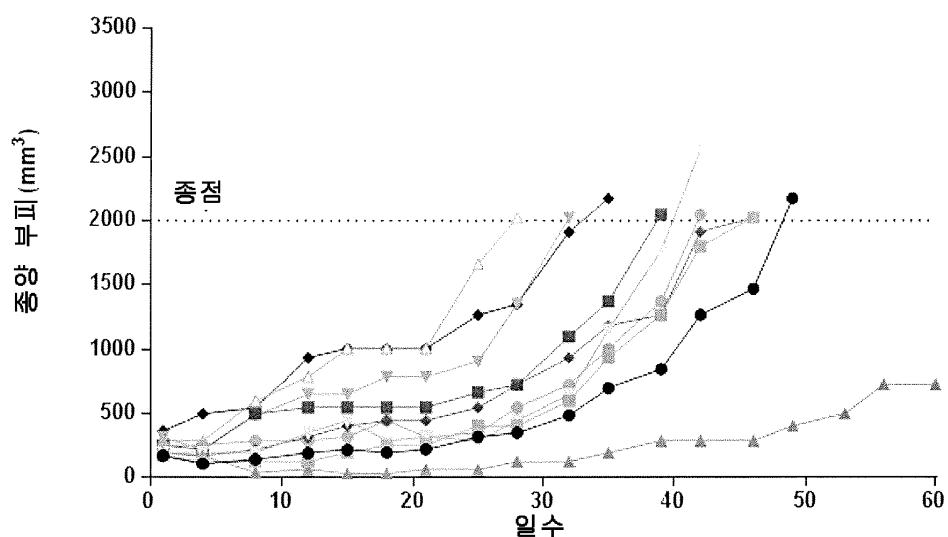
감쇠 IFNa와 조합된 레날리도마이드



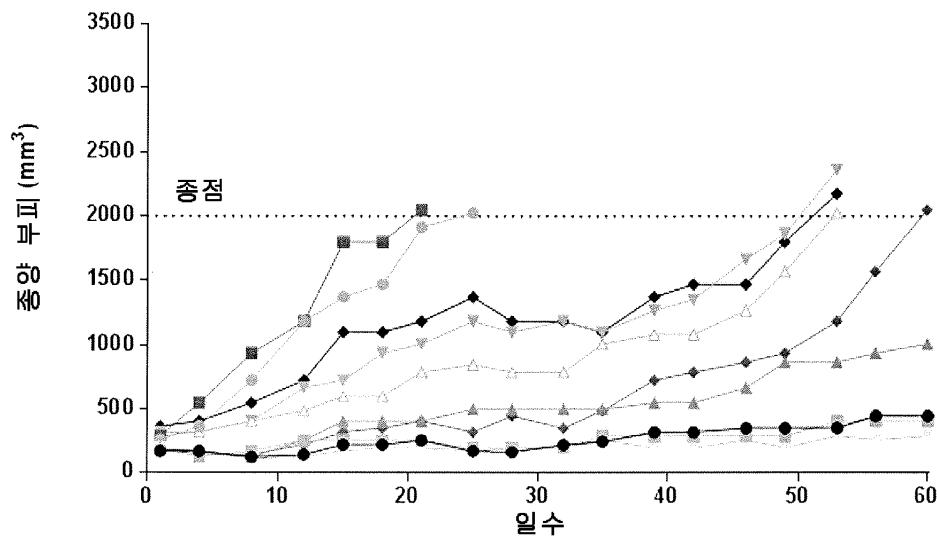
도면3a



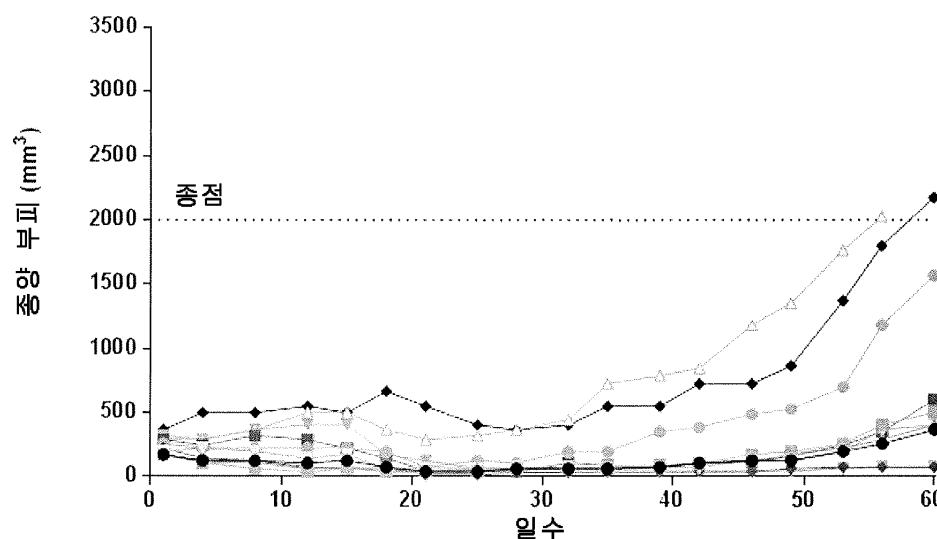
도면3b



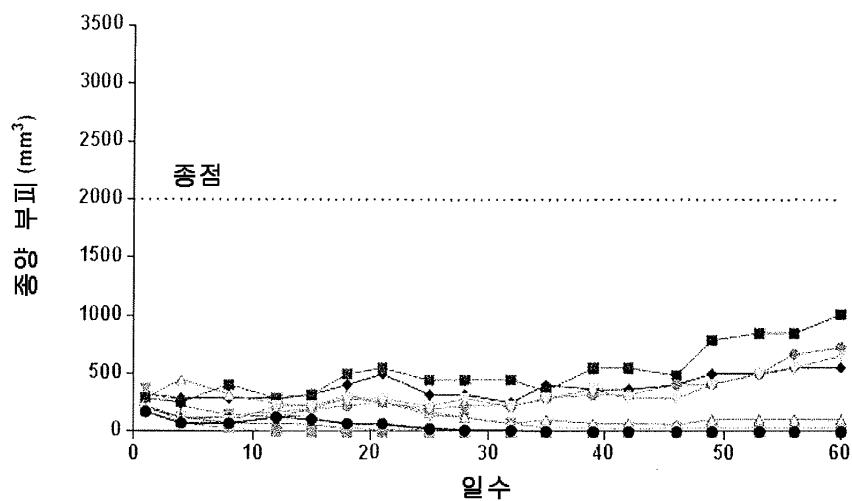
도면3c



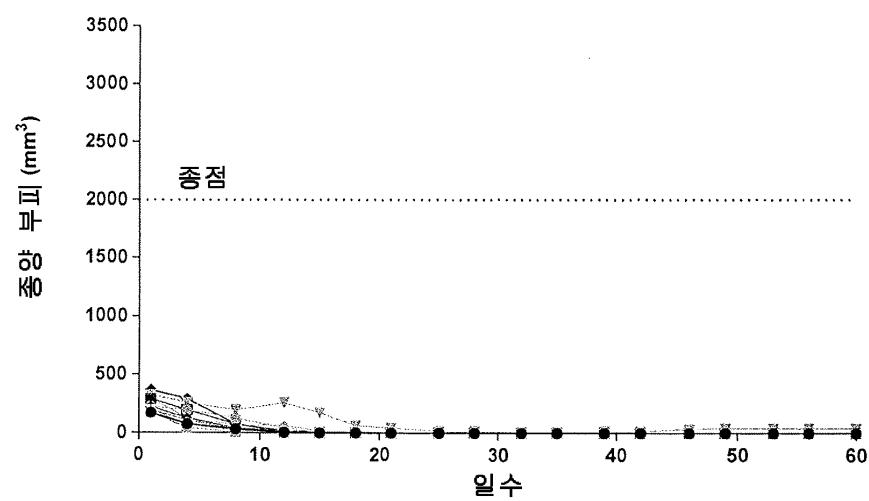
도면3d



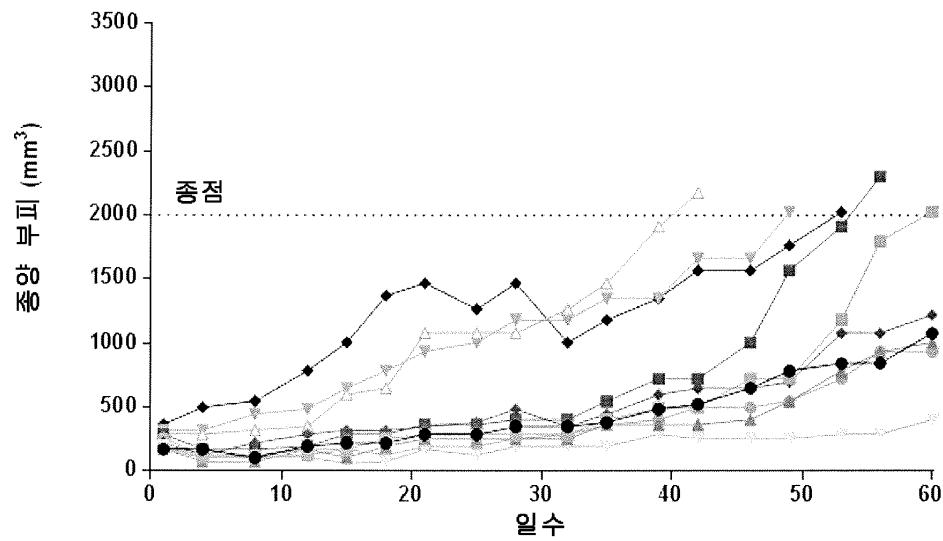
도면3e



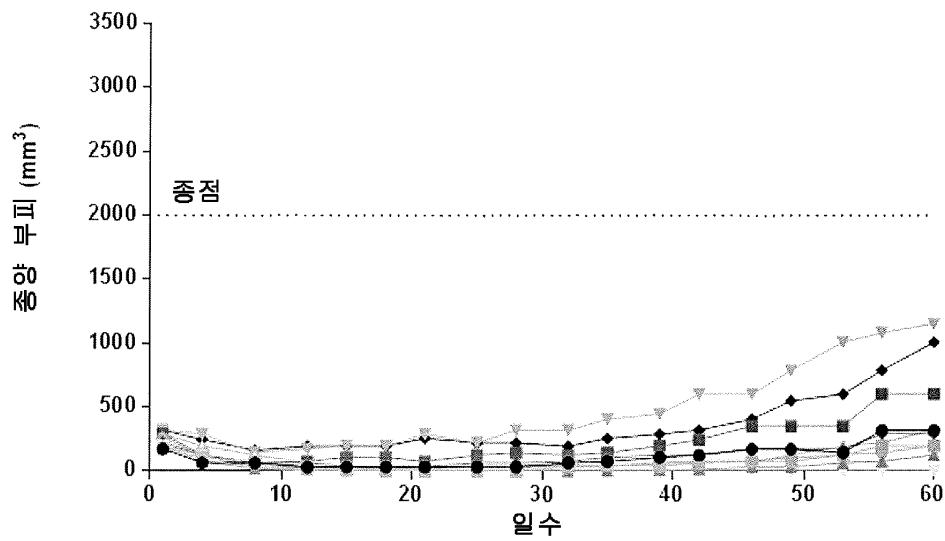
도면3f



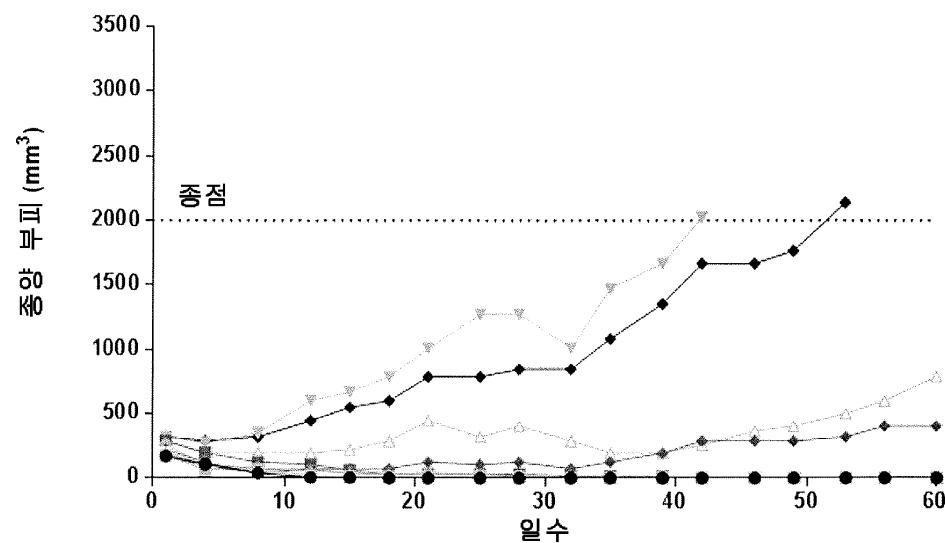
도면3g



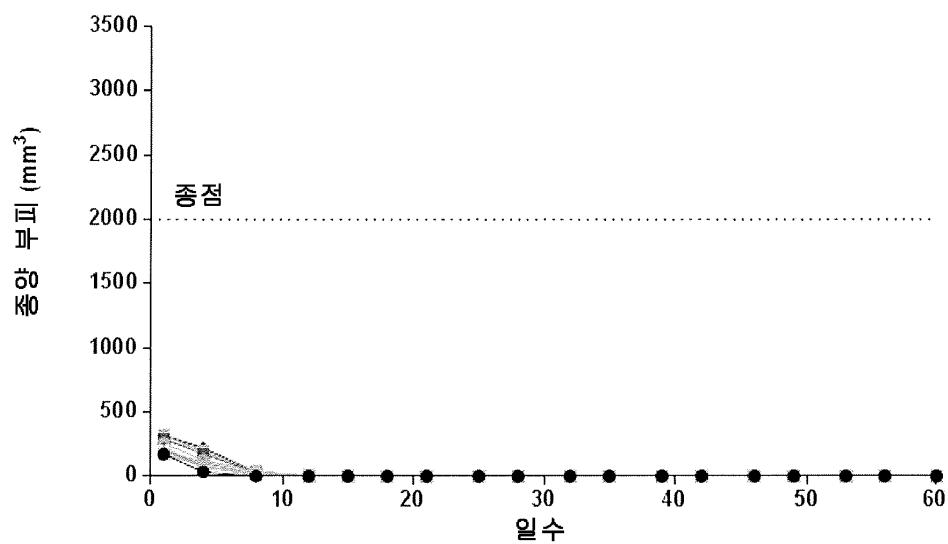
도면3h



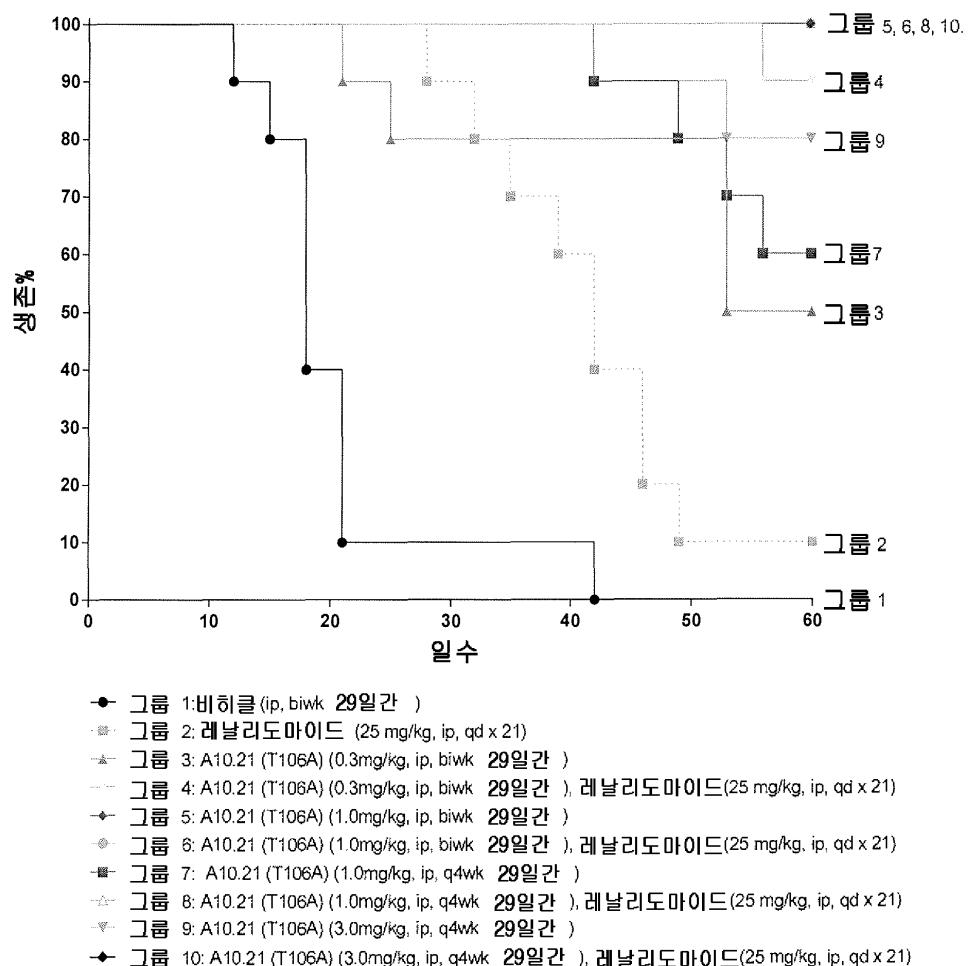
도면3i



도면3j



도면4

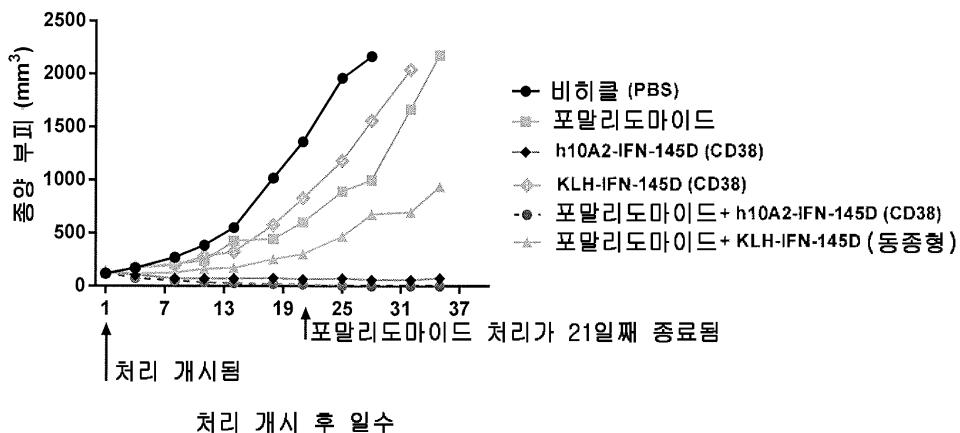


도면5

포말리도마이드 조합 연구 #1

H929

중간 데이터



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Teva Pharmaceuticals Australia Pty. Ltd.

<120> Combination of Lenalidomide and Polypeptide Construct, and Uses

Thereof

<130> 185704-3020

<160> 217

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 258

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg

1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His

20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys

35 40 45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr

50	55	60
Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile		
65	70	75
Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val		
85	90	95
Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala		
100	105	110
Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr		
115	120	125
Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser		
130	135	140
Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp		
145	150	155
Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys		
165	170	175
Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys		
180	185	190
Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser		
195	200	205
Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile		
210	215	220
Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp		
225	230	235
Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser		
245	250	255
Glu Ile		
<210> 2		
<211> 258		
<212> PRT		
<213> Macaca fascicularis		
<400> 2		

Leu Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg

1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His

20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys

35 40 45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys Tyr Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr

50 55 60

Gln Pro Leu Val Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Thr

65 70 75 80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val

85 90 95

Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala

100 105 110

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr

115 120 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser

130 135 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly

145 150 155 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys

165 170 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys

180 185 190

Val Gln Ala Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser

195 200 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile

210 215 220

Ser Lys Arg Asn Ile Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp

225 230 235 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser

245

250

255

Gly Ile

<210> 3

<211> 188

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely artificial.

<400> 3

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser

35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu

50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His

65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser

85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr

100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro

145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu

165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

180 185
 <210> 4
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

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

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

 130 135 140
 Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
 145 150 155 160
 Leu Arg Ser Lys Glu
 165
 <210> 5
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Completely artificial.

<400> 5

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu

165

<210> 6

<211> 188

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely artificial.

<400> 6

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser

35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu

50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His

65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser

85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr

100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro

145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu

165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

180 185

<210> 7

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely artificial.

<400> 7

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu

165

<210> 8

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser

35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu

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

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

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu		
180	185	

<210> 9

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely artificial.

<400> 9

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 Ser 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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu

325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser

340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu

355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His

370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser

385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr

405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro

450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu

465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

485 490

<210> 10

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely artificial.

<400> 10

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 Ser 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
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu		
325	330	335
Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser		
340	345	350
Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu		
355	360	365
Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His		
370	375	380
Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser		
385	390	395
Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr		
405	410	415
Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val		
420	425	430
Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys		
435	440	445
Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro		
450	455	460
Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu		
465	470	475
Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu		
485	490	
<210> 11		
<211		
> 492		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Completely synthetic.

