



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0044904
(43) 공개일자 2022년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/17 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/1774 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7043099
(22) 출원일자(국제) 2020년05월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년12월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/034966
(87) 국제공개번호 WO 2020/243338
국제공개일자 2020년12월03일
(30) 우선권주장
62/855,821 2019년05월31일 미국(US)
63/022,187 2020년05월08일 미국(US)

(71) 출원인
알렉소 온콜로지 인크.
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코
알러튼 애비뉴 323
(72) 발명자
폰즈 자음
미국 캘리포니아주 94010 벨링게임 스위트 100 말
콤 로드 866 알렉소 온콜로지 인크.
완 홍
미국 캘리포니아주 94010 벨링게임 스위트 100 말
콤 로드 866 알렉소 온콜로지 인크.
랜돌프 소피아
미국 캘리포니아주 94010 벨링게임 스위트 100 말
콤 로드 866 알렉소 온콜로지 인크.
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 57 항

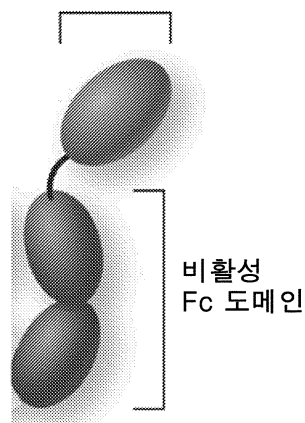
(54) 발명의 명칭 면역 관문 억제제와 병용하는 SIRP 알파 FC 융합으로 암을 치료하는 방법

(57) 요약

개체에 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항암 항체 (예를 들어, 항-PD1 항체, 항-HER2 항체, 또는 항-CD20 항체)를 투여하는 것을 포함하는 개체에서 암 (예를 들어, 비소 세포폐암 (NSCLC), 두경부 편평세포암종 (HNSCC), HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암, 신규 또는 형질전환된 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 또는 무통성 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다. 관련 키트 약학 조성물이 또한 제공된다.

대표도 - 도1a

SIRP α 의 고친화도 CD47
결합 도메인



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

C07K 14/70503 (2013.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

C07K 16/2887 (2013.01)

C07K 16/32 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

개체에서 비소세포폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하고

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이체는

(i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;

(ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;

(iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 상기 개체는 인간인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 개체의 NSCLC는 선행 관문 억제제 (CPI) 요법 전에 진행했고/거나 50% 미만의 PD-L1 중앙 비율 점수 (TPS)를 갖는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 선행 관문 억제제 요법은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함하는 방법: 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 더발루맵, 및 세미플리맵.

청구항 4

개체에서 두정부 편평세포암종 (HNSCC)을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하고,

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이체는

(i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;

(ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;

(iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고

상기 개체의 HNSCC는 선행 백금 요법 동안 또는 선행 백금 요법 후에 진행되었고, 그리고 상기 개체는 인간인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 개체가 면역 관문 억제제를 사용하는 선행 요법을 받은 것인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 개체가 면역 관문 억제제를 사용하는 선행 요법을 받지 않은 것인 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선행 백금 요법은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함하는 방법: 시스플라틴, 카르보플라틴, 및 옥살리플라틴.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 펌브롤리주맙은 정맥 내 (IV) 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 200 mg의 용량으로 개체에 투여되는 방법.

청구항 10

개체에서 HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-HER2 항체를 투여하는 것을 포함하고,

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이체는

(i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;

(ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;

(iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고

상기 개체의 위/GEJ 암은 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 선행 치료 및/또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료 후 진행되고, 그리고 상기 개체는 인간인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 선행 치료 또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함하는 방법: 트라스투주맙, 페르투주맙, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 마르게톡시맙, 및 FOLFOX.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 트라스투주맙은 8 mg/kg의 초기 용량 및 각각의 후속 용량에 대해 6 mg/kg의 용량으로 개체에 투여되고, 상기 트라스투주맙은 IV 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 개체에 투여되는 방법.

청구항 14

개체에서 공격적 비호지킨 림프종 (NHL)을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체

및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-CD20 항체를 투여하는 것을 포함하고,
 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;
 상기 Fc 도메인 변이체는

- (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;
- (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;
- (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는
- (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고

상기 개체의 공격적 NHL은 공격적 NHL에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고 이용 가능한 치료요법이 없고, 그리고 상기 개체는 인간인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 공격적 NHL은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 DLBCL은 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL인 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 공격적 NHL은 외투 세포 림프종 (MCL)인 방법.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공격적 NHL에 대한 선행 치료는 리툭시맷, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 젬시타빈, 레날리도마이드, 프레드니손, 프레드니솔론, 에토포시드, 프로카르바진, 에피루비신, 벤다무스틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 시타라빈, 이포스파미드, 카르보플라틴, 텍사메타손, 메스나, 카르무스틴, 멜팔란, 솔루메드롤, 메틸-글리옥살-비스(구아닐히드라존), 티오테파, 메토트렉세이트, 이브루티닙, 오비니투주맷, 티사젠레클레우셀, 악시캅타진, 트렌독시맷 베도틴, 및 이들의 조합을 포함하는 방법.

청구항 19

개체에서 무통성 림프종을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-CD20 항체를 투여하는 것을 포함하고,

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이체는

- (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;
- (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;
- (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는
- (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고

상기 개체의 무통성 림프종은 무통성 림프종에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고, 그리고 상기 개체는 인간인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 무통성 림프종은 무통성 비호지킨 림프종 (NHL)인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 무통성 NHL은 변연부 림프종 또는 여포성 림프종인 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무통성 림프종에 대한 선행 치료는 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 젠티타빈, 레날리도마이드, 프레드니손, 프레드니솔론, 에토포시드, 프로카르바진, 에피루비신, 벤다무스틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 시타라빈, 이포스파미드, 카르보플라틴, 텍사메타손, 메스나, 카르무스틴, 멜팔란, 솔루메드롤, 메틸-글리옥살-비스(구아닐히드라존), 티오테파, 메토포렉세이트, 이브루티닙; 리투시맙, 오비니투주맙, 티사젠레클레우셀, 악시캅타진, 트랜독시맙 베도틴, 플루다라빈 미톡산트론, 에베롤리무스, 보르테조미, 나비도클락스, 및 이들의 조합을 포함하는 방법.

청구항 23

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD20 항체는 리투시맙인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 리투시맙은 IV 주입에 의해 375 mg/m^2 의 용량으로 개체에 투여되고, 여기서 리투시맙은 4주 동안 주당 1회 및 그 후에 한 달에 1회 개체에 투여되는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제25항 및 제27항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제24항 및 제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴

리펩티드는 동종이량체를 형성하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 주당 1회 (QW) 10 mg/kg의 용량으로 개체에 투여되는 방법.

청구항 33

제14항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 주당 1회 (QW) 15 mg/kg의 용량으로 개체에 투여되는 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 IV 주입에 의해 개체에 투여되는 방법.

청구항 35

비소세포폐암 (NSCLC) 치료를 필요로 하는 개체에서 비소세포폐암을 치료하기 위해 펩브롤리주맙과 병용하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이체는

(i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;

(ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;

(iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 상기 개체는 인간인 키트.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 개체의 NSCLC는 선행 관문 억제제 (CPI) 요법 전에 진행했고/거나 50% 미만의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)인 키트.

청구항 37

두경부 편평세포암종 (HNSCC)의 치료를 필요로 하는 개체에서 두경부 편평세포암종을 치료하기 위해 펩브롤리주맙과 병용하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에서 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이체는

(i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;

(ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;

(iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고

상기 개체의 HNSCC는 선행 백금 요법 동안 또는 백금 요법 후에 진행되었고, 상기 개체는 인간인 키트.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, IV 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 200 mg의 용량으로 펙트루주맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 39

이를 필요로 하는 개체에서 HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하기 위해 트라스투주맙과 병용하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에서 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이체는

(i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;

(ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;

(iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고

상기 개체의 HER2-양성 위/GEJ 암은 선행 플루오로피리미딘-기반 요법 또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료 후 진행되었고, 상기 개체는 인간인 키트.

청구항 40

제39항에 있어서, 8 mg/kg의 초기 용량으로 및 각각의 후속 용량에 대해 6 mg/kg의 용량으로 트라스투주맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하고, 상기 트라스투주맙은 IV 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 개체에 투여되는 키트.

청구항 41

이를 필요로 하는 개체에서 공격적 비호지킨 림프종 (NHL)을 치료하기 위해 리툭시맙과 병용하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에서 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이체는

(i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;

(ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;

(iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고

상기 개체의 공격적 NHL은 공격적 NHL에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고 이용 가능한 치료 요법이 없고, 상기 개체는 인간인 키트.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 공격적 NHL은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)인 키트.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 DLBCL은 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL인 키트.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 공격적 NHL은 외투 세포 림프종인 키트.

청구항 45

무통성 림프종의 치료를 필요로 하는 개체에서 무통성 림프종을 치료하기 위해 리툭시맙과 병용하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에서 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 Fc 도메인 변이는

(i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역;

(ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역;

(iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고

상기 개체의 무통성 림프종은 무통성 림프종에 대한 선행 치료에 대해 재발성 또는 불응성이고, 상기 개체는 인간인 키트.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 무통성 림프종은 무통성 비호지킨 림프종 (NHL)인 키트.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 무통성 NHL은 변연부 림프종 또는 여포성 림프종인 키트.

청구항 48

제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, IV 주입에 의해 375 mg/m^2 의 용량으로 리툭시맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하고, 상기 리툭시맙은 4주 동안 주당 1회 및 그 후에 한 달에 1회 개체에 투여되는 키트.

청구항 49

제35항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 키트.

청구항 50

제35항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 키트.

청구항 51

제35항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 키트.

[청구항 52]

제51항에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 키트.

청구항 52

제35항 내지 제49항 및 제51항 중 어느 한 항에 있어서, SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 키트.

청구항 53

제35항 내지 제48항 및 제50항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 키트.

청구항 54

제35항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 동종이량체를 형성하는 키트.

청구항 55

제35항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 주당 1회 (QW) 10 mg/kg의 용량으로 개체에 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 56

제41항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 주당 1회 (QW) 15 mg/kg의 용량으로 개체에 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 IV 주입에 의해 개체에 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 5월 31일에 출원된, 미국 가출원 번호 62/855,821 및 2020년 5월 8일에 출원된, 미국 가출원 번호 63/022,187의 우선권 이익을 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] ASCII 텍스트 파일 상의 서열 목록의 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일 상의 하기 제출 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다: 컴퓨터 판독 가능 형식 (CRF)의 서열 목록 (파일 이름: 757972001040SEQLIST.TXT, 기록 날짜: 2020년 5월 26일, 크기: 333 KB).

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 치료용 항체와 함께 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)를 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 많은 암은 이용 가능한 치료제로 치료하더라도 좋지 않은 예후를 갖는다. 예를 들어, 선행 백금 기반 요법에 실패한 PD-1 및 PD-L1 관문 억제제를 투여받는 전이성 질환이 있는 비소세포폐암 (NSCLC) 환자는 대략 1년의 전체

생존율 중앙값을 갖고 (Garon 등, New Engl J Med (2015) 372:2018-28; Herbst 등, Lancet (2016) 387:1540-50; Fehrenbacher 등, Lancet (2016) 387(10030):1837-46), 단계가 진행된 질환을 갖는 NSCLC 환자의 반 이상은 17.7%의 전체 5년 생존율을 갖는다 (U.S. Cancer Statistics Working Group, 웹사이트 [www\(dot\)cdc\(dot\)gov/uscs](http://www(dot)cdc(dot)gov/uscs)에서 이용 가능). 유사하게, 미국에서 위암 환자의 전체 5년 생존율은 30.4%이다 (U.S. Cancer Statistics Working Group). 재발된 무통성 림프종 환자에서, 후속 재발은 일반적으로 하나의 시리즈로 10년까지 더 공격적인 조직학 및 30%의 변형 위험으로 발생한다 (Montoto 등, J Clin Oncol (2007) 25(17):2426-33). 게다가, 재발성 공격적 조직학을 갖는 환자의 경우 치료가 드물고, 새로운 구체 요법이 필요하다 (Larouche 등, J Clin Oncol (2010) 28(12):2094-100). 전 세계적으로 10번째로 흔한 암으로서 CD20-양성 비호지킨 림프종 (NHL)은 또한 전 세계적으로 연간 199,670명이 사망하는 10번째 주요 암 사망 원인이다 (세계 보건 기구 2016(a), 웹사이트 [globocan\(dot\)iarc\(dot\)fr/Pages/fact_sheets_cancer\(dot\)asp](http://globocan(dot)iarc(dot)fr/Pages/fact_sheets_cancer(dot)asp)에서 이용 가능). 미국에서 전이성 HNSCC가 있는 사람이 35,000명이 넘는 것으로 추정되고, 2019년에 진단된 모든 단계에서 50,000명이 넘는 새로운 발병 사례가 있다. 5년 생존율은 국소 질환으로 진단된 환자의 경우 84%이지만 전이성 질환으로 진단된 환자의 경우 39%로 감소한다. 추가 치료 옵션을 제공하고 그러한 환자에 대한 결과를 개선하기 위한 새로운 치료법이 당 업계에 필요하다.

[0008] 종양 세포는 항종양 숙주 면역 반응을 회피하기 위해 골수 구획을 조작한다 (Gabrilovich 등, Nat Rev Immunol (2012) 12(4):253-68). 예를 들어, 정상 세포의 표면에 발현된 CD47은 대식세포의 SIRP α 에 결합하고 "나를 먹지 마" 신호를 제공하지만, 종양 세포는 면역 감시의 대식세포 구성성분을 회피하기 위해 CD47을 과발현하는 것으로 또한 밝혀졌다 (Oldenborg, ISRN Hematol (2013) 614619).

[0009] 암 세포의 대식세포-매개된 파괴는 "나를 먹지 마" 신호 (예를 들어, CD47- SIRP α)의 파괴 및 "나를 먹어" 신호의 활성화를 모두 필요로 한다. 어떤 구성성분도 단독으로 종양 세포에 대한 최대 식세포 반응을 촉발하기에 충분하지 않다. 상기 기술된 바와 같이, CD47은 대식세포의 SIRP α 와 상호작용하여 기본적인 "나를 먹지 마" 신호를 제공한다. 친식성 "나를 먹어" 신호는 이들의 활성화 Fc 감마 수용체에 결합함으로써 동일한 대식세포에 제공될 수 있다. 예를 들어, 친식성 "나를 먹어" 신호는 대식세포 상의 Fc 수용체에 대한 항종양 항체의 결합에 의해 제공될 수 있다.

[0010] 특허 출원, 특허 공보, 및 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호를 포함하는, 본원에 인용된 모든 참고문헌은 각 개별 참고 문헌이 구체적이고 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 표시된 것처럼 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

발명의 내용

[0011] 발명의 요약

[0012] 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 비소세포폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 상기 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체에서 NSCLC는 선행 면역 관문 억제제 (CPI) 요법 중에 진행했고/거나 50% 미만의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)를 갖는다.

[0013] 개체에서 NSCLC를 치료하는 약제의 제조에 사용하기 위한 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 또한 제공되고, 상기 약제는 항-PD1 항체와 병용하여 사용하기 위한 것이고 (사용을 위해 제형화됨), 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 상기 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체에서 NSCLC는 선행 면역 관문 억제제

(CPI) 요법 중에 진행했고/거나 50% 미만의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)를 갖는다.

[0014] 개체에서 NSCLC를 치료하기 위해 항-PD1 항체와 병용하여 사용하기 위한 (예를 들어, 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법에 사용하기 위한) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 조성물 (이러한 약학 조성물)이 또한 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 상기 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체에서 NSCLC는 선행 면역 관문 억제제 (CPI) 요법 중에 진행했고/거나 50% 미만의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)를 갖는다.

[0015] 일부 구현예에서, 선행 CPI (면역 관문 억제제 요법)는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, 및 세미플리주맙으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함하였다. 일부 구현예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호 작용을 차단한다. 일부 구현예에서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 상기 펌브롤리주맙은 정맥 내 (IV) 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 200 mg의 용량으로 개체에 투여된다.

[0016] 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는 개체에서 두경부 편평세포암종 (HNSCC)을 치료하는 방법이 또한 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 HNSCC는 선행 백금 요법 동안 또는 백금 요법 후에 진행되었고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0017] 개체에서 HNSCC를 치료하는 약제의 제조에 사용하기 위한 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 또한 제공되고, 상기 약제는 항-PD1 항체와 병용하여 사용하고 (사용을 위해 제형화됨), 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 HNSCC는 선행 백금 요법 동안 또는 백금 요법 후에 진행되었고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0018] 개체에서 HNSCC를 치료하기 위해 항-PD1 항체와 병용하여 사용하기 위한 (예를 들어, 개체에서 HNSCC를 치료하는 방법에 사용하기 위한) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 조성물 (이러한 약학 조성물)이 또한 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 HNSCC는 선행 백금 요법 동안 또는 백금 요법 후에 진행되었고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0019] 일부 구현예에서, HNSCC를 갖는 개체는 면역 관문 억제제 (예를 들어, 본원에 기술된 면역 관문 억제제)를 사용

한 선행 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 이러한 개체는 "관문 억제제 경험"으로 간주되고/지칭된다. 일부 구현예에서, HNSCC를 갖는 개체는 면역 관문 억제제를 사용한 선행 요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 이러한 개체는 "관문 억제제 나이트"로 간주되고/지칭된다. 일부 구현예에서, 선행 백금 요법은 시스플라틴, 카르보플라틴, 및 옥살리플라틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함하였다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펩트올리주맙이다. 일부 구현예에서, 펩트올리주맙은 정맥 내 (IV) 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 200 mg의 용량으로 개체에 투여된다 (예를 들어 투여용으로 제형화됨).

[0020] 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-HER2 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 위/GEJ 암은 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 선행 치료 및/또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료 후 진행되었고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0021] 개체에서 HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하는 약제의 제조에 사용하기 위한 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 또한 제공되고, 상기 약제는 항-HER2 항체와 병용하여 사용하고 (사용을 위해 제형화됨), 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 위/GEJ 암은 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 선행 치료 및/또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료 후 진행되었고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0022] 개체에서 HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하기 위해 항-HER2 항체와 병용하여 사용하는 (예를 들어 개체에서 HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하는 방법에 사용하는) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 조성물 (이러한 약학 조성물)이 또한 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 위/GEJ 암은 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 선행 치료 및/또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료 후 진행되었고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0023] 일부 구현예에서, 상기 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 선행 치료 또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료는 트라스투주맙, 페르투주맙, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 마르케톡시맙, 및 FOLFOX로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함하였다. 일부 구현예에서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙이다. 일부 구현예에서, 트라스투주맙은 8 mg/kg의 초기 용량으로 및 각각의 후속 용량에 대해 6 mg/kg의 용량으로 개체에 투여되고 (예를 들어 투여용으로 제형화됨), 그리고 상기 트라스투주맙은 3주마다 (Q3W) IV 주입으로 개체에 투여된다.

[0024] 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-CD20 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 공격적 비호지킨 림프종 (NHL)을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따

르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 공격적 NHL은 공격적 NHL에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고 이용 가능한 치유 요법이 없고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0025] 개체에서 공격적 비호지킨 림프종 (NHL) 치료하는 약제의 제조에 사용하기 위한 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 또한 제공되고, 상기 약제는 항-CD20 항체와 병용하여 사용되고 (사용을 위해 제형화됨), 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 공격적 NHL은 공격적 NHL에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고 이용 가능한 치유 요법이 없고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0026] 개체에서 공격적 비호지킨 림프종 (NHL)을 치료하기 위해 항-CD20 항체와 병용하여 사용하는 (예를 들어, 공격적 NHL을 치료하는 방법에 사용하는) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 조성물 (이러한 약학 조성물)이 또한 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 공격적 NHL은 공격적 NHL에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고 이용 가능한 치유 요법이 없고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0027] 일부 구현예에서, 상기 공격적 NHL은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 예를 들어, 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL이다. 일부 구현예에서, 공격적 NHL에 대한 선행 치료(들)는 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 젬시타빈, 레날리도미드, 프레드니손, 프레드니솔론, 에토포시드, 프로카르바진, 에피루비신, 벤다무스틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 시타라빈, 이포스파미드, 카르보플라틴, 텍사메타손, 메스나, 카르무스틴, 멜팔란, 솔루메드롤, 메틸-글리옥살-비스(구아닐히드라존), 티오테파, 메토트렉세이트, 이브루티닙, 오비니투주맙, 티사젠레클레우셀, 악시캅타진, 트랜독시맙 베도틴, 및 이들의 조합을 포함하였다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 일부 구현예에서, 상기 리툭시맙은 IV 주입에 의해 375 mg/m²의 용량으로 개체에 투여되고 (예를 들어 투여용으로 제형화됨), 여기서 리툭시맙은 4주 동안 주당 1회 및 그 후에 한 달에 1회 개체에 투여된다 (예를 들어 투여용으로 제형화됨).

[0028] 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-CD20 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 무통성 림프종을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 무통성 림프종은 무통성 림프종에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0029] 개체에서 무통성 림프종을 치료하는 약제의 제조에 사용하기 위한 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 또한 제공되고, 상기 약제는 항-CD20 항체와 병용하여 사용하고 (사용을 위해 제형화됨), 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc

도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 무통성 림프종은 무통성 림프종에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0030] 개체에서 무통성 림프종을 치료하기 위해 항-CD20 항체와 병용하여 사용하는 (예를 들어, 개체에서 무통성 림프종을 치료하는 방법에 사용하는) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 조성물 (이러한 약학 조성물)이 또한 제공되고, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 무통성 림프종은 무통성 림프종에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고, 그리고 상기 개체는 인간이다.

[0031] 일부 구현예에서, 상기 무통성 림프종은 무통성 비호지킨 림프종 (NHL)이다. 일부 구현예에서, 상기 무통성 NHL은 변연부 림프종 또는 여포성 림프종이다. 일부 구현예에서, 무통성 림프종에 대한 선행 치료는 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 잼시타빈, 레날리도마이드, 프레드니손, 프레드니솔론, 에토포시드, 프로카르바진, 에피루비신, 벤다무스틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 시타라빈, 이포스파미드, 카르보플라틴, 텍사메타손, 메스나, 카르무스틴, 펄팔판, 솔루메드롤, 메틸-글리옥살-비스(구아닐히드라존), 티오테파, 메토트렉세이트, 이브루티닙, 오비니투주맙, 티사젠레클레우셀, 악시갑타진, 트렌독시맙 베도틴, 플루다라빈 미톡산트론, 에베롤리무스, 보르테조미, 나비토클락스, 및 이들의 조합을 포함하였다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 일부 구현예에서, 상기 리툭시맙은 IV 주입에 의해 375 mg/m^2 의 용량으로 개체에 투여되고 (예를 들어 투여용으로 제형화됨), 여기서 리툭시맙은 개체에 4주 동안 주당 1회 및 그 후에 한 달에 1회 투여된다 (예를 들어 투여용으로 제형화됨). 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어 이러한 폴리펩티드 또는 이러한 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물을 사용하여 제조된 약제)는 예를 들어, IV 주입에 의해 주당 1회 (QW) 10 mg/kg 또는 15 mg/kg의 용량으로 개체에 투여된다 (예를 들어 투여용으로 제형화됨).

[0032] 본원의 임의의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 Fc 도메인 변이체는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, 상기 Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 동종이량체를 형성한다.

[0033] 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어 이러한 폴리펩티드 또는 이러한 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물을 사용하여 제조된 약제)는 주당 1회 (QW) 10 mg/kg의 용량으로 개체에 투여된다 (예를 들어 투여용으로 제형화됨). 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (또는 이로부터 제조된 약제 또는 이러한 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물)는 IV 주입에 의해 개체에 투여된다 (예를 들어 투여용으로 제형화됨).

[0034] SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어 이러한 폴리펩티드 또는 이러한 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물을 사용하여 제조된 약제)를 포함하는 키트가 또한 제공되고, 본원에 기술된 방법에 따라, 이를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 비소세포폐암 (NSCLC)을 치료하기 위해 캄브롤리주맙과 병용하여 사용된다. 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를

를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, 개체에서 NSCLC는 선행 면역 관문 억제제 (CPI) 요법 중에 진행했고/거나 50% 미만의 PD-L1 중앙 비율 점수 (TPS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 IV 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 200 mg의 용량으로 캄브롤리주맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 예를 들어, IV 주입에 의해 주 1회 10 mg/kg의 용량으로 상기 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0035] 본원에 기술된 방법에 따라, 이를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 두정부 편평세포암종 (HNSCC)을 치료하기 위해 캄브롤리주맙과 병용하여 사용하는 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어 이러한 폴리펩티드 또는 이러한 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물을 사용하여 제조된 약제)를 포함하는 키트가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 개체의 HNSCC는 선행 백금 요법 동안 또는 백금 요법 후에 진행되었다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 면역 관문 억제제를 사용하는 선행 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 면역 관문 억제제를 사용하는 선행 요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 IV 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 200 mg의 용량으로 캄브롤리주맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 예를 들어, IV 주입에 의해 주 1회 10 mg/kg의 용량으로 상기 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0036] 본원에 기술된 방법에 따라, 이를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하기 위해 트라스투주맙과 병용하여 사용하는 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 본원에 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 HER2-양성 위/GEJ 암은 선행 플루오로피리미딘-기반 요법 또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료 후에 진행되었다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 8 mg/kg의 초기 용량으로 및 각각의 후속 용량에 대해 6 mg/kg의 용량으로 트라스투주맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하고, 상기 트라스투주맙은 IV 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 예를 들어, IV 주입에 의해 주 1회 10 mg/kg의 용량으로 상기 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0037] 본원에 기술된 방법에 따라, 이를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 공격적 비호지킨 림프종 (NHL)을 치료하기 위해 리툭시맙과 병용하여 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 공격적 NHL은 공격적 NHL에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고 이용 가능한 치유 요법이 없다. 일부 구현예에서, 상기 공격적 NHL은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 예를 들어, 신규 DLBCL 또는 형질전

환된 DLBCL이다. 일부 구현예에서, 상기 공격적 NHL은 외투 세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 IV 주입에 의해 375 mg/m^2 의 용량으로 리툭시맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하고, 여기서 리툭시맙은 개체에 4주 동안 주당 1회 및 그 후에 한 달에 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 예를 들어, IV 주입에 의해 주 1회 10 mg/kg 또는 15 mg/kg 의 용량으로 상기 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0038] 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 또한 제공되고, 본원에 기술된 방법에 따라, 이를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 무통성 림프종을 치료하기 위해 리툭시맙과 병용하여 사용한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 상기 개체의 무통성 림프종은 무통성 림프종에 대한 선행 치료에 대해 재발성 또는 불응성이다. 일부 구현예에서, 상기 무통성 림프종은 무통성 비호지킨 림프종 (NHL)이다. 일부 구현예에서, 상기 무통성 NHL은 변연부 림프종 또는 여포성 림프종이다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 IV 주입에 의해 375 mg/m^2 의 용량으로 리툭시맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하고, 여기서 리툭시맙은 개체에 4주 동안 주당 1회 및 그 후에 한 달에 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 예를 들어, IV 주입에 의해 주 1회 10 mg/kg 또는 15 mg/kg 의 용량으로 상기 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0039] 임의의 키트의 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 Fc 도메인 변이체는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, 상기 Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 개체에 주당 1회 (QW) 10 mg/kg 의 용량으로 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (또는 이로부터 제조된 약제 또는 이러한 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 개체에 IV 주입에 의해 상기 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (또는 이로부터 제조된 약제 또는 이러한 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물)를 투여하기 위한 설명서를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0040] **도 1a-1b**는 약물 A가 단량체 (**도 1a**)이고, 동종이량체 (**도 1b**)임을 도시한다. SIRP α D1 도메인 변이체는 피코몰 결합 친화도로 CD47에 선택적으로 결합하여 SIRP α 와의 상호작용을 차단한다. 약물 A의 분자량은 일반적인 항체 크기의 절반으로, 종양에 전달되는 물 농도를 두 배로 한다. Fc 도메인은 독성을 최소화하기 위해 Fc 감마 수용체에 대한 결합을 제거하도록 변형된다. 약물 A는 항체-유사 약동학을 나타낸다.

도 2는 실시예 1에 기술된 임상 연구의 개략도를 제공한다.

도 3a-3c는 HER2 양성 위/GEJ 암 확장 코호트에서 약물 A + 트라스투주맙의 임상 활성을 나타낸다. **도 3a**는 기준선으로부터 퍼센트로 나타낸, 종양 크기의 변화를 제공한다. ORR = 전체 반응률; DCR = 질환 제어율; mPFS = 무진행 중양값; CI = 신뢰 구간. 연구 과정에 걸쳐 각 환자에 대한 기준선으로부터 퍼센트로 나타낸 종양 크기의 변화는 **도 3b**에 제공된다. **도 3a-3b**의 경우: 확장 단계에서 약물 A의 적어도 1회 용량을 받은 환자는 기준선 평가를 갖고, 그리고 적어도 1회의 기준선 후 질환 평가가 포함되고; 상단 점선은 객관적인 진행에 대한 임계값을 나타내고; 하단 점선은 전체 반응에 대한 임계값을 나타낸다. 확장 단계에서 약물 A의 적어도 1회 용량을 받은 각각의 등록된 환자에 대한 치료 기간은 **도 3c**에 제공된다. 종양은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 평가되었다 (E.A. Eisenhauer, 등, European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247.)

도 4a-4c는 HNSCC 확장 코호트에서 약물 A + 펌브롤리주맵의 임상 활성을 나타낸다. **도 4a**는 기준선으로부터 퍼센트로 나타낸, 종양 크기 변화를 제공한다. ORR = 전체 반응률; DCR = 질환 제어율; mPFS = 무진행 생존 중앙값; CI = 신뢰 구간; CP= 면역 관문 요법; CPS= PD-L1 염색에 대한 조합 양성 점수. 연구 과정에 걸쳐 각 환자에 대한 기준선으로부터 퍼센트로 나타낸 종양 크기의 변화는 **도 4b**에 제공된다. **도 4a-4b**의 경우: 확장 단계에서 약물 A의 적어도 1회 용량을 받은 환자는 기준선 평가를 갖고, 그리고 적어도 1회의 기준선 후 질환 평가가 포함되고; 상단 점선은 객관적인 진행에 대한 임계값을 나타내고; 하단 점선은 전체 반응에 대한 임계값을 나타낸다. 확장 단계에서 약물 A의 적어도 1회 용량을 받은 각각의 등록된 환자에 대한 치료 기간은 **도 4c**에 제공된다. 종양은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 평가되었다 (E.A. Eisenhauer, 등, European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247.)

도 5a-5c는 NSCLC 확장 코호트에서 약물 A + 펌브롤리주맵의 임상 활성을 나타낸다. **도 5a**는 기준선으로부터 퍼센트로 나타낸, 종양 크기 변화를 제공한다. DCR = 질환 제어율; mPFS = 무진행 생존 중앙값; CI = 신뢰 구간; TPS= PD-L1 염색에 대한 종양 비율 점수. 연구 과정에 걸쳐 각 환자에 대한 기준선으로부터 퍼센트로 나타낸 종양 크기의 변화는 **도 5b**에 제공된다. **도 5a-5b**의 경우: 확장 단계에서 약물 A의 적어도 1회 용량을 받은 환자는 기준선 평가를 갖고, 그리고 적어도 1회의 기준선 후 질환 평가가 포함되고; 상단 점선은 객관적인 진행에 대한 임계값을 나타내고; 하단 점선은 부분 반응에 대한 임계값을 나타낸다. 확장 단계에서 약물 A의 적어도 1회 용량을 받은 각각의 등록된 환자에 대한 치료 기간은 **도 5c**에 제공된다. 종양은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 평가되었다 (E.A. Eisenhauer, 등, European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247.)

도 6a-6b는 연구 과정에 걸쳐 펌브롤리주맵 또는 트라스투주맵과 병용하여 투여된 약물 A의 약동학 및 CD47 표적 점유 매개변수를 제공한다. **도 6a**에 나타낸 바와 같이, 약물 A PK (약물 A 혈청 농도)는 확립된 집단 PK 모델에 기초하는 예측된 95% 간격 내에 있다. 약물 A (10 mg/kg QW)의 정상 상태 반감기는 대략 16일인 것으로 예측되었다. 약물 A PK 시점은 주기 1 및 3에서의 집중 샘플링, 및 그 후 매 주기에서 투여 전 및 주입 종료만을 포함하였다. **도 6b**는 약물 A가 펌브롤리주맵 또는 트라스투주맵과 병용하여 투여되었을 때 약물 A 투여 간격 전체에 걸쳐 CD47을 발현하는 CD4+ T 세포에서 거의 완전한 CD47 표적 점유가 유지된다는 것을 나타낸다. TO = 표적 점유.

도 7a-7c는 펌브롤리주맵 또는 트라스투주맵과 병용하여 약물 A로 치료된 환자에서의 항-종양 반응을 나타낸다. 약물 A + 펌브롤리주맵으로 치료된 5명의 NSCLC 환자, 약물 A + 펌브롤리주맵으로 치료된 6명의 HNSCC 환자 및 약물 A + 트라스투주맵으로 치료된 1명의 위암 환자로부터의 치료 전후 쌍 생검에서 퍼센트 양성 종양 내 CD68+ (왼쪽), CD163+ (가운데), 및 CD8+ (오른쪽) 세포가 **도 7a**에 제공된다. 종양 관련 대식세포 및 침윤성 림프구가 치료 후 증가하였다. 치료 전 및 치료 중 (C3= 주기 3) CD68 및 CD8에 대한 염색을 나타내는 약물 A + 펌브롤리주맵으로 치료된 NSCLC PD-L1(-) 환자의 생검 이미지는 **도 7b**에 제공된다. 치료 전 및 치료 중 (C3= 주기 3) CD68 및 CD8에 대한 염색을 나타내는 약물 A + 펌브롤리주맵으로 치료된 HNSCC PD-L1(+) 환자의 생검 이미지는 **도 7c**에 제공된다. **도 7b-7c**에서: 오른쪽 그래프는 연구 과정에 걸쳐 각 환자에 대한 기준선으로부터 퍼센트로 나타낸 종양 크기의 변화를 나타내고; 상단 점선은 객관적인 진행에 대한 임계값을 나타내고; 하단 점선은 부분 반응에 대한 임계값을 나타낸다. CD68 및 CD163 마커는 대식세포를 표시하고; CD8 마커는 T 림프구를 표시한다.

도 8은 펌브롤리주맵, 트라스투주맵, 또는 리툭시맵과 같은 항-암 치료 항체와 병용하여 투여될 때 약물 A의 항-종양 활성에 대해 제안된 메커니즘의 개략도를 제공한다.

도 9a는 반응 평가 가능한 $\geq 2L$ HNSCC 환자 (관문 억제제 경험 환자에서 관문 억제제 나일브 환자 모두 포함)에서 펌브롤리주맵과 병용된 약물 A의 임상 활성을 나타내는 개략도를 제공한다. CPS = 조합된 양성 점수 (즉, 생존 가능한 종양 세포의 총 수로 나눈 PD-L1 양성 염색 세포 (종양 세포, 림프구, 및 대식세포)의 수에 100을 곱함).

도 9b는 약물 A 및 펌브롤리주맵으로 치료된 $\geq 2L$ HNSCC 환자에서 최상의 전체 반응 및 반응 지속 기간을 나타내는 개략도를 제공한다.