<400> 11

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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu

325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser

340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu

355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His

370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser

385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr

405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro

450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu

465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

485 490

<210> 12

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 12

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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr

325 330 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg

340 345 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe

355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro

370 375 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly

420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala

435

440

445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys

450

455

460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser

465

470

475

480

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

485

490

495

<210> 13

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 13

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

385	390	395	400
Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr			
405	410	415	
Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly			
420	425	430	
Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala			
435	440	445	
Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys			
450	455	460	
Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser			
465	470	475	480
Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu			
485	490	495	
<210> 14			
<211> 495			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Completely synthetic,			
<400> 14			
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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr			
325	330	335	
His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg			
340	345	350	

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe

355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro

370 375 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly

420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala

435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys

450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser

465 470 475 480

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

485 490 495

<210> 15

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 15

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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu			
325	330	335	
Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser			
340	345	350	
Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu			
355	360	365	
Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His			
370	375	380	
Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser			
385	390	395	400
Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr			
405	410	415	
Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val			
420	425	430	
Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys			
435	440	445	
Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro			
450	455	460	
Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu			
465	470	475	480
Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu			
485	490		
<210> 16			
<211> 492			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Completely synthetic.			
<400> 16			
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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu

325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser

340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu

355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His

370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser

385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr

405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro

450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu

465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

485 490

<210> 17

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<220><221> VARIANT

<222> (42)..(42)

<223> X = His or Pro

<220><221> VARIANT

<222> (76)..(76)

<223> X = Ser or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (80)..(80)

<223> X = Phe or Ile

<220><221> VARIANT

<222> (83)..(83)

<223> X = Lys or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (85)..(85)

<223

> X = Ser or Thr

<220><221> VARIANT

<222> (108)..(108)

<223> X = Leu or Met

<400> 17

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Xaa Lys Asn Gln Xaa

65 70 75 80

Ser Leu Xaa Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Xaa Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 18

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> X = Glu or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> X = Thr or Ser

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> X = Ile or Val

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> X = Phe or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (38)..(38)

<223> X = Gln or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> X = Glu or Gly or His or Ala

<220

><221> VARIANT

<222> (62)..(62)

<223> X = Glu or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (70)..(70)

<223> X = Ile or Met

<220><221> VARIANT

<222> (100)..(100)

<223> X = Lys or Gly or Thr

<220><221> VARIANT

<222> (102)..(102)

<223> X = Asn or Gln

<400> 18

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

1 5 10 15

Xaa Val Lys Xaa Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Asp Ser

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Xaa Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Xaa Tyr Xaa Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 19

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> X = Ala or Pro

<220><221> VARIANT

<222> (58)..(58)

<223> X = Val or Thr

<220><221> VARIANT

<222> (95)..(95)

<223> X = Phe or Tyr

<220><221> VARIANT

<222> (102)..(102)

<223> X = Met or Leu

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Xaa Thr Phe Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ile Arg Xaa Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> X1 = S or T

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> X2 = I or V

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> X3 = F or L

<220><221> VARIANT

<222> (38)..(38)

<223> X4 = R or Q

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> X5 = A or H

<220><221> VARIANT

<222> (70)..(70)

<223> X6 is I or M

<400> 20

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

1 5 10 15

Xaa Val Lys Xaa Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Asp Ser

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 21

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<220><221

> VARIANT

<222> (31)..(31)

<223> X = Arg or Gly

<220><221> VARIANT

<222> (32)..(32)

<223> X = Tyr or Ser

<220><221> VARIANT

<222> (54)..(54)

<223> X = Ser or Glu or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (77)..(77)

<223> X = Asn or Thr

<220><221> VARIANT

<222> (97)..(97)

<223> X = Met or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (102)..(102)

<223> X = Asn or Gln or Glu

<400> 21

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

1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Xaa Xaa

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Xaa Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Xaa Ser Gly Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Xaa Thr Trp Ser Ser Xaa Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 22

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> X = Lys or Gly or Gln

<220><221> VARIANT

<222

> (53)..(53)

<223> X = Asn or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (54)..(54)

<223> X = Arg or Asp

<220><221> VARIANT

<222> (89)..(89)

<223> X = Met or Ala

<400> 22

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 Xaa Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Lys Ala Ser Xaa Xaa Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

100	105	
-----	-----	--

<210> 23
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <220><221> VARIANT
 <222> (24)..(24)
 <223> X1 = K or Q
 <220><221> VARIANT
 <222> (89)..(89)
 <223> X2 = A or M
 <400> 23

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 Xaa Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp			
20	25	30	

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Gln Ser Asn Thr His Pro Arg			
85	90	95	