도 10a는 반응 평가 가능한 $\geq 2L$ NSCLC 환자에서 펌브롤리주맵과 병용된 약물 A의 임상 활성을 나타내는 개략도를 제공한다. *로 표시된 환자는 80% 초과 변화를 나타냈다. TPS = 종양 비율 점수. **도 10b**는 약물 A 및 펌브롤리주맵으로 치료된 $\geq 2L$ NSCLC 환자에서 최상의 전체 반응 및 반응 지속 기간을 나타내는 개략도를 제공한다.

도 11a는 반응 평가 가능한 $\geq 2L$ HER2⁺ 위 또는 HER2⁺ GEJ 암 환자에서 펌브롤리주맵과 병용된 약물 A의 임상 활

성을 나타내는 개략도를 제공한다. 임상 진행이 있는 1명의 환자는 나타나지 않는다. HER2 점수는 종양 세포의 HER2 발현 수준을 반영한다. 도 11b는 약물 A 및 트라스투주맙으로 치료된 $\geq 2L$ HER2⁺ 위 또는 HER2⁺ GEJ 암 환자에서 최상의 전체 반응 및 반응 지속 기간을 나타내는 개략도를 제공한다.

도 12는 재발성/불응성 비호지킨 림프종을 갖는 반응 평가 가능한 환자에서 리툭시맙과 병용된 약물 A의 임상 활성을 나타내는 개략도를 제공한다. "^"로 표시된 환자는 기준선과 비교하여 측정 가능한 병변이 80% 이상 증가한 것으로 나타났다. "*"로 표시된 환자는 완전 반응 또는 대사 완전 반응을 달성하였다. "mPR"로 표시된 환자는 대사 부분 반응을 달성하였다. 임상 진행이 있는 2명의 환자 (10 mg/kg 및 15 mg/kg 약물 A에서 각각 1명)는 나타나지 않는다. 대사 CR이 있는 1명의 환자 (10 mg/kg 약물 A)는 플롯에 표시되지 않는다.

도 13a는 환자 10 mg/kg 약물 A 및 리툭시맙으로 치료된 재발성/불응성 비호지킨 림프종 환자에서 최상의 전체 반응 및 반응 기간을 나타내는 개략도를 제공한다. 도 13b는 15 mg/kg 약물 A 및 리툭시맙으로 치료된 재발성/불응성 비호지킨 림프종 환자에서 최상의 전체 반응 및 반응 기간을 나타내는 개략도를 제공한다. 최상의 반응으로 임상 진행 연구 8일차를 갖는 1명의 환자는 나타나지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정되는 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하고, 이는 값이 측정되거나 결정되는 방식, 즉, 측정 시스템의 제한에 부분적으로 의존할 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계의 관례에 따라 1 또는 1 이상의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 20%, 최대 10%, 최대 5%, 또는 최대 1%의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 용어는 값의 자릿수, 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다. 특정 값이 출원 및 청구범위에 기술된 경우, 달리 언급되지 않는 한 용어 "약"은 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하는 것으로 가정해야 한다.

본원에 사용된 용어는 단지 특정한 경우를 설명하기 위해 사용된 것으로 한정하려는 의도가 아니다. 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백하게 달리 나타나지 않는 한 복수 형태도 포함하는 것으로 의도된다. 더욱이, 용어 "포함하는", "포함하다", "갖는", "가지다", "와 함께", 또는 이들의 변형이 상세한 설명 또는 청구범위에서 사용되는 한, 이러한 용어는 용어 "포함하는"과 유사한 방식으로 포함하도록 의도된다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는" 등은 효과를 얻기 위한 목적으로 제제를 투여하거나 절차를 수행하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 효과는 질환 또는 그의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지한다는 점에서 예방적이다. 일부 구현예에서, 효과는 질환 또는 질환의 증상에 대한 부분적 또는 완전한 치유에 영향을 미치는 측면에서 치료적이다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 온전한 항체; 원하는 생물학적 활성 (예를 들어 에피토프 결합)을 나타내는 경우, 항체 단편; 단일클론 항체; 다클론 항체; 단일특이적 항체; 다중 특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체); 및 항체-유사 단백질을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체 가변 도메인"은 상보성 결정 영역 (CDR, 예를 들어, CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3) 및 프레임워크 영역 (FR)의 아미노산 서열을 포함하는 항체의 경쇄 및 중쇄의 부분을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "링커"는 2개의 요소, 예를 들어, 단백질 도메인 사이 연결을 지칭한다. 일부 구현예에서, 링커는 공유 결합 또는 스페이서일 수 있다. 용어 "스페이서"는 2개의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 도메인 사이에 공간 또는 유연성 (또는 공간 및 유연성 모두)을 제공하기 위해 2개의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 도메인 사이에 발생하는 모이어티 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체) 또는 아미노산 서열 (예를 들어, 1-200개 아미노산 서열)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 아미노산 스페이서는 폴리펩티드의 1차 서열의 일부이다 (예를 들어, 폴리펩티드 골격을 통해 이격된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 도메인에 연결됨).

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 질환, 예를 들어 암, 예를 들어, 고형 종양 또는 혈액암을 갖는 환자를 치료하는데 원하는 치료적 효과를 달성하는데 충분하고 효과적인, 본원에 기술된 폴리펩티드, 예를 들어, SIRP α D1 도메인 또는 이의 변이체를 갖는 폴리펩티드를 함유하는 폴리펩티드 또는 약학 조성물의 양을 지칭한다.

다. 일부 구현예에서, 유효량의 폴리펩티드는 부작용을 피할 것이다.

- [0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학 조성물"은 활성 성분뿐만 아니라 부형제 또는 희석제 (또는 부형제 및 희석제 모두)를 포함하고 적합한 투여 방법에 의해 투여될 수 있게 하는 의약 또는 제약 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 폴리펩티드와 호환되는 약학적으로 허용 가능한 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐 형태이거나 예를 들어 주사에 의한 정맥내 또는 피하 투여를 위한 수성 형태이다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체," "개체," 및 "환자"는 척추동물, 예를 들어, 포유동물을 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 포유동물 쥐, 유인원, 인간, 농장 동물, 스포츠 동물, 및 애완동물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 생체 내에서 수득되거나 시험관 내에서 배양된 생물학적 실체의 조직, 세포, 및 이들의 자손도 포함된다. 어떤 용어도 의료 전문가의 감독을 수반하지 않는다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "친화도" 또는 "결합 친화도"는 두 분자 간의 결합 상호작용의 강도를 지칭한다. 일반적으로, 결합 친화도는 분자와 이의 결합 파트너, 예를 들어 SIRP α D1 도메인 변이체와 CD47 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 결합 친화도는 결합 쌍의 구성원 간의 1:1 상호작용을 반영하는, 고유 결합 친화도를 지칭한다. 두 분자 사이의 결합 친화도는 일반적으로 해리 상수 (KD) 또는 결합 상수 (KA)로 기술된다. 서로에 대한 결합 친화도가 낮은 두 분자는 일반적으로 천천히 결합하고, 쉽게 해리되는 경향이 있고, 큰 KD를 나타낸다. 서로에 대해 높은 친화도를 갖는 두 분자는 일반적으로 쉽게 결합하고, 길게 결합된 상태로 유지되는 경향이 있고, 작은 KD를 나타낸다. 일부 구현예에서, 2개의 상호작용하는 분자의 KD는 공지된 방법 및 기술, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용하여 결정된다. KD는 koff/kon의 비율로 계산할 수 있다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "K_D 미만"은 인용된 KD 값에 비해 수치적으로 더 작은 K_D 값 및 증가하는 결합 친화도를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "KD 초과"는 인용된 KD 값에 비해 수치적으로 더 큰 KD 값 및 감소하는 결합 친화도를 지칭한다.
- [0053] 본원에 사용된 바와 같이, "와 함께"는 다른 치료 양식에 더하여 하나의 치료 양식의 투여를 지칭한다. 이와 같이, "와 함께"는 개체에 다른 치료 양식을 투여하기 전, 동안 또는 후에 하나의 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다.
- [0054] **개요**
- [0055] 개체에 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 (b) 치료용 항체를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, (달리 명시되지 않는 한) 폴리펩티드는 본원에 기술된 SIRP α D1 도메인 변이체 중 임의의 하나를 포함한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 비소세포폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법이 제공되고, SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체의 NSCLC는 선행 면역 관문 억제제 (CPI) 요법 중에 진행했고/거나 50% 미만의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 선행 CPI 요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 음성이다. 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 양성이다.
- [0057] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 두경부 편평세포암종 (HNSCC)을 치료하는 방법이 제공되고, SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하

되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 개체의 HNSCC는 선행 백금 요법 동안 또는 백금 요법 후에 진행되었고, 그리고 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체는 선행 면역 관문 억제제 (CPI) 요법 (예를 들어, 본원에 기술된 면역 관문 억제제를 사용하는 치료)을 받았다. 일부 구현예에서, 개체는 선행 CPI 요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 음성이다. 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 양성이다.

[0058] 일부 구현예에서 개체가 PD-L1 바이오마커를 발현하지 않거나 매우 낮은 수준의 PD-L1을 발현하는 암을 갖는 경우 개체는 "PD-L1 음성"이다. 일부 구현예에서, PD-L1 발현 (예를 들어, 단백질 발현)이 개체의 샘플에서 종양 세포 (TC) 상에서 (또는 내에서) 검출되지 않거나, PD-L1 발현 (예를 들어, 단백질 발현)이 개체의 샘플에서 종양 침윤 면역 세포 (IC) 상에서 (또는 내에서) 검출되지 않거나, PD-L1 발현 (예를 들어, 단백질 발현)이 개체의 샘플에서 TC 및/또는 IC 상에서 (또는 내에서) 매우 낮은 수준으로 검출되는 경우 개체는 "PD-L1 음성"이거나 "PD-L1 음성 암"을 갖는다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 개체의 PD-L1 상태를 결정하기 위한 분석법 (예를 들어, 본원에 기술된 분석법)을 사용하여 결정된 바와 같이, 개체로부터 수득한 샘플에서 종양 세포 (TC) 및/또는 종양 침윤 면역 세포 (IC)의 0%, 약 1% 미만, 약 5% 미만, 또는 약 10% 미만이 PD-L1을 발현하는 경우, 개체는 PD-L1 음성이다. 일부 구현예에서, 개체 또는 종양은 T-세포 침윤물이 없기 때문에 PD-L1 음성으로 간주될 수 있다. 이러한 분석법은 의료 전문가에 의해 알려져 있고 일상적으로 사용된다.

[0059] 일부 구현예에서, 개체가 PD-L1 바이오마커를 발현하는 (예를 들어, 진단 검사에서 발현하는 것으로 나타난) 암을 갖는 경우 개체는 "PD-L1 양성"이다. 일부 구현예에서, 이러한 개체는 "PD-L1 양성"이거나 "PD-L1 양성 암"인 암을 갖는다. 일부 구현예에서, PD-L1 발현 (예를 들어, 단백질 발현)이 개체의 샘플에서 종양 세포 (TC) 상에서 (또는 내에서) 검출되거나, PD-L1 발현 (예를 들어, 단백질 발현)이 개체의 샘플에서 종양 침윤 면역 세포 (IC) 상에서 (또는 내에서) 발현되는 경우 개체는 "PD-L1 양성"이거나 "PD-L1 양성 암"을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체의 TC 및/또는 IC는 낮은 수준의 PD-L1 바이오마커를 발현한다. 일부 구현예에서, 개체의 TC 및/또는 IC는 높은 수준의 PD-L1 바이오마커를 발현한다. 일부 구현예에서, PD-L1 바이오마커가 개체의 PD-L1 상태를 결정하기 위한 분석법 (예를 들어, 본원에 기술된 분석법)을 사용하여 결정된 바와 같이, 개체 (예를 들어, 개체의 TC 및/또는 IC를 함유하는 개체로부터의 샘플)로부터 샘플의 0% 초과, 샘플의 적어도 1%, 샘플의 적어도 5%, 또는 샘플의 적어도 10%로 존재하는 (예를 들어, 검출되는) 경우 개체는 "PD-L1 양성"이거나 "PD-L1 양성 암"인 암을 갖는다. 이러한 분석법은 의료 전문가에 의해 알려져 있고 일상적으로 사용된다. 일부 구현예에서, 개체의 종양 비율 점수 (TPS)가 $\geq 50\%$ (즉, 예를 들어, 임의의 수준에서 개체의 샘플에서 생존 가능한 종양 세포의 $\geq 50\%$ 가 PD-L1을 발현함)인 경우 개체는 "PD-L1" 양성이거나 "PD-L1 양성 암"을 갖는다.

[0060] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-HER2 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HER2-양성 위/위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하는 방법이 제공되고, SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 개체의 위/GEJ 암은 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 선행 치료 및/또는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 치료 후 진행되었고, 그리고 개체는 인간이다.

[0061] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-CD20 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 공격적 비호지킨 림프종 또는 "NHL" (예를 들어, 신규 또는 형질전환된 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 외투 세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공되고, SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 개체의 공격적 NHL은 공격적 NHL에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고 이용 가능

한 치유 요법이 없고, 그리고 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 재발성/불응성 공격적 NHL은 재발성/불응성 DLBCL (예를 들어, 신규 또는 형질전환된 DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 재발성/불응성 공격적 NHL은 재발성/불응성 외투 세포 림프종 (MCL)이다.

[0062] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-CD20 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 무통성 림프종을 치료하는 방법이 제공되고, SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이고; 그리고 개체의 무통성 림프종은 무통성 림프종에 대한 선행 치료에 대해 재발성 및/또는 불응성이고, 그리고 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 무통성 림프종 (예를 들어 재발성/불응성 무통성 림프종)은 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들어, 재발성/불응성 무통성 NHL이다. 일부 구현예에서, 무통성 NHL (예를 들어, 재발성/불응성 NHL)은 여포성 림프종 (예를 들어, 재발성/불응성 여포성 림프종)이다. 일부 구현예에서, 무통성 NHL (예를 들어, 재발성/불응성 NHL)은 변연부 림프종 (예를 들어, 재발성/불응성 변연부 림프종)이다.

[0063] 치료 방법 및 SIRP α D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드에 관한 추가 세부사항은 하기에 기술되어 있다. 또한 미국 특허 번호 10,259,859 참조, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0064] 신호 조절 단백질 α (SIRP- α) D1 도메인 및 이의 변이체

[0065] 일부 구현예에서, 야생형 SIRP α D1 도메인에 관하여 잔기 80에서 아미노산 돌연변이; 및 잔기 6, 잔기 27, 잔기 31, 잔기 47, 잔기 53, 잔기 54, 잔기 56, 잔기 66, 및 잔기 92로 이루어진 그룹으로부터 선택된 잔기 잔기에서 야생형 SIRP α D1 도메인에 관하여 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 포함하는, SIRP α D1 도메인을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP- α) D1 변이체, 또는 이의 단편을 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

[0066] 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 또한 본원에 개시되고, 여기서 Fc 도메인 변이체 이량체는 2개의 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 각각의 Fc 도메인 변이체는 (i) 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역; 또는 (iii) 돌연변이 S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 독립적으로 선택된다.

[0067] 신호 조절 단백질 α ("SIRP- α " 또는 "SIRP-알파")는 골수 세포의 막에서 널리 발현되는 Ig 슈퍼패밀리에 속하는 막관통 당단백질이다. SIRP α 는 신체의 많은 세포 유형에서 광범위하게 발현되는 단백질, CD47과 상호작용한다. SIRP α 와 CD47의 상호작용은 그렇지 않으면 면역계에 의해 인식될 수 있는 "자기" 세포의 삼켜짐을 방지한다. 종양 세포에 대한 높은 CD47 발현은 급성 골수성 백혈병 및 여러 고형 종양 암에서, 생존에 대한 음성 예후 인자로서 작용할 수 있는 것으로 관찰되었다.

[0068] 천연 SIRP α 는 3개의 고도로 상동성인 면역글로불린 (Ig)-유사 세포의 도메인-D1, D2, 및 D3을 포함한다. SIRP α D1 도메인 ("D1 도메인")은 SIRP α 의 막 원위, 세포의 도메인을 지칭하고 CD47에 대한 SIRP α 의 결합을 매개한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "SIRP α 폴리펩티드"는 CD47에 결합할 수 있는 임의의 SIRP α 폴리펩티드 또는 이의 단편을 지칭한다. 야생형 인간 SIRP α 의 적어도 10개의 변이체가 있다. 표 1은 10개의 자연 발생 야생형 인간 SIRP α D1 도메인 변이체 (서열 번호 1-10)의 D1 도메인의 아미노산 서열을 나타낸다. 일부 구현예에서, SIRP α 폴리펩티드는 SIRP α D1 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α 폴리펩티드는 서열 번호 1-10에 제공된 것들과 같은, 야생형 D1 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α 폴리펩티드는 야생형 인간 SIRP α 의 D2 또는 D3 도메인 (또는 D2 및 D3 도메인 모두) (표 3 참조)을 포함한다.