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 24

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 26

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 27

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 27

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 28

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 29

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 29

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

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

100 105

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 30

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

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

100 105

<210> 31

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 31

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 32

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 32

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 33
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <400> 33
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile
 65 70 75 80
 Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 34
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <400> 34
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser			
20	25	30	
Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
35	40	45	
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser			
50	55	60	
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile			
65	70	75	80
Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Arg Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
85	90	95	
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 35			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Completely synthetic.			
<400> 35			
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			
1	5	10	15
Thr Leu Lys Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser			
20	25	30	
Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
35	40	45	
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser			
50	55	60	
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile			
65	70	75	80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 36

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 36

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Glu Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 37

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 37

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 38

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 38

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 39

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synethic.

<400> 39

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Glu Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 40

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 40

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 41

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 41

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 42

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 42

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 43

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

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

<210> 44

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 44

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

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser			
20	25	30	

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 45
 <211> 122
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <400> 45
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 46

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 46

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 47

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 47

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Phe Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 48

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 48

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120	
-----	-----	--

<210> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35	40	45
----	----	----

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60
----	----	----

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115		
-----	--	--

<210> 50

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 50

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 51
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <400> 51

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

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

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 52

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 52

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

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

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 53

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 54

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 55
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <400> 55

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

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

Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln Leu Thr
 100 105 110
 Val Leu Gly
 115
 <210> 56
 <211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 57

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

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

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ala Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 58

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 58

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

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

Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

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

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 59

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 60

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Thr Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 61

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 62

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 62

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35	40	45
----	----	----

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60
----	----	----

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Met Thr Trp Ser Ser Asn Pro Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 63

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 63

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 64

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 65

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 66

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 66

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

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 67

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 67

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

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

85	90	95
----	----	----

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 68

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 68

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35	40	45
----	----	----

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60
----	----	----

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 69

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 69

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

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

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 70

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 70

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 71

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 72

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Ala Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 73

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 74

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 74

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val			
50	55	60	

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

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

85	90	95	
----	----	----	--

Met Ile Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 75

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Pro Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 76

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Ala Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 77

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 78

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 79

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 80

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 81

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gly Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 82

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 82

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

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 83
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <400> 83

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

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

85	90	95
----	----	----

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 84

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 84

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35	40	45
----	----	----

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60
----	----	----

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Pro Ser Gly Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 85

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 85

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Glu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 86

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 86

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Gly Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 87

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Asn Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 88

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Pro Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 89

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Ser Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 90

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 90

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Glu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60	
----	----	----	--

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85	90	95	
----	----	----	--

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110	
-----	-----	-----	--

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 91

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Pro Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 92

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Glu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 93

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Gln Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 94

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Pro Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 95

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Asn Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 96

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Thr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 97

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Asp Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 98

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 98

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

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	
Leu Thr Val Leu Gly			
115			

<210> 99
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Completely synthetic.
<400> 99

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

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

85	90	95
----	----	----

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115		
-----	--	--

<210> 100

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 100

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35	40	45
----	----	----

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60
----	----	----

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115		
-----	--	--

<210> 101

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 101

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asn Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 102

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 103

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Asp Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 104

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 105

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile			
65	70	75	80
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	
Leu Thr Val Leu Gly			
115			
<210> 106			
<211> 117			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Completely synthetic.			
<400> 106			
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu			
1	5	10	15
Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser			
20	25	30	
Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr			
35	40	45	
Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val			
50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile			
65	70	75	80
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	
Leu Thr Val Leu Gly			
115			
<210> 107			

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 108

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 108

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 109

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 110

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 111

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Leu Gly

115

<210> 112

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 113

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 114

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 114

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

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 115

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 115

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

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

85	90	95
----	----	----

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115		
-----	--	--

<210> 116

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 116

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35	40	45
----	----	----

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60
----	----	----

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115		
-----	--	--

<210> 117

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 117

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 118

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 118

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

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

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 119

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 120

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 121

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile			
65	70	75	80
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	
Leu Thr Val Leu Gly			
115			
<210> 122			
<211> 117			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 122			
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu			
1	5	10	15
Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr			
20	25	30	
Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr			
35	40	45	
Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Asp Gln Gly Ser Gly Val			
50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Thr Ser Ala Asn Thr Gly Ile			
65	70	75	80
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Met Ile Trp Ala Ser Asn Gly Ser Gly Val Leu Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	
Leu Thr Val Leu Gly			
115			
<210> 123			
<211> 117			

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Ser Asp Ser Ser Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 124

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile			
65	70	75	80
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	
Leu Thr Val Leu Gly			
115			
<210> 125			
<211> 117			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Completely synthetic.			
<400> 125			
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu			
1	5	10	15
Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser			
20	25	30	
Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr			
35	40	45	
Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val			
50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile			
65	70	75	80
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln			
100	105	110	
Leu Thr Val Leu Gly			
115			
<210> 126			

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 127

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 128

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 129

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 130

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

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

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

<210> 131

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Arg Ser Asn
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys Val Ala Val Thr Thr Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120
 <210> 132
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 132

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120
 <210> 133
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.