[0069]

표 1. 야생형 SIRPα D1 도메인의 서열

서열 번호	기술	아미노산 서열
1	야생형 D1 도메인 변이체 1	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFR GAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNI TPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
2	야생형 D1 도메인 변이체 2	EEELQVIQPKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRG AGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNIT PADAGTYVCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
3	야생형 D1 도메인 변이체 3	EEELQVIQPKSVSVAAGESAILLCTVTSLIPVGPIQWFRG AGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNIT PADAGTYVCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
4	야생형 D1 도메인 변이체 4	EEGLQVIQPKSVSVAAGESAILHCTATSLIPVGPIQWFRG AGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNIT PADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
5	야생형 D1 도메인 변이체 5	EEELQVIQPKFVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFR GAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNI TPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
6	야생형 D1 도메인 변이체 6	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFR GAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFPIRIGNI TPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
7	야생형 D1 도메인 변이체 7	EEELQVIQPKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRG AGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNIT PADAGTYVCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRGKPS
8	야생형 D1 도메인 변이체 8	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFR GAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNI TPADAGTYVCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
9	야생형 D1 도메인 변이체 9	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFR GAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRISNI TPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
10	야생형 D1 도메인 변이체 10	EEELQVIQPKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRG AGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNIT PADAGTYVCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
11	야생형 변-D1 도메인	EEX ₁ LQVIQPKX ₂ VX ₃ VAAGEX ₄ AX ₅ LX ₆ CTX ₇ TSLIPVGPIQ WFRGAGPX ₈ RELIYNQKEGHFPRVTTVSX ₉ X ₁₀ TKRX ₁₁ NMD FX ₁₂ IX ₁₃ IX ₁₄ NITPADAGTYVCVKFRKGX ₁₅ X ₁₆ DX ₁₇ EFKSG AGTELSVRX ₁₈ KPS
	서열 번호 11에 대한 아미노산 치환	X ₁ 은 E 또는 G이고; X ₂ 는 S 또는 F이고; X ₃ 는 L 또는 S이고; X ₄ 는 T 또는 S이고; X ₅ 는 T 또는 I이고; X ₆ 는 R, H, 또는 L이고; X ₇ 은 A 또는 V이고; X ₈ 은 G 또는 A이고; X ₉ 은 D 또는 E이고; X ₁₀ 은 L 또는 S이고; X ₁₁ 은 N 또는 E 또는 D이고; X ₁₂ 는 S 또는 P이고; X ₁₃ 은 R 또는 S이고; X ₁₄ 은 G 또는 S이고; X ₁₅ 은 P이거나 없고; X ₁₆ 은 D 또는 P이고; X ₁₇ 은 V 또는 T이고; 그리고 X ₁₈ 은 A 또는 G임

[0070]

[0071]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "SIRPα D1 도메인 변이체"는 야생형 SIRPα보다 CD47에 대해 더 높은 친화도를 갖는 SIRPα D1 도메인 또는 SIRPα 폴리펩티드의 CD47-결합 부분을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 SIRPα에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환, 결실, 또는 삽입 (또는 이의 조합)을 포함한다.

[0072]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 SIRPα D1 도메인 변이체는 SIRPα D1 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 1-10에 나타난 야생형 D1 도메인에 대해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 첨가, 또는 결실을 포함한다. 표 2는 각 SIRPα D1 도메인 변이체 (서열 번호 13-22)에서 예시적인 아미노산 치환을 나열한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 폴리펩티드 또는 SIRPα D1 도메인 변이체는 D1 도메인의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα 폴리펩티드 단편 또는 SIRPα D1 도메인 변이체 단편은 10개 미만 아미노산 길이, 약 10개 아미노산 길이, 약 20개 아미노산 길이, 약 30개 아미노산 길이, 약 40개 아미노산 길이, 약 50개 아미노산 길이, 약 60개 아미노산 길이, 약 70개 아미노산 길이, 약 80개 아미노산 길이, 약 90개 아미노산 길이, 약 100개 아미노산 길이, 또는 약 100개 이상의 아미노산 길이의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 단편은 CD47에 결합하는 능력을 보유한다.

[0073]

일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 야생형 인간 SIRPα D1 도메인보다 CD47에 대해 더 높은 결합 친화도로 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 자연 발생 D1 도메인의 친화도보다 적어도 1배 (예를 들어, 적어도 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 5배 또는 5배 초과) 친화도로 인간 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 자연 발생 D1 도메인의 친

화도보다 적어도 1배 (예를 들어, 적어도 10배, 100배, 1000배 또는 1000배 초과) 친화도로 인간 CD47에 결합한다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "최적화된 친화도" 또는 "최적화된 결합 친화도"는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는, 본원에 개시된 폴리펩티드와 CD47 사이의 결합 상호작용의 최적화된 강도를 지칭한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 암 세포 상의 CD47에 대해 주로 또는 더 높은 친화도로 결합하고 비-암 세포 상의 CD47에 실질적으로 결합하지 않거나 더 낮은 친화도로 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드와 CD47 사이의 결합 친화도는 상호작용이 최대 친화도로 결합하는 변이체와 비교하여 임상적으로 관련된 독성을 일으키지 않거나 독성을 감소시키도록 최적화된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 폴리펩티드와 CD47 사이에 최적화된 결합 친화도를 달성하기 위해, SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 최대 달성 가능한 것보다 CD47에 대해 더 낮은 결합 친화도를 갖도록 개발된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 SIRP α D1 도메인 변이체는 설치류, 비인간 영장류 (NHP), 및 인간 CD47과 교차 반응한다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역원성"은 외래 항원인 것처럼 숙주에서 면역 반응을 일으키는 단백질 (예를 들어, 치료 단백질)의 특성을 지칭한다. 단백질의 면역원성은 시험관 내 다양한 상이한 방식, 예를 들어 시험관 내 T-세포 증식 검정을 통해 분석될 수 있다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "최소 면역원성"은 아미노산 치환이 도입되기 전의 면역원성 (예를 들어, 변형되지 않은 단백질)보다 낮도록 (예를 들어, 적어도 10%, 25%, 50%, 또는 100% 더 낮게) 예를 들어, 아미노산 치환을 통해 변형된 단백질 (예를 들어, 치료 단백질)의 면역원성을 지칭한다. 일부 구현예에서, 단백질 (예를 들어, 치료 단백질)은 최소 면역원성을 갖도록 변형되고 그것이 외래 항원이더라도 숙주 면역 반응을 전혀 또는 거의 유발하지 않는다.

[0077] 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 최소 면역원성을 입증한다. 일부 구현예에서, 대상체에 투여된 본 개시내용의 SIRP α 폴리펩티드는 SIRP α D1 도메인 변이체의 친화도를 증가시키는 아미노산 변화를 제외하고, 대상체의 생물학적 샘플에서 SIRP α 폴리펩티드의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 폴리펩티드 변이체는 항-CD47 항체 또는 야생형 SIRP α 에 비해 부작용의 위험을 낮춘다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 폴리펩티드 변이체는 항-CD47 항체 또는 야생형 SIRP α 에 비해 빈혈의 위험을 낮춘다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 폴리펩티드 변이체는 설치류 또는 비인간 영장류 (NHP) 연구에서 급성 빈혈을 유발하지 않는다.

[0078] **표 2**는 각각의 D1 도메인 서열에 대한 SIRP α D1 도메인 변이체의 특정 아미노산 치환을 나열한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 **표 2**에 열거된 치환 중 하나 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 이상)을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 대해 최대 14개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 대해 최대 10개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 대해 최대 7개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인의 서열에 대해 적어도 90% (예를 들어, 적어도 92%, 95%, 97% 또는 97% 초과) 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0079] 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 둘 이상의 야생형 D1 도메인 또는 이의 변이체의 부분 (예를 들어 하나의 야생형 D1 도메인 또는 이의 변이체의 부분 및 다른 야생형 D1 도메인 또는 이의 변이체의 부분)를 포함하는 키메라 SIRP α D1 도메인 변이체이다. 일부 구현예에서, 키메라 SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인 또는 이의 변이체의 적어도 2개의 부분 (예를 들어, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 부분)을 포함하고, 여기서 각각의 부분은 상이한 야생형 D1 도메인으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키메라 SIRP α D1 도메인 변이체는 **표 2**에 열거된 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함한다.

[0080]

표 2. SIRP a D1 도메인 변이체의 아미노산 치환

서열 번호	기술	아미노산 서열
13	D1 도메인 v1	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSIX ₅ PVG PIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDV EX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 13 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
14	D1 도메인 v2	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSIX ₅ PVGP IQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYCYX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 14 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =V, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
15	D1 도메인 v3	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ LLCTX ₄ TSIX ₅ PVGPI QWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYCYX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 15 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =V, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
16	D1 도메인 v4	EEGX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSIX ₅ PVGP IQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDVE X ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 16 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
17	D1 도메인 v5	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKFVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSIX ₅ PVG PIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDV EX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 17 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
18	D1 도메인 v6	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSIX ₅ PVG PIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFPIRIGNITPADAGTYCYX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDV EX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 18 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V

[0081]

19	D1 도메인 v7	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TS LX ₅ PVGP IQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYYCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRGKPS
-	서열 번호 19에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =V, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
20	D1 도메인 v8	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TS LX ₅ PVG PIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYYCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTE X ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 20에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
21	D1 도메인 v9	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TS LX ₅ PVG PIQWFRGAGPRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRISNITPADAGTYYCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDV EX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 21에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
22	D1 도메인 v10	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TS LX ₅ PVGP IQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYYCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 22에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =V, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =V, I; X ₁₃ =F, L, V; X ₁₄ =F, V
23	범 D1 도메인	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKX ₃ VX ₅ VAAGEX ₆ X ₇ X ₈ LX ₉ CTX ₁₀ TS LX ₁₁ PVGP IQWFRGAGPX ₁₂ RX ₁₃ LIYNQX ₁₄ X ₁₅ GX ₁₆ FPRVTT VSX ₁₇ TX ₁₈ TX ₁₉ RX ₂₀ NMDFX ₂₁ IX ₂₂ IX ₂₃ NITPADAGTYYCX ₁₂ KX ₂₅ RKGSPDX ₂₆ X ₂₇ EX ₂₈ KSGAGTELSVRX ₂₉ KPS
-	서열 번호 23에 대한 아미노산 치환	X ₁ =E, G; X ₂ =L, I, V; X ₃ =V, L, I; X ₄ =S, F; X ₅ =L, S; X ₆ =S, T; X ₇ =A, V; X ₈ =I, T; X ₉ =H, R; X ₁₀ =A, V, I, L; X ₁₁ =I, T, S, F; X ₁₂ =A, G; X ₁₃ =E, V, L; X ₁₄ =K, R; X ₁₅ =E, Q; X ₁₆ =H, P, R; X ₁₇ =D, E; X ₁₈ =S, L, T, G; X ₁₉ =K, R; X ₂₀ =E, D; X ₂₁ =S, P; X ₂₂ =S, R; X ₂₃ =S, G; X ₂₄ =V, I; X ₂₅ =F, L, V; X ₂₆ =D 또는 없고; X ₂₇ =T, V; X ₂₈ =F, V; 그리고 X ₂₉ =A, G

[0082]

[0083]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0084]

EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX₁₂
KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 13), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃
는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이
고; X₈는 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이
고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1의 서열을 포함하
는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0085]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0086]

EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX₁₂
KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 16), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃
는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이
고; X₈는 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이
고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 4의 서열을 포함하
는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0087]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

- [0088] EEEX₁QX₂IQPDKFVLVAAGETX₃TLRCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGNITPADAGTYXCX₁₂KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 17), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 5의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0089] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:
- [0090] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFPIRIGNITPADAGTYXCX₁₂KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 18), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 6의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0091] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:
- [0092] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRISNITPADAGTYXCX₁₂KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 21), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 9의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0093] 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 폴리펩티드는 서열 번호 13, 16-18, 및 21 중 어느 하나의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 V, L, 또는, I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 A, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₉은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₀은 L, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₁은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₂는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₃은 F, L, V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₄은 F 또는 V이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 비해 6개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0094] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D로 CD47에 결합한다.

- [0095] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:
- [0096] EEEX₁QX₂IQPKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITPADAGTYXCX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 14), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 V, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 S, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 2의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0097] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:
- [0098] EEEX₁QX₂IQPKSVSVAAGESX₃ILLCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITPADAGTYXCX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 15), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 V, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 S, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 3의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0099] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:
- [0100] EEEX₁QX₂IQPKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITPADAGTYXCX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRGKPS (서열 번호 19), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 V, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 S, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 7의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0101] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:
- [0102] EEEX₁QX₂IQPKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITPADAGTYXCX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 22), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 V, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 S, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 10의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0103] 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 폴리펩티드는 서열 번호 14, 15, 19, 및 22 중 어느 하나의 서열을 포함하고, 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 V, L, 또는, I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 V, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₉은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₀은 S, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₁은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₂는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₃은 F, L, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₄은 F 또는 V이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 포함하는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 6개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0104] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메

인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0105] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0106] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITPADAGTYXCX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRKPS (서열 번호 20), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 S, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 V 또는 I이고; X₁₃은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₄은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0107] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 20의 서열을 포함하고, 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 V, L, 또는, I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 A, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₉은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₀은 S, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₁은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₂는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₃은 F, L, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₄은 F 또는 V이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 6개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0108] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0109] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0110] EEX₁X₂QX₃IQPDKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉CTX₁₀TSX₁₁PVGPIQWFRGAGPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀NMDFX₂₁IX₂₂IX₂₃NITPADAGTYXCX₂₄KX₂₅RKGSPDX₂₆X₂₇EX₂₈KSGAGTELSVRX₂₉KPS (서열 번호 23), 여기서 X₁은 E 또는 G이고; X₂는 L, I, 또는 V이고; X₃는 V, L, 또는, I이고; X₄는 S 또는 F이고; X₅는 L 또는 S이고; X₆는 S 또는 T이고; X₇은 A 또는 V이고; X₈은 I 또는 T이고; X₉은 H 또는 R이고; X₁₀은 A, V, I, 또는 L이고; X₁₁은 I, T, S, 또는 F이고; X₁₂는 A 또는 G이고; X₁₃는 E, V, 또는 L이고; X₁₄은 K 또는 R이고; X₁₅은 E 또는 Q이고; X₁₆은 H, P, 또는 R이고; X₁₇은 D

또는 E이고; X_{18} 은 S, L, T, 또는 G; X_{19} 은 K 또는 R이고; X_{20} 은 E 또는 D이고; X_{21} 은 S 또는 P이고; X_{22} 은 S 또는 R이고; X_{23} 은 S 또는 G이고; X_{24} 은 V 또는 I이고; X_{25} 은 F, L, V이고; X_{26} 은 D이거나 없고; X_{27} 은 T 또는 V이고; X_{28} 은 F 또는 V이고; 그리고 X_{29} 은 A 또는 G이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0111]

본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2 는 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3 는 V, L, 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4 는 S 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5 는 L 또는 S이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6 는 S 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8 은 I 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9 은 H 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{10} 은 A, V, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{11} 은 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{12} 는 A 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{13} 은 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{14} 은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{15} 은 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{16} 은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{17} 은 D 또는 E이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{18} 은 S, L, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{19} 은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{20} 은 E 또는 D이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{21} 은 S 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{22} 은 S 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{23} 은 S 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{24} 은 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{25} 은 F, L, V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{26} 은 D이거나 없다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{27} 은 T 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{28} 은 F 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{29} 은 A 또는 G이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 6개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0112]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0113]

일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 **표 3**에 나타낸 바와 같이 야생형 인간 SIRP α 의 서열 번호 24의 서열을 갖는 D2 도메인, 서열 번호 25의 서열을 갖는 D3 도메인, 또는 서열 번호 24의 서열을 갖는 D2 도메인 및 서열 번호 25의 서열을 갖는 D3 도메인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 D2 도메인의 단편 또는 변이체 또는 D3 도메인의 단편 또는 변이체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 D2 도메인의 단편 또는 변이체 및 D3 도메인의 단편 또는 변이체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 링커를 거쳐 D2 또는 D3 도메인에 연결된다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 링커를 거쳐 D2 및 D3 도메인에 연결된다.

표 3. SIRP α D2 및 D3 도메인의 아미노산 서열

서열 번호	기술	아미노산 서열
24	SIRPα D2 도메인	APVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSRDLTKWFKNGNE LSDFQTNVDPVGESVSYSHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAH VTLQGDPLRGATANLSETIR
25	SIRPα D3 도메인	VPPTLEVTTQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENG NVSRTETASTVTENKDGTYNWMWLLVNVSAHRDDVKLT CQVEHDGQPAVSKSHDLKVS

일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 폴리펩티드의 약동학적 특성을 개선하기 위해, 예를 들어, 혈청 반감기를 증가시키기 위해 Fc 도메인 변이체에 부착된다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 이량체화할 수 없는 Fc 도메인 변이체에 부착된다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 본원에 기술된 폴리펩티드의 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 표 4에 나타난 서열 번호 26-36 중 어느 하나의 서열도 포함하지 않는다.

표 4.

서열 번호	아미노산 서열
26	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRE GHFPRVTTVSETTRRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKFRKGSPDTEVKSG AGTELSVRAKPS
27	EEEVQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGHPFRVTTVSEGTRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
28	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESVILHCTITSLTPVGPIQWFRGAGPARLLIYNQRE GPFPRVTTVSETTRRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKLRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
29	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSEGTRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKLRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
30	EEELQIIQPDKSVSVAAGESVILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GRFPRVTTVSEGTRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKVRKGSPDTEVKSG AGTELSVRAKPS
31	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESIILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRE GRFPRVTTVSEGTRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKLRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
32	EEEVQLIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR EGFPRVTTVSEGTRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKFRKGSPDTEVKSG AGTELSVRAKPS
33	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYCKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
34	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARLLIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
35	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQKQ GPFPRVTTISETTRRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
36	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLTPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSEGTRENMDFSISISNITPADAGTYCYCKFRKGSPDTEVKSGA GTELSVRAKPS

일부 구현예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드 및 폴리펩티드 작제물은 결합 검정, 예를 들어 면역 검정을 위해 시험관 내에서 이용된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드 및 폴리펩티드 작제물은 액상으로 이용되거나 고상 담체에 결합된다. 일부 구현예에서, 면역검정에 사용되는 폴리펩티드는 다양한 방식으로 검출 가능하게 표지된다.

일부 구현예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드 및 폴리펩티드 작제물은 다양한 담체에 결합되고 특정 항원 발현 세포의 존재를 검출하기 위해 사용된다. 담체의 예는 유리, 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 텍스트란, 나일론, 아밀라아제, 천연 및 변형 셀룰로오스, 폴리아크릴아미드, 아가로스, 및 자철석을 포함한다. 담체의 성질은 용해성 또는 불용성일 수 있다.

다양한 상이한 표지 및 표지 방법이 알려져 있다. 표지의 예는 효소, 방사성 동위원소, 형광 화합물, 콜로이드 금속, 화학발광 화합물, 및 생물발광 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 폴리펩티드에 표지를 결합하기 위한 다양한 기술이 이용 가능하다.

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 저분자량 합텐에 커플링된다. 그런 다음 이러한 합텐은 두 번째 반응을 통해 특이적으로 검출된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 합텐 비오틴은 아비딘과 함께 사용되거나 합텐 디니트로페놀,

피리독살, 또는 플루오레세인은 특정 항-합텐 항체 (예를 들어, 각각, 항-디니트로페놀 항체, 항-피리독살 항체, 및 항- 플루오레세인 항체)로 검출된다.

[0123] **변경된 글리코실화 패턴을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체**

[0124] 일부 구현예에서, 야생형 SIRP α D1 도메인에 비해 잔기 80에서 아미노산 돌연변이; 및 잔기 6, 잔기 27, 잔기 31, 잔기 47, 잔기 53, 잔기 54, 잔기 56, 잔기 66, 및 잔기 92로 이루어진 그룹으로부터 선택된 잔기에서 야생형 SIRP α D1 도메인에 비해 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 갖는, SIRP α D1 도메인, 또는 이의 단편을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP- α) D1 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

[0125] 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 또한 본원에 개시되고, 여기서 Fc 도메인 변이체 이량체는 2개의 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 각각의 Fc 도메인 변이체는 (i) 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역; 또는 (iii) 돌연변이 S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 독립적으로 선택된다.

[0126] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 중 폴리펩티드는 글리코실화가 감소되거나 최소인 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 10개의 야생형 인간 SIRP α 단백질 각각의 D1 도메인 (표 1의 서열 번호 1-10)은 서열 N80ITP의 아미노산 N80에서 단일 잠재적 N-연결된 글리코실화 부위를 함유한다. 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 SIRP α D1 도메인의 발현은 16 kDa의 메이저 밴드 (글리코실화되지 않음) 및 엔도 Hf에 의해 제거된 고분자량의 마이너 밴드를 생성한다. 엔도 Hf는 엔도글리코시다제 H와 말토스 결합 단백질의 재조합 단백질 융합이다. 엔도 Hf는 고만노오스의 키토비오스 코어와 N-연결된 당단백질의 일부 하이브리드 올리고당을 절단한다. 이는 아미노산 위치 83의 프롤린이 글리코실화 효율을 감소시켜, 글리코실화 정도가 다르기 때문에 이질성을 갖는 단백질을 유도할 수 있음을 의미한다. 약물 개발의 경우, 이질성으로 인해 프로세스 개발에 문제가 발생할 수 있다. 따라서, SIRP α D1 도메인 변이체의 균질한, 비글리코실화 형태의 생성 가능성을 조사하기 위해, 일부 구현예에서, SIRP α D1 변이체의 아미노산 N80은 Ala로 돌연변이된다. 일부 구현예에서, 비글리코실화, SIRP α D1 도메인 변이체를 제조하기 위해, SIRP α D1 도메인 변이체의 아미노산 N80은 임의의 자연 및 비자연 발생 아미노산, 예를 들어, N80A 및 N80Q를 포함하는, 임의의 아미노산으로 대체된다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 N80A 돌연변이 및 적어도 하나의 추가 돌연변이 (예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 추가 돌연변이 이상)를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가 돌연변이는 CD47 결합 부위에 있다. 일부 구현예에서, 추가 돌연변이는 D1 도메인의 소수성 코어에 있다.

[0127] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 중 폴리펩티드는 야생형 SIRP α D1 도메인에 비해 증가된 글리코실화를 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 최종 생성물의 균질성을 증가시키는 또 다른 옵션은 아미노산 N80에서 글리코실화의 효율을 향상시키고 야생형에 비해 글리코실화가 증가된 SIRP α D1 도메인 변이체를 생성하는 것이다. 일부 구현예에서, 서열 NITP83의 아미노산 P83은 아미노산 N80에서 글리코실화 정도에 영향을 미친다. 일부 구현예에서, P83을 임의의 아미노산으로 변경하는 것은 N80에서 글리코실화 효율을 증가시킨다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체에서 아미노산 P83은 자연 및 비자연 발생 아미노산, 예를 들어, P83V, P83A, P83I, 및 P83L을 포함하는 임의의 아미노산으로 대체된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드는 예를 들어 세포주의 유전자 조작 (예를 들어, 유전자 조작된 효모 또는 포유동물 숙주) 또는 키프넨신의 첨가 또는 원핵생물 (대장균 등)과 같은 자연적으로 글리코실화되지 않는 숙주를 사용하는 것과 같은 세포 배양 조건의 변경으로 이러한 세포에 의해 발현되는 단백질을 글리코실화하지 않도록 최적화된 세포에서 발현된다.

[0128] **표 5**는 각각의 D1 도메인 변이체 서열에 대한 SIRP α D1 도메인 변이체에서 특정 아미노산 치환을 나열한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 **표 5**에 열거된 치환 중 하나 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개 이상)을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 글리코실화되지 않거나 최소한으로 글리코실화된다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 완전히 글리코실화되거나 거의 완전히 글리코실화된다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 비해 최대 14개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 비해 최대 10개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 비해 최대 7개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인의 서열에 대해 적어도 90% (예를 들어, 적어도 92%, 95%, 97% 또는 97% 초과) 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0129] 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 키메라 SIRP α D1 도메인 변이체는 둘 이상의 야생형 D1 도메인 또는 이의 변이체의 부분 (예를 들어, 하나의 야생형 D1 도메인 또는 이의 변이체의 부분 및 다른 야생형 D1 도

메인 또는 이의 변이체의 부분)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 SIRP α D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인 또는 이의 변이체의 적어도 2개의 부분 (예를 들어, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 부분)을 포함하고, 여기서 각각의 부분은 상이한 야생형 D1 도메인으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키메라 SIRP α D1 도메인 변이체는 표 5에 열거된 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함한다.

표 5. SIRP α D1 도메인 변이체의 아미노산 치환

서열 번호	기술	아미노산 서열
37	D1 도메인 v1	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSX ₅ PVG PIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPD DVE ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 37에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
38	D1 도메인 v2	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ LLHCTX ₄ TSX ₅ PVGP IQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISIX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDT EX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 38에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =V, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
39	D1 도메인 v3	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ LLHCTX ₄ TSX ₅ PVGP IQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISIX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDT EX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 39에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =V, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
40	D1 도메인 v4	EEGX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ LLHCTX ₄ TSX ₅ PVGP IQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDD VEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 40에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
41	D1 도메인 v5	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKFVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSX ₅ PVG PIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPD DVE ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS

-	서열 번호 41 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
42	D1 도메인 v6	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSXL ₅ PVG PIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX 11RNNMDFPIRIGX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPD DVEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 42 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
43	D1 도메인 v7	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ LLHCTX ₄ TSXL ₅ PVGP IQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISIX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDT EX ₁₆ KSGAGTELSVRGKPS
-	서열 번호 43 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =V, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
44	D1 도메인 v8	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSXL ₅ PVG PIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX 11RENMDFSISIX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPD TEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 44 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
45	D1 도메인 v9	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSXL ₅ PVG PIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX 11RNNMDFSIRISX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPD DVEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 45 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =A, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =L, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V

[0132]

46	D1 도메인 v10	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGP IQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISIX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPT EX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 46 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =L, I, V; X ₂ =V, L, I; X ₃ =A, V; X ₄ =V, I, L; X ₅ =I, T, S, F; X ₆ =E, V, L; X ₇ =K, R; X ₈ =E, Q; X ₉ =H, P, R; X ₁₀ =S, T, G; X ₁₁ =K, R; X ₁₂ =N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₃ =P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X ₁₄ =V, I; X ₁₅ =F, L, V; X ₁₆ =F, V
47	범 D1 도메인	EEEX ₁ X ₂ QX ₃ IQPDKX ₄ VX ₅ VAAGEX ₆ X ₇ X ₈ LX ₉ CTX ₁₀ TSLX ₁₁ PVGPIQWFRGAGPX ₁₂ RX ₁₃ LIYNQX ₁₄ X ₁₅ GX ₁₆ FPRVTT VSX ₁₇ X ₁₈ TX ₁₉ RX ₂₀ NMDFX ₂₁ IX ₂₂ IX ₂₃ X ₂₄ ITX ₂₅ ADAGTY CX ₂₆ KX ₂₇ RKGSPTX ₂₈ X ₂₉ EX ₃₀ KSGAGTELSVRX ₃₁ KPS
-	서열 번호 47 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =E, G; X ₂ =L, I, V; X ₃ =V, L, I; X ₄ =S, F; X ₅ =L, S; X ₆ =S, T; X ₇ =A, V; X ₈ =I, T; X ₉ =H, R, L; X ₁₀ =A, V, I, L; X ₁₁ =I, T, S, F; X ₁₂ =A, G; X ₁₃ =E, V, L; X ₁₄ =K, R; X ₁₅ =E, Q; X ₁₆ =H, P, R; X ₁₇ =D, E; X ₁₈ =S, L, T, G; X ₁₉ =K, R; X ₂₀ =E, N; X ₂₁ =S, P; X ₂₂ =S, R; X ₂₃ =S, G; X ₂₄ =임의의 아미노산; X ₂₅ =임의의 아미노산; X ₂₆ =V, I; X ₂₇ =F, L, V; X ₂₈ =D 또는 없고; X ₂₉ =T, V; X ₃₀ =F, V; 및 X ₃₁ =A, G
48	범 D1 도메인	EEELQX ₁ IQPDKSVX ₂ VAAGEX ₃ AX ₄ LX ₅ CTX ₆ TSLX ₇ PV GPIQWFRGAGPX ₈ RX ₉ LIYNQX ₁₀ X ₁₁ GX ₁₂ FPRVTTVSX ₁₃ X ₁₄ TKRX ₁₅ NMDFSIX ₁₆ IX ₁₇ X ₁₈ ITPADAGTYCYX ₁₉ KPRK GX ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ DX ₂₃ EFKSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 48 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =V, I; X ₂ =L, S; X ₃ =T, S; X ₄ =T, I; X ₅ =R, H; X ₆ =A, V, I; X ₇ =I, R, Y, K, F; X ₈ =G, A; X ₉ =E, V; X ₁₀ =K, R; X ₁₁ =E, D, Q; X ₁₂ =H, P; X ₁₃ =D, E; X ₁₄ =S, L, T; X ₁₅ = N, E; X ₁₆ =R, S; X ₁₇ =G, S; X ₁₈ =N, A; X ₁₉ =V, I; X ₂₀ = S, I, M; X ₂₁ =P 또는 없고; X ₂₂ =D, P; 및 X ₂₃ =V, T
49	범 D1 도메인	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TSLX ₃ PVGPI QWFRGAGPGRX ₄ LIYNQX ₅ X ₆ GX ₇ FPRVTTVSDX ₈ TKR NNMDFSIRIGX ₉ ITPADAGTYCYX ₁₀ KFRKGSPTDVEFK SGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 49 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =V, I, L; X ₂ =A, I, V, L; X ₃ =I, F, S, T; X ₄ =E, V, L; X ₅ =K, R; X ₆ =E, Q; X ₇ =H, P, R; X ₈ =L, T, S, G; X ₉ =A; 및 X ₁₀ =V, I
50	범 D1 도메인	EEELQX ₁ IQPDKSVSVAAGESAILHCTX ₂ TSLX ₃ PVGPI QWFRGAGPARX ₄ LIYNQX ₅ X ₆ GX ₇ FPRVTTVSEX ₈ TKRE NMDFSISIX ₉ ITPADAGTYCYX ₁₀ KFRKGSPTDEFKSG AGTELSVRAKPS
-	서열 번호 50 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =V, I; X ₂ =V, I; X ₃ =I, F; X ₄ =E, V; X ₅ =K, R; X ₆ =E, Q; X ₇ =H, P; X ₈ =S, T; X ₉ =N, A; 및 X ₁₀ =V, I
51	범 D1 도메인	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TSLX ₃ PVGPI QWFRGAGPGRX ₄ LIYNQX ₅ EGX ₆ FPRVTTVSDX ₇ TKRN NMDFSIRIGX ₈ ITPADAGTYCYX ₉ KFRKGSPTDVEFKS GAGTELSVRAKPS

[0133]

-	서열 번호 51 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =V, I; X ₂ =A, I; X ₃ =I, F; X ₄ =E, V; X ₅ =K, R; X ₆ =H, P; X ₇ =L, T; X ₈ =N, A; 및 X ₉ =V, I
52	범 D1 도메인	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TS LX ₃ PVGPI QWFRGAGPGRELIYNQX ₄ EGX ₅ FPRVTTVSDX ₆ TKRNN MDFSIRIGX ₇ ITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPS
-	서열 번호 52 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =V, L, I; X ₂ =A, I, L; X ₃ =I, T, S, F; X ₄ =K, R; X ₅ =H, P, R; X ₆ =L, T, G; 및 X ₇ =N, A
212	범 D1 도메인	EEELQX ₁ IQPDKSVSVAAGESAILHCTX ₂ TS LX ₃ PVGPI QWFRGAGPARELIYNQX ₄ EGX ₅ FPRVTTVSEX ₆ TKREN MDFSISISX ₇ ITPADAGTYCYVKFRKGSPDTEFKSGAG TELSVRAKPS
-	서열 번호 212 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =V, L, I; X ₂ =V, I, L; X ₃ =I, T, S, F; X ₄ =K, R; X ₅ =H, P, R; X ₆ =S, T, G; 및 X ₇ =N, A
218	범 D1 도메인	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TS LX ₃ PVGPI QWFRGAGPGRX ₄ LIYNQX ₅ X ₆ GX ₇ FPRVTTVSDX ₈ TKR NNMDFSIRIGX ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ ADAGTYCYX ₁₃ KFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 218 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =V, L, 또는 I; X ₂ =A, V, L, 또는 I; X ₃ =I, S, T, 또는 F; X ₄ =E, L, 또는 V; X ₅ =K 또는 R; X ₆ =E 또는 Q; X ₇ =H, R 또는 P; X ₈ =S, G, L 또는 T, X ₉ =임의의 아미노산; X ₁₀ =임의의 아미노산; X ₁₁ =임의의 아미노산; X ₁₂ =임의의 아미노산; 및 X ₁₃ =V 또는 I
219	범 D1 도메인	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TS LX ₃ PVGPI QWFRGAGPGRX ₄ LIYNQX ₅ X ₆ GX ₇ FPRVTTVSDX ₈ TKR NNMDFSIRIGX ₉ ITX ₁₀ ADAGTYCYX ₁₁ KFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 219 에 대한 아미노산 치환	X ₁ =V, L 또는 I; X ₂ =A, V, L, 또는 I; X ₃ =I, S, T 또는 F; X ₄ =E, L, 또는 V; X ₅ =K 또는 R; X ₆ =E 또는 Q; X ₇ =H, R 또는 P; X ₈ =S, G, L, 또는 T; X ₉ =N; X ₁₀ = P 이외 임의의 아미노산; 및 X ₁₁ =V 또는 I

[0134]

[0135] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0136]

EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂ITX₁₃ADAGTYCY
X₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 37), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고;
X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R
이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 N, A, C,
D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M,
N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₄은 V 또는 I이고; X₁₅은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₆은 F 또는 V이고;
그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산
치환을 포함한다.

[0137]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0138]

EEGX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TS LX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂ITX₁₃ADAGTYCY
X₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 40), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고;
X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R
이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 N, A, C,
D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M,
N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₄은 V 또는 I이고; X₁₅은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₆은 F 또는 V이고;
그리고 여기서 변이체는 서열 번호 4의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산
치환을 포함한다.

[0139]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

- [0140] EEEX₁QX₂IQPDKFLVLAAGETX₃TLRCTX₄TSX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂ITX₁₃ADAGTYYC X₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 41), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R 이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₄은 V 또는 I이고; X₁₅은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₆은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 5의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0141] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:
- [0142] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFPIRIGX₁₂ITX₁₃ADAGTYYC X₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 42), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R 이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₄은 V 또는 I이고; X₁₅은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₆은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 6의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0143] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:
- [0144] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRISX₁₂ITX₁₃ADAGTYYC X₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 45), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 A, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R 이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 L, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₄은 V 또는 I이고; X₁₅은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₆은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 9의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0145] 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 폴리펩티드는 서열 번호 37, 40-42, 및 45 중 어느 하나의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 V, L, 또는, I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 A, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₉은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₀은 L, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₁은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₂는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₄은 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₅은 F, L, V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₁₆은 F 또는 V이다.
- [0146] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 폴리펩티드는 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 폴리펩티드는 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산

치환을 포함한다.

[0147] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 도메인 서열 번호 1, 4-6, 및 9 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0148] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0149] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂ITX₁₃ADAGTYYC X₁₄KX₁₅RKGSPDTEX₁₆KSGAGTELSVRAPKS (서열 번호 38), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 V, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 S, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₄은 V 또는 I이고; X₁₅은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₆은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0151] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILLCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂ITX₁₃ADAGTYYC X₁₄KX₁₅RKGSPDTEX₁₆KSGAGTELSVRAPKS (서열 번호 39), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 V, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 S, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₄은 V 또는 I이고; X₁₅은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₆은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 3의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0152] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0153] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂ITX₁₃ADAGTYYC X₁₄KX₁₅RKGSPDTEX₁₆KSGAGTELSVRGKPS (서열 번호 43), 여기서 X₁은 L, I, 또는 V이고; X₂는 V, L, 또는, I이고; X₃는 A 또는 V이고; X₄는 V, I, 또는 L이고; X₅는 I, T, S, 또는 F이고; X₆는 E, V, 또는 L이고; X₇은 K 또는 R이고; X₈은 E 또는 Q이고; X₉은 H, P, 또는 R이고; X₁₀은 S, T, 또는 G이고; X₁₁은 K 또는 R이고; X₁₂는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₃은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X₁₄은 V 또는 I이고; X₁₅은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X₁₆은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 7의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0154] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0155] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂ITX₁₃ADAGTYYC

$X_{14}KX_{15}RKGSPDTEX_{16}KSGAGTELSVRAKPS$ (서열 번호 46), 여기서 X_1 은 L, I, 또는 V이고; X_2 는 V, L, 또는, I이고; X_3 는 A 또는 V이고; X_4 는 V, I, 또는 L이고; X_5 는 I, T, S, 또는 F이고; X_6 는 E, V, 또는 L이고; X_7 은 K 또는 R이고; X_8 은 E 또는 Q이고; X_9 은 H, P, 또는 R이고; X_{10} 은 S, T, 또는 G이고; X_{11} 은 K 또는 R이고; X_{12} 는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X_{13} 은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X_{14} 은 V 또는 I이고; X_{15} 은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X_{16} 은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 10의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0156] 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현에 중 임의의 것에서, 폴리펩티드는 서열 번호 38, 39, 43, 및 46 중 어느 하나의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 X_1 은 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_2 는 V, L, 또는, I이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_3 는 A 또는 V이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_4 는 V, I, 또는 L이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_5 는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_6 는 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_7 은 K 또는 R이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_8 은 E 또는 Q이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_9 은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_{10} 은 S, T, 또는 G이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_{11} 은 K 또는 R이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_{12} 는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_{13} 은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_{14} 은 V 또는 I이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_{15} 은 F, L, 또는 V이다. 전술한 구현에 중 임의의 것에서, X_{16} 은 F 또는 V이다.