<400> 133
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
 20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 134

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 134

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 135

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 136

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 136

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

1 5 10 15

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

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 137

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 137

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

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

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 138

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 138

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 139

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 139

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

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

100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 140
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <400> 140

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

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 141

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 141

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

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 142

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 142

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 143

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 143

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 144

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 144

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 145

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 145

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 146

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 146

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 147

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 147

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

35 40 45

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 148

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 148

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Glu Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 149

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 149

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gly Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 150

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 150

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Ala Pro Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 151

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 151

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 152

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 152

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 153

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 153

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

<210> 154

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 154

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 155

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 156

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 157

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 157

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

20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 158

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 159

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 159

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 160

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 160

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 161

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 161

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 162

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 162

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 163

<211> 108

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 163

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105

<210> 164

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 165

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 165

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 166

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 166

Ala 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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 167

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 167

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100	105
-----	-----

<210> 168

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 168

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 169

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 169

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 170

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 170

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

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

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

100 105
 <210> 171
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.

<400> 171
 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 Glu Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

100 105

<210> 172

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 172

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 173

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 173

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 Pro Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 174

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 174

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 175

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 175

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Asp

35	40	45
----	----	----

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100	105
-----	-----

<210> 176

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 176

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 177

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 177

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 178

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 178

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

100 105
 <210> 179
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.

<400> 179
 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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

100 105

<210> 180

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 180

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 181

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 181

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Pro Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 182

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 182

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 183

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 183

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100	105
-----	-----

<210> 184

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 184

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 185

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 185

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Asp Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 186

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 186

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

100 105
 <210> 187
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Completely synthetic.
 <400> 187

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

100 105

<210> 188

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 188

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 189

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 189

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 190

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 190

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Gln Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 191

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 191

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100	105
-----	-----

<210> 192

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 192

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Lys Ala Ser Gln Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 193

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 193

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 194

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 195
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 195
 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
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
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
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
325		
<210> 196		
<211> 330		

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

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> 197

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105
 <210> 198
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 198

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

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

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105
 <210> 199
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 199

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
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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
 325 330 335
 Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
 340 345 350
 Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
 355 360 365

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

 Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
 435 440 445
 Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
 450 455 460
 Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490
 <210> 200
 <
 211> 495
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 200
 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
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
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
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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr
 325 330 335
 His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
 340 345 350
 Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
 355 360 365
 Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
 370 375 380
 Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
 385 390 395 400
 Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
 405 410 415
 Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
 420 425 430
 Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
 435 440 445
 Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
 450 455 460
 Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser
 465 470 475 480
 Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490 495
 <210> 201
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 201

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 202

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 203

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 203

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 204

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 204

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 205

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 205

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 206

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 206

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 207

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 207

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 208

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 208

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 209

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 209

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 210

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Completely synthetic.

<400> 210

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

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

<210> 211

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

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

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Ala Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu

165

<210> 212

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Ala Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu

165

<210> 213

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Ala Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
 115 120 125
 Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 130 135 140
 Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
 145 150 155 160
 Leu Arg Ser Lys Glu
 165
 <210

> 214

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (106)..(106)

<223> X is A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, V, W, Y

<400> 214

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Xaa Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 130 135 140
 Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Gln Ser
 145 150 155 160
 Leu Arg Ser Lys Glu
 165

<210

> 215

<211> 164

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

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

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

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

<210> 216

<211> 637

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Lys Leu Arg Thr Ala Thr Met Asp Cys Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu

1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Thr Gly Thr His Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser

20 25 30

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

35 40 45

Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser Val Met Asn Trp Val Gln Gln

50 55 60

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile

485 490 495

Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln

500 505 510

Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu

515 520 525

His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser

530 535 540

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

545 550 555 560

Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly

565 570 575

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

580 585 590

Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser

595 600 605

Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser

610 615 620

Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

625 630 635

<210> 217

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

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

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

 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly 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