[0157] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다.

[0158] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2, 3, 7, 및 10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0159] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0160] $EEEX_1QX_2IQPKSVLVAAGETX_3TLRCTX_4TSLX_5PVGPIQWFRGAGPARX_6LIYNQX_7X_8GX_9FPRVTTVSEX_{10}TX_{11}RENMDFSISISX_{12}ITX_{13}ADAGTYYC$
 $X_{14}KX_{15}RKGSPDTEX_{16}KSGAGTELSVRAKPS$ (서열 번호 44), 여기서 X_1 은 L, I, 또는 V이고; X_2 는 V, L, 또는, I이고; X_3 는 A 또는 V이고; X_4 는 A, I, 또는 L이고; X_5 는 I, T, S, 또는 F이고; X_6 는 E, V, 또는 L이고; X_7 은 K 또는 R이고; X_8 은 E 또는 Q이고; X_9 은 H, P, 또는 R이고; X_{10} 은 S, T, 또는 G이고; X_{11} 은 K 또는 R이고; X_{12} 는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X_{13} 은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이고; X_{14} 은 V 또는 I이고; X_{15} 은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X_{16} 은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

- [0161] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 44의 서열을 포함하고, 여기서 X_1 은 L, I, 또는 V이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2 는 V, L, 또는, I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3 는 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4 는 A, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5 는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6 는 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8 은 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9 은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{10} 은 S, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{11} 은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{12} 는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{13} 은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{14} 은 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{15} 은 F, L, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{16} 은 F 또는 V이다.
- [0162] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다.
- [0163] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 8의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.
- [0164] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:
- [0165] EEX₁X₂QX₃IQPKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉CTX₁₀TSLX₁₁PVGPIQWFRGAGPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀NMDFX₂₁IX₂₂IX₂₃X₂₄ITX₂₅ADAGTYCYX₂₆KX₂₇RKGSXPX₂₈X₂₉EX₃₀KSGAGTELSVRX₃₁KPS (서열 번호 47), 여기서 X_1 은 E 또는 G이고; X_2 는 L, I, 또는 V이고; X_3 는 V, L, 또는, I이고; X_4 는 S 또는 F이고; X_5 는 L 또는 S이고; X_6 는 S 또는 T이고; X_7 은 A 또는 V이고; X_8 은 I 또는 T이고; X_9 은 H, R, 또는 L이고; X_{10} 은 A, V, I, 또는 L이고; X_{11} 은 I, T, S, 또는 F이고; X_{12} 는 A 또는 G이고; X_{13} 은 E, V, 또는 L이고; X_{14} 은 K 또는 R이고; X_{15} 은 E 또는 Q이고; X_{16} 은 H, P, 또는 R이고; X_{17} 은 D 또는 E이고; X_{18} 은 S, L, T, 또는 G이고; X_{19} 은 K 또는 R이고; X_{20} 는 E 또는 N이고; X_{21} 은 S 또는 P이고; X_{22} 는 S 또는 R이고; X_{23} 는 S 또는 G이고; X_{24} 는 임의의 아미노산이고; X_{25} 는 임의의 아미노산이고; X_{26} 는 V 또는 I이고; X_{27} 은 F, L, V이고; X_{28} 은 D이거나 없고; X_{29} 은 T 또는 V이고; X_{30} 는 F 또는 V이고; 그리고 X_{31} 은 A 또는 G이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0166] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 47의 서열을 포함하고, 여기서 X_1 은 E 또는 G이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2 는 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3 는 V, L, 또는, I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4 는 S 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5 는 L 또는 S이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6 는 S 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8 은 I 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9 은 H 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{10} 은 A, V, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{11} 은 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{12} 는 A 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것

에서, X_{13} 은 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{14} 은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{15} 은 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{16} 은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{17} 은 D 또는 E이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{18} 은 S, L, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{19} 은 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{20} 은 E 또는 N이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{21} 은 S 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{22} 은 S 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{23} 은 S 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{24} 은 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{25} 은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{26} 은 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{27} 은 F, L, V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{28} 은 D이거나 없다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{29} 은 T 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{30} 은 F 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{31} 은 A 또는 G이다.

[0167] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0168] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1-10 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0169] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0170] EEELQX₁IQPKSVX₂VAAGEX₃AX₄LX₅CTX₆TSLX₇PVGPIQWFRGAGPX₈RX₉LIYNQX₁₀X₁₁GX₁₂FPRVTVSX₁₃X₁₄TKRX₁₅NMDFSIX₁₆IX₁₇X₁₈ITPADAGTYXCX₁₉KFRKGX₂₀X₂₁X₂₂DX₂₃EFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 48), 여기서 X_1 은 V 또는 I이고; X_2 는 L 또는 S이고; X_3 는 T 또는 S이고; X_4 는 T 또는 I이고; X_5 는 R 또는 H이고; X_6 는 A, V, 또는 I이고; X_7 은 I, R, Y, K 또는 F이고; X_8 은 G 또는 A; X_9 은 E 또는 V이고; X_{10} 은 K 또는 R이고; X_{11} 은 E, D 또는 Q이고; X_{12} 는 H 또는 P이고; X_{13} 은 D 또는 E이고; X_{14} 은 S, L 또는 T이고; X_{15} 은 N 또는 E이고; X_{16} 은 R 또는 S이고; X_{17} 은 G 또는 S이고; X_{18} 은 N 또는 A이고; X_{19} 은 V 또는 I이고; X_{20} 는 S, I 또는 M이고; X_{21} 은 P이거나 없고; X_{22} 는 D 또는 P이고; 그리고 X_{23} 는 V 또는 T, 또는 이의 단편이다.

[0171] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0172] EEELQX₁IQPKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTVSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉ITPADAGTYXCX₁₀KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 49), 여기서 X_1 은 V, L, 또는 I이고; X_2 는 A, I, V, 또는 L이고; X_3 는 I, F, S, 또는 T이고; X_4 는 E, V, 또는 L이고; X_5 는 K 또는 R이고; X_6 는 E 또는 Q이고; X_7 은 H, P, 또는 R이고; X_8 은 L, T, S, 또는 G이고; X_9 은 A이고; 그리고 X_{10} 은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0173] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 49의 서열을 포함하고, 여기서 X_1 은 V, L 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2 는 A, I, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의

것에서, X_3 는 I, F, S, 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4 는 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5 는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6 는 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8 은 L, T, S 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9 은 A이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{10} 은 V 또는 I이다.

[0174] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 49에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성)을 포함하는 SIRP α D1 도메인을 포함하고, 여기서 각각의 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$, 및 X_{10} 은 야생형 아미노산이 아니다.

[0175] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 갖는다.

[0176] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0177] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0178] EEELQX₁IQPDKSVSVAAGESAILHCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPARX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSEX₈TKRENMDFSISISX₉ITPADAGTYXCX₁₀KFR KGSPDTEFKSGAGTELSVRKPS, (서열 번호 50), 여기서 X_1 은 V 또는 I이고; X_2 는 V 또는 I이고; X_3 는 I 또는 F이고; X_4 는 E 또는 V이고; X_5 는 K 또는 R이고; X_6 는 E 또는 Q이고; X_7 은 H 또는 P이고; X_8 은 S 또는 T이고; X_9 은 N 또는 A이고; 그리고 X_{10} 은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0179] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 50의 서열을 포함하고, 여기서 X_1 은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2 는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3 는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4 는 E 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5 는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6 는 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8 은 S 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9 은 N 또는 A이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{10} 은 V 또는 I이다.

[0180] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 50에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성)을 포함하는 SIRP α D1 도메인을 포함하고, 여기서 각각의 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$, 및 X_{10} 은 야생형 아미노산이 아니다.

[0181] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0182] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도

10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0183] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0184] EEELQX₁IQPKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅EGX₆FPRVTTVSDX₇TKRNNMDFSIRIGX₈ITPADAGTYXCX₉KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRKPS (서열 번호 221), 여기서 X₁은 V 또는 I이고; X₂는 A 또는 I이고; X₃는 I 또는 F이고; X₄는 E 또는 V이고; X₅는 K 또는 R이고; X₆는 H 또는 P이고; X₇는 L 또는 T이고; X₈은 N 또는 A이고; 그리고 X₉은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0185] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 51의 서열을 포함하고, 여기서 X₁은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 A 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 E 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇는 L 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 N 또는 A이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₉은 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, X₄는 V가 아니다.

[0186] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 51의 서열을 포함하고, 여기서 X₈은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₁은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₂는 A 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₃는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₄는 E 또는 V이다. 일부 구현예에서, X₄는 V가 아니다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₅는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₆는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₇는 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₉은 V 또는 I이다.

[0187] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 51의 서열을 포함하고, 여기서 X₈은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₁은 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₂는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₃는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₄는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₅는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₆는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₇는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₈은 A이고 X₉은 I이다.

[0188] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 51에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성)을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 각각의 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, 및 X₉은 야생형 아미노산이 아니다.

[0189] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노

산 치환을 포함한다.

- [0190] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.
- [0191] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:
- [0192] EEELQX₁IQPKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRELIYNQX₄EGX₅FPRVTTVSDX₆TKRNNMDFSIRIGX₇ITPADAGTYCYVKFRKGS PDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 222), 여기서 X₁은 V, L, 또는 I이고; X₂는 A, I, 또는 L이고; X₃는 I, T, S, 또는 F이고; X₄는 K 또는 R이고; X₅는 H 또는 P이고; X₆는 L, T, 또는 G이고; X₇은 N 또는 A이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1에 따른 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0193] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222의 서열을 포함하고, 여기서 X₁은 V, L, 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 A, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 L, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 N 또는 A이다.
- [0194] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222의 서열을 포함하고, 여기서 X₁은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 A 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 L 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 N 또는 A이다.
- [0195] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222의 서열을 포함하고, 여기서 X₇은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₁은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₂는 A 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₃는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₄는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₅는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₆는 L 또는 T이다.
- [0196] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222의 서열을 포함하고, 여기서 X₇은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₁은 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₂는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₃는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₄는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₅는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₆는 T이다.
- [0197] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성)을 포함하는 SIRP α D1 도메인을 포함하고, 여기서 각각의 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, 및 X₇은 야생형 아미노산이 아니다.

- [0198] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0199] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 단편은 10개 미만의 아미노산 길이, 약 10개 아미노산 길이, 약 20개 아미노산 길이, 약 30개 아미노산 길이, 약 40개 아미노산 길이, 약 50개 아미노산 길이, 약 60개 아미노산 길이, 약 70개 아미노산 길이, 약 80개 아미노산 길이, 약 90개 아미노산 길이, 약 100개 아미노산 길이, 또는 약 100개 이상 아미노산 길이의 폴리펩티드를 포함한다. 단편은 CD47에 결합하는 능력을 보유한다. 바람직하게는, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 및 이의 단편은 SIRP α 폴리펩티드가 CD47에 결합하는 것보다 더 높은 친화도로 CD47에 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.
- [0200] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:
- [0201] EEELQX₁IQPDKSVSVAAGESAILHCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPARELIYNQX₄EGX₅FPRVTTVSEX₆TKRENMDFSISISX₇ITPADAGTYICVKFRKGS PDTEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 212), 여기서 X₁은 V, L, 또는 I이고; X₂는 V, I, 또는 L이고; X₃는 I, T, S, 또는 F이고; X₄는 K 또는 R이고; X₅는 H, P, 또는 R이고; X₆는 S, T, G이고; X₇은 N 또는 A이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0202] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X₁은 V, L, 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 V, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 S, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 N 또는 A이다.
- [0203] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X₁은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₂는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₃는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₄는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₅는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₆는 S 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 N 또는 A이다.
- [0204] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X₇은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₁은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₂는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₃는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₄는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₅는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X₇은 A이고 X₆는 S 또는 T이다.
- [0205] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X₇은 A이다. 본 개시내용의 이러한

양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 A이고 X_1 은 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 A이고 X_2 는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 A이고 X_3 는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 A이고 X_4 는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 A이고 X_5 는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7 은 A이고 X_6 는 T이다.

[0206] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성)을 갖는 SIRP α D1 도메인을 포함하고, 여기서 각각의 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , 및 X_7 은 야생형 아미노산이 아니다.

[0207] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0208] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 단편은 10개 미만의 아미노산 길이, 약 10개 아미노산 길이, 약 20개 아미노산 길이, 약 30개 아미노산 길이, 약 40개 아미노산 길이, 약 50개 아미노산 길이, 약 60개 아미노산 길이, 약 70개 아미노산 길이, 약 80개 아미노산 길이, 약 90개 아미노산 길이, 약 100개 아미노산 길이, 또는 약 100개 이상의 아미노산 길이의 폴리펩티드를 포함한다. 단편은 CD47에 결합하는 능력을 보유한다. 바람직하게는, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 및 이의 단편은 SIRP α 폴리펩티드가 CD47에 결합하는 것보다 더 높은 친화도로 CD47에 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1×10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 1×10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D 로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 약 500 nM 내지 100 nM, 약 100 nM 내지 50 nM, 약 50 nM 내지 10 nM, 약 10 nM 내지 5 nM, 약 5 nM 내지 1 nM, 약 1 nM 내지 500 pM, 약 500 pM 내지 100 pM, 약 100 pM 내지 50 pM, 또는 약 50 pM 내지 10 pM의 K_D 로 CD47에 결합한다.

[0209] 일부 구현예에서, 하기에 따른 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 기술된다:

EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅GX₆FPRVTTVSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉X₁₀X₁₁X₁₂ADAGTYCYCX₁₃KFRKSGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 218), 여기서 X_1 은 V, L, 또는 I; X_2 는 A, V, L, 또는 I이고; X_3 는 I, S, T, 또는 F이고; X_4 는 E, L, 또는 V이고; X_5 는 K 또는 R이고; X_6 는 E 또는 Q이고; X_7 은 H, R, 또는 P이고; X_8 은 S, G, L, 또는 T이고; X_9 은 임의의 아미노산이고; X_{10} 은 임의의 아미노산이고; X_{11} 은 임의의 아미노산이고; X_{12} 는 임의의 아미노산이고; 그리고 X_{13} 은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 1에 따른 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 2개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0210] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X_1 , 여기서 X_9 은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9 은 N이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_{10} 은 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_9 은 N이고 X_{10} 은 P이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_9 은 N이고 X_{11} 은 S, T, 또는 C 이외의 임의의 아미노산이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_{11} 은 T이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_{11} 은 T 이외의 아미노산이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_{12} 는 P이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_9 은 N이고 X_{12} 는 P 이외의 아미노산이다.

[0211] 일부 구현예에서, 하기에 따른 서열을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에

기술된다:

EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉ITX₁₀ADAGTYXCX₁₁KF RKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 219), 여기서 X₁은 V, L, 또는 I이고; X₂는 A, V, L, 또는 I이고; X₃는 I, S, T, 또는 F이고; X₄는 E, L, 또는 V이고; X₅는 K 또는 R이고; X₆는 E 또는 Q이고; X₇은 H, R, 또는 P이고; X₈은 S, G, L, 또는 T이고; X₉은 N이고; X₁₀은 P 이외의 임의의 아미노산이고; 그리고 X₁₁은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 1에 따른 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 2개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0212] 본 개시내용의 또 다른 양태에서, 서열 번호 48의 아미노산 서열, 또는 이의 단편을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 SIRP α 폴리펩티드가 CD47에 결합하는 친화도에 비해 더 높은 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드는 1×10^{-8} M 미만, 또는 1×10^{-9} M 미만, 1×10^{-10} M 미만 또는 1×10^{-11} M 미만의 K_D로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 언급된 SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드는 제2 폴리펩티드에 부착되거나 융합된다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 Fc 폴리펩티드, Fc 변이체 또는 전술한 것의 단편을 제한 없이, 포함한다.

[0213] 전술한 내용을 제한하지 않고, 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드는 **표 6**에 나타난 서열 번호 53-87 및 213 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0214] **표 6. SIRP α 변이체 폴리펩티드**

서열 번호	아미노산 서열
53	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
54	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR QGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
55	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
56	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
57	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLIPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
58	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
59	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
60	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
61	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GHFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
62	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCIKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
63	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCVKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
64	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
65	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
66	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
67	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
68	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRQ GPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYTCVKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS

[0215]

69	EEELQVIQPKSVSVAAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRE GPFPRVTTVSESTKRENNMDFSISISNITPADAGTYVCVKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
70	EEELQIIQPKSVSVAAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRE GPFPRVTTVSETTKRENNMDFSISISNITPADAGTYVCVKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
71	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPS
72	EEELQIIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
73	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
74	EEELQIIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
75	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
76	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPS
77	EEELQIIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQ QGPFPVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
78	EEELQIIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQ QGPFPVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
79	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPS
80	EEELQIIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
81	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPS
82	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
83	EEELQIIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
84	EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
85	EEELQIIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS

[0216]

86	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK SGAGTELSVRAKPS
87	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ KEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK KSGAGTELSVRAKPS
195	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTMTSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK KSGAGTELSVRAKPS
196	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLKPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK SGAGTELSVRAKPS
197	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLRPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK SGAGTELSVRAKPS
198	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLYPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK SGAGTELSVRAKPS
199	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK SGAGTELSVRAKPS
200	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
201	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGMPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPS
202	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKS GAGTELSVRAKPS
203	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSSEPDVEFK KSGAGTELSVRAKPS
204	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLRPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK SGAGTELSVRAKPS
205	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLRPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
206	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
207	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLYPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK SGAGTELSVRAKPS
208	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLYPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
209	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLYPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS

210	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
213	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITVADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFK KSGAGTELSVRAKPS

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 **표 6**에 제공된 임의의 변이체에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성)을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다.

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 **표 6**의 서열 번호 80, 81, 또는 85에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 (서열 번호 223)%, 또는 100% 서열 동일성)을 갖는 SIRP α D1 도메인을 포함한다.

Fc 도메인 변이체 및 이를 포함하는 융합 폴리펩티드

일부 구현예에서, 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 잔기 80에서 아미노산 돌연변이; 및 잔기 6, 잔기 27, 잔기 31, 잔기 47, 잔기 53, 잔기 54, 잔기 56, 잔기 66, 및 잔기 92로 이루어진 그룹으로부터 선택된 잔기에서 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 갖는, SIRP α D1 도메인, 또는 이의 단편을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) D1 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체 이량체가 또한 본원에 개시되고, 여기서 Fc 도메인 변이체 이량체는 2개의 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 각각의 Fc 도메인 변이체는 (i) 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역; 또는 (iii) 돌연변이 S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 독립적으로 선택된다.

- [0224] 세포 표면 항원을 표적으로 하는 항체는 면역 세포에 대한 Fc 수용체 (FcR) 결합과 관련된 면역자극 및 효과기 기능을 유발할 수 있다. IgG (감마 수용체), IgE (에타 수용체), IgA (알파 수용체) 및 IgM (뮤 수용체)을 포함하는 특정 부류의 항체에 특이적인 다수의 Fc 수용체가 있다. 세포 표면의 Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 결합은 항체-코팅 입자의 식세포작용 (항체-의존 세포 매개 식세포작용, 또는 ADCP), 면역 복합체의 제거, 킬러 세포에 의한 항체-코팅 세포의 용해 (항체-의존 세포 매개 세포독성, 또는 ADCC) 및, 염증 매개체의 방출, 태반 전달, 및 면역글로불린 생산의 제어를 포함하는 다수의 생물학적 반응을 유발할 수 있다. 게다가, 항체에 대한 보체의 C1 구성성분의 결합은 보체 시스템을 활성화할 수 있다. 보체의 활성화는 세포 병원체의 용해에 중요할 수 있다. 그러나, 보체의 활성화는 또한 염증 반응을 자극할 수 있고 자가면역 과민증 또는 기타 면역학적 장애에 관여할 수도 있다. 특정 Fc 수용체에 결합하는 능력이 감소되거나 제거된 변이체 Fc 영역은 국소 세포 또는 조직을 손상시키거나 파괴하지 않으면서 리간드 기능을 표적화, 활성화 또는 중화함으로써 작용하는 치료 항체 및 Fc-융합 폴리펩티드 작제물을 개발하는데 유용하다.
- [0225] 일부 구현예에서, SIRP α D1 폴리펩티드 작제물은 제거되거나 감소된 효과기 기능을 갖는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 도메인 변이체에 연결된 비자연 발생 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다.
- [0226] 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 제2 및 제3 항체 불변 도메인 (예를 들어, CH2 및 CH3)을 포함하는 폴리펩티드 사슬을 지칭한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 또한 힌지 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 IgG, IgE, IgM, IgA, 및 IgD를 포함하는, 임의의 면역글로불린 항체 동형이다. 게다가, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 임의의 IgG 하위유형이다 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG2a, IgG2b, IgG2c, IgG3, 및 IgG4). 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 Fc 도메인과 Fc 수용체 사이의 상호작용을 변경하는 야생형 Fc 도메인 단량체 서열에 대해 무려 10개의 아미노산 변형 (예를 들어, 삽입, 결실 및/또는 치환) (예를 들어, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 아미노산 치환, 첨가 또는 삽입, 결실, 또는 이의 조합)을 포함한다.
- [0227] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "Fc 도메인 이량체"는 2개의 Fc 도메인의 이량체를 지칭한다. 야생형 Fc 도메인 이량체에서, 2개의 야생형 Fc 도메인은 2개의 CH3 항체 불변 도메인 사이의 상호작용, 뿐만 아니라 2개의 이량체화된 Fc 도메인의 힌지 도메인 사이에 형성되는 하나 이상의 이황화 결합에 의해 이량체화된다.
- [0228] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "Fc 도메인 이량체 변이체"는 적어도 하나의 Fc 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 효과기 기능이 결여되도록 돌연변이된 Fc 도메인 변이체, 예를 들어 "죽은 Fc 도메인 이량체 변이체"를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체에서 각각의 Fc 도메인은 Fc 도메인 이량체 변이체와 Fc 수용체, 예를 들어 Fc γ 수용체 (Fc γ R), Fc α 수용체 (Fc α R), 또는 Fc ϵ (Fc ϵ R) 사이의 상호작용 또는 결합을 감소시키기 위해 CH2 항체 불변 도메인에서 아미노산 치환을 포함한다.
- [0229] 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 표 2, 5, 및 6에 기술된 임의의 변이체)는 면역글로불린의 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 변이체의 단편에 융합된다. 일부 구현예에서, 면역글로불린의 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 변이체의 단편은 다른 Fc 도메인 변이체와 Fc 도메인 이량체를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 면역글로불린의 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 변이체의 단편은 다른 Fc 도메인 변이체와 Fc 도메인 이량체를 형성할 수 없다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 변이체의 단편은 폴리펩티드의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 본 개시내용의 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드에 융합된 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 변이체의 단편은 제2 Fc 도메인 변이체와 이량체화되어 Fc 수용체에 결합하는 Fc 도메인 이량체 변이체, 또는 대안적으로, Fc 수용체에 결합하는 Fc 도메인 변이체를 형성한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 폴리펩티드에 융합된 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 변이체의 단편은 임의의 면역계-관련 반응을 유도하지 않는다.
- [0230] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 SIRP α 폴리펩티드 또는 작제물은 제1 Fc 도메인 변이체에 연결된 SIRP α D1 도메인 또는 이의 변이체 및 제2 Fc 도메인 변이체에 연결된 항체 가변 도메인을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 Fc 도메인 변이체는 Fc 도메인 이량체 변이체 (예를 들어, 이종이량체 Fc 도메인 이량체 변이체)를 형성하기 위해 결합한다. Fc 도메인 이량체는 면역글로불린의 C-말단에서 발견되는 단백질 구조이다. Fc 도메인 이량체는 CH3 항체 불변 도메인 사이의 상호작용에 의해 이량체화되는 2개의 Fc 도메인을 포함한다. 야생형 Fc 도메인 이량체는 Fc 수용체, 예를 들어, Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa, Fc γ RIIIb, 및 Fc γ RIV에 결합하는 최소 구조를 형성한다.
- [0231] Fc 도메인 이량체가 그의 표적에 대한 항체 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 다양한 효과기 기능, 예를 들어 항체-의존 세포독성에서 항체의 참여에 관여할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 SIRP α 폴리펩티드 또는 작제물에서 Fc 도메인은 감소된 항체-의존 세포 매개 세포독성 (ADCC), 감소된 보체-의존 세포용해 (CDC),

감소된 항체-의존 세포 매개 식세포작용 (ADCP), 또는 이들의 임의의 조합과 같은 감소된 효과기 기능을 유도하는 아미노산 치환, 첨가 또는 삽입, 결실, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 SIRP α 폴리펩티드 또는 작제물은 인간 Fc 수용체에 대해 감소된 결합 (예를 들어, 최소 결합 또는 결합의 부재) 및 보체 단백질 C1q에 대해 감소된 결합 (예를 들어, 최소 결합 또는 결합의 부재)을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 SIRP α 작제물은 인간 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIIB, 또는 이들의 임의의 조합, 및 C1q에 대해 감소된 결합 (예를 들어, 최소 결합 또는 결합의 부재)을 특징으로 한다. 항체-의존 효과기 기능, 예를 들어 ADCC, CDC, ADCP, 또는 이들의 임의의 조합을 변경하거나 감소시키기 위해, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 SIRP α 작제물의 Fc 도메인은 IgG 클래스이고 E233, L234, L235, G236, G237, D265, D270, N297, E318, K320, K322, A327, A330, P331, 또는 P329에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다 (카바트의 EU 인덱스를 따른 넘버링 (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))).

[0232] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 비천연 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 천연 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 Fc γ 수용체 CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, 및 CD64 중 적어도 하나에 대해 감소되거나 제거된 결합을 나타낸다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리펩티드 작제물은 CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, 및 CD64 Fc γ 수용체에 대해 감소되거나 제거된 결합을 나타낸다.

[0233] CDC는 보체 캐스케이드가 항체 Fc 도메인에 결합하는 보체 구성성분 C1q에 의해 활성화되는 세포독성의 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 비천연 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 C1q 결합에서 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 감소를 나타낸다. 일부 경우에, 본원에 기술된 바와 같은 비천연 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 감소된 CDC를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 비천연 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 CDC의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소를 나타낸다. 일부 경우에, 본원에 기술된 바와 같은 비자연 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 무시할 만한 CDC를 나타낸다.

[0234] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 야생형 서열에 비해 최소한으로 글리코실화되거나 감소된 글리코실화를 갖는다. 일부 구현예에서, 탈글리코실화는 N297A의 돌연변이로, 또는 N297을 N이 아닌 임의의 아미노산으로 돌연변이시킴으로써 달성된다. 일부 구현예에서, 탈글리코실화는 모티프 N-Xaa1-Xaa2-Xaa3를 파괴함으로써 달성되고, 여기서 N = 아스파라긴; Xaa1 = P (프롤린)를 제외한 임의의 아미노산; Xaa2 = T (트레오닌), S (세린) 또는 C (시스테인); 및 Xaa3 = P (프롤린)를 제외한 임의의 아미노산. 한 구현예에서, N-Xaa1-Xaa2-Xaa3 모티프는 Kabat 등, 1991에 따라 지정된 바와 같은 잔기 297-300을 지칭한다. 일부 구현예에서, N, Xaa1, Xaa2, 또는 Xaa3 중 임의의 하나 이상에 대한 돌연변이는 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체의 탈글리코실화를 초래한다.

[0235] 일부 구현예에서, 항체 IgG 불변 영역의 변이체 (예를 들어, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체)는 Fc γ 수용체에 특이적으로 결합하는 감소된 능력을 보유하거나 식세포작용을 유도하는 감소된 능력을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 IgG 불변 영역의 변이체 (예를 들어, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체)는 Fc γ 수용체에 특이적으로 결합하는 감소된 능력을 보유하고 식세포작용을 유도하는 감소된 능력을 갖는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 "죽은" Fc 도메인 변이체의 전형적인, 효과기 기능이 결여되도록 변형된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 Fc 도메인 이량체와 Fc γ 수용체 상호작용을 최소화하는 것으로 알려진 특이적 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 IgG1 항체로부터의 것이고 아미노산 치환 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 중 하나 이상을 포함한다 (Kabat 등, 1991에 대한 EU 넘버링 시스템에 따라 지정된 바와 같음). 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 돌연변이는 이러한 IgG1 Fc 도메인 변이체에 포함된다. 인간 IgG1 Fc 도메인 변이체에 대한 이러한 추가 돌연변이의 비제한적 예시는 E318A 및 K322A를 포함한다. 일부 예에서, 인간 IgG1 Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG1 서열과 비교하여 총 최대 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4개 이하의 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 결실은 이러한 IgG1 Fc 도메인 변이체에 포함된다. 예를 들어, 일부 구현예에서 **표 7**에서 서열 번호 88에 제공된 Fc 도메인 IgG1 중쇄 불변 영역의 C-말단 리신이 결실되어, 예를 들어 폴리펩티드가 박테리아 또는 포유동물 세포에서 생산될 때 폴리펩티드의 균질성을 증가시킨다. 일부 예에서, 인간 IgG1 Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG1 서열과 비교하여 총 최대 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4개 이하의 결실을 갖는다 (예를

들어, 하기 서열 번호 161 참조). 일부 구현예에서, IgG1 Fc 도메인 변이체는 서열 번호 135, 서열 번호 136 또는 서열 번호 137 중 어느 하나에 따른 서열을 갖는다.

[0236] 서열 번호 161:

[0237] DKTHTCPPEPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0238] 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 IgG2 또는 IgG4 항체로부터의 것이고 아미노산 치환 A330S, P331S, 또는 A330S 및 P331S 둘 다를 포함한다. 전술한 아미노산 위치는 Kabat, 등 (1991)에 따라 정의된다. 아미노산 잔기의 카바트 넘버링은 "표준" 카바트 넘버링된 서열을 갖는 항체의 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 A330S, P331S 및 N297A 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함하는 인간 IgG2 Fc 도메인 서열을 포함한다 (Kabat, 등 (1991)에 따른 EU 넘버링 시스템에 따라 지정된 바와 같음). 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 돌연변이는 이러한 IgG2 Fc 도메인 변이체에 포함된다. 인간 IgG2 Fc 도메인 변이체에 대한 이러한 추가 돌연변이의 비제한적 예시는 V234A, G237A, P238S, V309L 및 H268A를 포함한다 (Kabat 등 (1991)에 따른 EU 넘버링 시스템에 따라 지정된 바와 같음). 일부 예에서, 인간 IgG2 Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG2 서열과 비교하여 총 최대 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3개 이하의 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 결실은 이러한 IgG2 Fc 도메인 변이체에 포함된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, **표 7**에서 서열 번호 89에 제공된 Fc 도메인 IgG2 중쇄 불변 영역의 C-말단 리신이 결실되어, 예를 들어 폴리펩티드가 박테리아 또는 포유동물 세포에서 생산될 때 폴리펩티드의 균질성을 증가시킨다. 일부 예에서, 인간 IgG2 Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG2 서열과 비교하여 총 최대 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4개 이하의 결실을 갖는다 (예를 들어, 하기 서열 번호 162 참조).

[0239] 서열 번호 162:

[0240] ERKCCVECPPEPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0241] Fc 도메인 변이체가 IgG4 Fc 도메인 변이체인 경우, 일부 구현예에서, 이러한 Fc 도메인 변이체는 S228P 돌연변이를 포함한다 (Kabat, 등 (1991)에 따라 지정된 바와 같음). 일부 예에서, 인간 IgG4 Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG4 서열과 비교하여 총 최대 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 돌연변이(들)를 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함하는 인간 IgG4 Fc 서열을 포함한다 (Kabat, 등 (1991)에 따른 EU 넘버링 시스템에 따라 지정된 바와 같음). 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함하는 인간 IgG4 Fc 서열을 포함한다 (Kabat, 등 (1991)에 따른 EU 넘버링 시스템에 따라 지정된 바와 같음).

[0242] 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 IgG1 Fc 영역의 돌연변이 L234A, L235A, G237A 또는 N297A 중 적어도 하나 또는 IgG2 Fc 영역의 돌연변이 A330S, P331S 또는 N297A 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 IgG1 Fc 영역의 돌연변이 L234A, L235A, G237A 또는 N297A 중 적어도 2개 또는 IgG2 Fc 영역의 돌연변이 A330S, P331S 또는 N297A 중 적어도 2개를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 IgG1 Fc 영역의 돌연변이 L234A, L235A, G237A 또는 N297A 중 적어도 3개를 포함하거나 IgG2 Fc 영역의 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 돌연변이 L234A, L235A, G237A 및 N297A로 이루어진다.

[0243] 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 대상체의 Fc 수용체에 대해 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 대상체의 Fc 수용체에 대해 제거된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 식세포작용의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 제거된 식세포작용을 나타낸다.

[0244] 서열 번호 88 및 서열 번호 89는 Fc 도메인 IgG1 및 IgG2 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 **표 7**에 나타난 바와 같은 서열 번호 90-95의 임의의 변이체이다.

[0245] 표 7. Fc 도메인 변이체의 아미노산 서열

서열 번호	아미노산 서열
88	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	STKGPSVFLPAPCSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRCCEVCPGPCAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	DKTHTCPPCPAEEAAGAPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
91	DKTHTCPPCPAEEAAGAPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
92	VECPGPCAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
93	VECPGPCAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
94	ERKSSVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	ERKSSVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0246]

[0247] 본원에서 ADCC로도 지칭되는, 항체-의존 세포 매개 세포독성은 특정 세포독성 세포 (예를 들어, 자연 살해 (NK) 세포 및 호중구) 상에 존재하는 Fc 수용체 (FcR)에 결합된 분비된 Ig가 이들 세포독성 효과기 세포가 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하고 후속적으로 표적 세포를 죽일 수 있게 하는 세포독성의 형태를 지칭한다. 본원에서 ADCP로도 지칭되는, 항체-의존 세포 매개 식세포작용은 특정 식세포 (예를 들어, 대식세포)에 존재하는 Fc 수용체 (FcR)에 결합된 분비된 Ig가 이들 식세포 효과기 세포가 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하고 후속적으로 표적 세포를 삼키고 소화시킬 수 있게 하는 세포독성의 형태를 지칭한다. 표적 세포의 표면으로 지시된 리간드 특이적 고친화도 IgG 항체는 세포독성 또는 식세포를 자극할 수 있고 이러한 사멸에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 감소된 ADCC 또는 ADCP를 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체 본원에 기술된 바와 같은 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 ADCC 또는 ADCP에서 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 제거된 ADCC 또는 ADCP를 나타낸다.

[0248]

본원에서 CDC로도 지칭되는, 보체 지향 세포독성은 보체 캐스케이드가 항체 Fc 도메인에 결합하는 보체 구성성분 C1q에 의해 활성화되는 세포독성의 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 C1q 결합에서 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상의 감소를 나타낸다. 일부 경우에, 본원에 기술된 바와 같은 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 감소된 CDC를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 CDC에서 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상의 감소를 나타낸다. 일부 경우에, 본원에 기술된 바와 같은 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함

하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 무시할 수 있는 CDC를 나타낸다.

- [0249] 본원에서 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 Fc γ 수용체에 감소된 결합을 나타내는 것들을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 실시예에 기술된 바와 같이, Fc γ 수용체에 대해 야생형 인간 IgG Fc 영역에 의해 나타나는 결합보다 적은 Fc γ 수용체에 대한 결합을 나타낸다. 일부 예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% (완전히 제거된 효과기 기능)만큼 Fc γ 수용체에 대해 감소된 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 감소된 결합은 임의의 하나 이상의 Fc γ 수용체, 예를 들어, CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, 또는 CD64에 대한 것이다.
- [0250] 일부 예에서, 본원에 개시된 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 그의 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 식세포작용의 감소를 나타낸다. 이러한 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 그의 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 식세포작용의 감소를 나타내고, 여기서 식세포작용 활성의 감소는 예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 만크이다. 일부 예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 그의 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 제거된 식세포작용을 나타낸다.
- [0251] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 하나 이상의 융합 파트너에 커플링된다. 일부 경우에 융합 파트너는 치료 모이어티이다. 일부 경우에, 융합 파트너는 발현된 단백질의 표적화, 정제, 선별, 표출 등을 가능하게 하도록 선택된다. 일부 구현예에서, 융합 파트너는 또한 Fc 수용체에 대한 결합 정도 또는 식세포작용 감소의 정도에 영향을 미친다. 본원에 기술된 바와 같이, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체가 융합 파트너에 커플링될 때, 이는 하기에 기술된 바와 같이 폴리펩티드 작제물을 형성한다.
- [0252] 일부 구현예에서, 융합 파트너는 링커 서열을 통해 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체 서열에 연결된다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 일반적으로 10개 미만의 아미노산과 같은 적은 수의 아미노산을 포함하지만, 더 긴 링커도 이용된다. 일부 경우에, 링커는 10, 9, 8, 7, 6, 또는 5개의 아미노산 또는 더 짧은 길이를 갖는다. 일부 경우에, 링커는 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 또는 35개 아미노산 또는 더 긴 길이를 갖는다. 선택적으로, 일부 구현예에서, 절단 가능한 링커가 사용된다.
- [0253] 일부 구현예에서, 융합 파트너는 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체 단백질 및 임의의 관련 융합 파트너를 원하는 세포 위치 또는 세포외 배지로 지시하는 표적화 또는 신호 서열이다. 일부 구현예에서, 특정 신호전달 서열은 세포의 내막과 외막 사이에 위치하는 성장 배지, 또는 주변 세포질 공간으로 분비되는 단백질을 표적으로 한다. 일부 구현예에서, 융합 파트너는 정제 또는 선별을 가능하게 하는 펩티드 또는 단백질을 암호화하는 서열이다. 이러한 융합 파트너는 폴리히스티딘 태그 (His-태그) (예를 들어 His6 (서열 번호 223) 및 His10 (서열 번호 224)) 또는 고정 금속 친화도 크로마토그래피 (IMAC) 시스템과 사용하는 다른 태그 (예를 들어, Ni²⁺ 친화도 컬럼), GST 융합, MBP 융합, Strep-태그, 박테리아 효소 BirA의 BSP 비오틴화 표적 서열, 및 항체에 의해 표적화된 에피토프 태그 (예를 들어 c-myc 태그, 플래그-태그, 등)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0254] 일부 구현예에서, 이러한 태그는 정제, 선별, 또는 둘 다에 유용하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 Ni²⁺ 친화도 컬럼에 고정함으로써 His-태그를 사용하여 정제한 다음, 정제 후 동일한 His-태그를 항체를 Ni²⁺ 코팅된 플레이트에 고정하여 ELISA 또는 본원의 다른 곳에서 기술된 다른 결합 분석을 수행하기 위해 사용한다. 일부 구현예에서, 융합 파트너는 본원에 기술된 바와 같이 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 선별하기 위한 선택 방법의 사용을 가능하게 한다.
- [0255] 다양한 선택 방법을 가능하게 하는 다양한 융합 파트너를 사용할 수 있다. 예를 들어, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체 라이브러리의 구성원을 유전자 III 단백질에 융합함으로써, 파지 디스플레이가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 융합 파트너는 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 표지한다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 융합 파트너가 발현 벡터 상의 특정 서열에 결합하여, 융합 파트너 및 관련 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체가 이를 암호화하는 핵산과 공유 또는 비공유 연결될 수 있게 한다.
- [0256] 일부 구현예에서, 융합 파트너가 치료 모이어티인 경우, 치료 모이어티는 예를 들어, 펩티드, 단백질, 항체, siRNA, 또는 소분자이다. 본 개시내용의 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체에 커플링된 치료 항체의 비제한적 예시는 CD47을 인식하는 항체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 개시내용의 Fc 도메인 변이

체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체에 커플링된 치료 폴리펩티드의 비제한적 예시는 SIRP α 폴리펩티드를 포함하는, CD47 결합 폴리펩티드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 경우에, CD47 결합 폴리펩티드는 본 개시내용의 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체에 부착되거나 융합된다. CD47 결합 폴리펩티드의 예는 항-CD47 항체 또는 이의 단편, 및 SIRP α 또는 이의 단편과 같은 CD47의 리간드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. CD47 결합 폴리펩티드의 추가 예시는 SIRP α 의 자연 발생 형태뿐만 아니라 이의 돌연변이를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0257] 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시되고, 여기서 Fc 도메인 이량체 변이체는 2개의 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 각각의 Fc 도메인 변이체는 (i) 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역; 또는 (iii) 돌연변이 S228P, E233P, F234V, L235A, de1G236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 동일하다 (즉, 동종이량체). 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 상이하다 (즉, 이종이량체). 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체에서 Fc 도메인 변이체 중 적어도 하나는 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체에서 Fc 도메인 변이체 중 적어도 하나는 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 인간 IgG Fc 영역의 야생형 버전과 비교하여 Fc γ 수용체에 대해 제거된 또는 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 인간 IgG Fc 영역의 야생형 버전과 비교하여 CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, 및 CD64 Fc γ 수용체에 대해 제거된 또는 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 인간 IgG Fc 융합의 야생형 버전과 비교하여 C1q에 대해 제거된 또는 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체에서 Fc 도메인 변이체 중 적어도 하나는 돌연변이 S228P, E233P, F234V, L235A, de1G236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 야생형 인간 IgG4 Fc 영역과 비교하여 Fc γ 수용체에 대해 제거된 또는 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 그의 인간 IgG4 Fc 영역의 야생형 버전과 비교하여 CD16a 및 CD32b Fc γ 수용체에 대해 제거된 또는 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 약 5×10^{-6} M 초과의 K_D 를 갖는 Fc γ 수용체에 결합한다.

[0258] 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 CD47 결합 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 인간 IgG Fc 영역의 야생형 버전과 비교하여 Fc γ 수용체에 대해 제거된 또는 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, CD47 결합 폴리펩티드는 설치류 및 비인간 영장류에서 급성 빈혈을 유발하지 않는다. 일부 구현예에서, CD47 결합 폴리펩티드는 인간에서 급성 빈혈을 유발하지 않는다.

[0259] 일부 구현예에서, CD47 결합 폴리펩티드는 신호 조절 단백질 α (SIRP- α) 폴리펩티드 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, SIRP α 폴리펩티드는 아미노산 서열, EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRTCX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅EGX₆FPRVTTVSDX₇TKRNNMDFSIRIGX₈ITPADAGTYXCX₉KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRKAPS (서열 번호 221)를 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 X₁은 V 또는 I이고; X₂는 A 또는 I이고; X₃는 I 또는 F이고; X₄는 E 또는 V이고; X₅는 K 또는 R이고; X₆는 H 또는 P이고; X₇은 L 또는 T이고; X₈은 N 이외의 임의의 아미노산이고; 그리고 X₉은 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, SIRP α 폴리펩티드는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하고 여기서 X₁은 V 또는 I이고; X₂는 A 또는 I이고; X₃는 I 또는 F이고; X₄는 E이고; X₅는 K 또는 R이고; X₆는 H 또는 P이고; X₇은 L 또는 T이고; X₈은 N이 아니고; 그리고 X₉은 V이다.

[0260] 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시되고, 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 비자연 발생 고친화도 SIRP α D1 도메인이고, 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 자연 발생 D1 도메인의 친화도보다 적어도 10배 더 큰 친화도를 갖는 인간 CD47에 결합하고; 그리고 Fc 도메인 변이체, 여기서 Fc 도메인 변이체는 Fc 도메인 이량체 변이체를 형성하기 위해 제2 Fc 도메인 변이체를 포함하는 제2 폴리펩티드에 연결되고, 여기서 Fc 도메인 이량체 변이체는 제거된 또는 감소된 효과기 기능을 갖는다. 일부 구현예에서, 비자연 발생 고친화도 SIRP α D1 도메인은 잔기 80에서 아미노산 돌연변이를 포함한다.

[0261] 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체가 본원에 개시되고, 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 250 nM 미만의 K_D 를 갖는 제1종으로부터의 CD47에 결합하고; 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 250 nM 미만의 K_D 를 갖는

제2종으로부터의 CD47에 결합하고; 제1종으로 CD47에 대한 KD 및 제2종의 CD47에 대한 KD는 서로 100배 이내이고; 여기서 제1종 및 제2종은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 인간, 설치류, 및 비인간 영장류. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체는 적어도 3가지 상이한 종의 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 비인간 영장류는 시노몰구스 원숭이이다.

[0262] 일부 구현예에서, (a) 250 nM 미만의 KD를 갖는 인간 CD47에 결합하는 SIRP α D1 도메인; 및 (b) SIRP α D1 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 연결된 Fc 도메인 또는 이의 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시되고, 여기서 폴리펩티드는 설치류 및 비인간 영장류에서 급성 빈혈을 유발하지 않는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 인간 SIRP- α 의 비자연 발생 변이체이다. 일부 구현예에서, 생체 내 폴리펩티드의 투여는 투여 후 첫 주 동안 50% 미만으로 헤모글로빈 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 인간에서 폴리펩티드의 투여는 투여 후 첫 주 동안 50% 미만으로 헤모글로빈 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 적어도 하나의 Fc 도메인 이량체 변이체를 추가로 포함하고, 여기서 Fc 도메인 이량체 변이체는 (i) 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역; 또는 (iii) 돌연변이 S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 선택된 Fc 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역이다.

[0263] 본 개시내용의 SIRP α 작제물은 통상적인 유전적 또는 화학적 수단, 예를 들어, 화학적 접합을 사용하는 링커를 거쳐 Fc 도메인 또는 이의 변이체의 N-말단에 연결된 그의 C-말단을 갖는 SIRP α 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 (예를 들어, 스페이서)는 폴리펩티드와 Fc 도메인 또는 이의 변이체 사이에 삽입된다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 이량체를 형성할 수 없는 Fc 도메인 변이체에 융합된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드는 이량체, 예를 들어, 이중 이량체를 다른 Fc 도메인 또는 이의 변이체와 형성할 수 있는 Fc 도메인 또는 이의 변이체에 융합된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드는 Fc 도메인 또는 이의 변이체에 융합되고 이러한 융합 단백질은 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드는 제1 Fc 도메인 또는 이의 변이체에 융합되고 상이한 단백질 또는 펩티드 (예를 들어, 항체 가변 영역)는 제2 Fc 도메인 또는 이의 변이체에 융합된다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 또는 이의 변이체는 제1 Fc 도메인 또는 이의 변이체에 연결되고 치료 단백질 (예를 들어, 사이토카인, 인터루킨, 항원, 스테로이드, 항염증제, 또는 면역조절제)는 제2 Fc 도메인 또는 이의 변이체에 연결된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 Fc 도메인 또는 이의 변이체는 이중이량체를 형성한다.

[0264] 전술한 내용을 제한하지 않고, 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 (예를 들어, 표 2, 5, 및 6에 기술된 임의의 변이체)는 Fc 폴리펩티드 또는 Fc 변이체 폴리펩티드, 예를 들어 Fc 도메인 또는 이의 변이체에 융합된다. SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 및 융합된 Fc 도메인 변이체 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드의 예는 **표 8**에 나타난 서열 번호 96-137, 214, 및 216을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0265] 표 8. Fc 도메인 변이체에 융합된 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드

서열 번호	아미노산 서열
96	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDLTTRNNMDFSIKGNITPADAGTYCYKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ RQGFPRVTTVSDLTTRNNMDFSIKGNITPADAGTYCYKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDLTTRNNMDFSIKGNITPADAGTYCYKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ RQGFPRVTTVSDLTTRNNMDFSIKGNITPADAGTYCYKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTTRNNMDFSIKGNITPADAGTYCYKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTTRNNMDFSIKGNITPADAGTYCYKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
102	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTTRNNMDFSIKGNITPADAGTYCYKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0266]

103	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGFPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKHTHTCCPPCAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGFPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKHTHTCCPPCAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR QGFPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCIKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSVSLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLSDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ RQGFPPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSVSLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLSDSDGSFFLYSKLTVD DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR QGFPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCIKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSVSLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLSDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ RQGFPPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSVSLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLSDSDGSFFLYSKLTVD DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ REGFPFRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSVSLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLSDSDGSFFLYSKLTVD DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGFPFRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYVCVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSVSLTVVHQ

[0267]

	DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFFRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQ DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
112	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFFRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQ DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
113	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFFRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQ DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR QGPFFRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQ DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR RQGPFFRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQ DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR QGPFFRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQ DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
117	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR RQGPFFRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQ DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0268]

118	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQ REGPPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS TVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSERKSSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSERKSSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSERKSSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSERKSSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTNRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTNRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTNRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT

[0269]

	VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGFPPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
127	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGFPPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGFPPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
129	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGFPPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	EEELQIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYCYIKFRKGSPPDTEFKSGAGTELSVRAKPSSESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSFLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGFPPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYIKFRKGSPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSSESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSFLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
132	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGFPPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYIKFRKGSPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSSESKYGPPCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSFLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0270]

133	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYICVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSESKEYGPCPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR QGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYICVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSAAAPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYICVKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE PEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
136	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYICVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
137	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYICVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
211	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYICVKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
214	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR REGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYICVKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE PEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSVLT TVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
216	EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR QGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYICVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

[0271]

217	VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK EEELQIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYICVKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSEKTHTCPECPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCEVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0272]

[0273]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 **표 8**에 제공된 임의의 변이체에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성)을 갖는 SIRP α D1 변이체 도메인을 포함한다.

[0274]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 **표 8**의 서열 번호 98-104, 107-113, 116-122, 또는 135-137에 대해 적어도 85% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성)을 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다.

[0275]

일부 구현예에서, 폴리펩티드는 (a) 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) D1 변이체를 포함하고, 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 아미노산 서열, EEX₁X₂QX₃IQPDKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉CTX₁₀TSX₁₁PVGPIQWFRGAGPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀NMDFX₂₁IX₂₂IX₂₃X₂₄ITX₂₅ADAGTYICX₂₆KX₂₇RKGSXPX₂₈X₂₉EX₃₀KSGAGTELSVRX₃₁KPS (서열 번호 47), 여기서 X₁은 E, 또는 G이고; X₂는 L, I, 또는 V이고; X₃는 V, L, 또는 I이고; X₄는 S, 또는 F이고; X₅는 L, 또는 S이고; X₆는 S, 또는 T이고; X₇은 A, 또는 V이고; X₈은 I, 또는 T이고; X₉은 H, R, 또는 L이고; X₁₀은 A, V, I, 또는 L이고; X₁₁은 I, T, S, 또는 F이고; X₁₂는 A, 또는 G이고; X₁₃은 E, V, 또는 L이고; X₁₄은 K, 또는 R이고; X₁₅은 E, 또는 Q이고; X₁₆은 H, P, 또는

R이고; X_{17} 은 D, 또는 E이고; X_{18} 은 S, L, T, 또는 G이고; X_{19} 은 K, 또는 R이고; X_{20} 은 E, 또는 N이고; X_{21} 은 S, 또는 P이고; X_{22} 은 S, 또는 R이고; X_{23} 은 S, 또는 G이고; X_{24} 는 임의의 아미노산이고; X_{25} 는 임의의 아미노산이고; X_{26} 는 V, 또는 I이고; X_{27} 은 F, L, 또는 V이고; X_{28} 은 D이거나 없고; X_{29} 은 T, 또는 V이고; X_{30} 는 F, 또는 V이고; 그리고 X_{31} 은 A, 또는 G이고; 그리고 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 1 내지 10 중 어느 하나에 따른 서열을 갖는 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 2개의 아미노산 치환을 포함하고; 및 (b) 2개의 Fc 도메인 변이체를 갖는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하고, 여기서 각각의 Fc 도메인 변이체는 독립적으로 (i) N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) L234A, L235A, 및 G237A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역; (iii) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역; (iv) N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역; (v) A330S 및 P331S 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역; (vi) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역; (vii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (viii) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이다.

[0276] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하고 여기서 SIRP α D1 도메인 변이체는 서열 번호 47에 따른 아미노산 서열을 포함하고; Fc 도메인 이량체는 2개의 Fc 도메인을 갖고, 여기서 Fc 도메인 중 하나는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 Fc 도메인 변이체이다.

[0277] **Fc 도메인의 이량체화**

[0278] 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 (예를 들어, 표 2, 5, 및 6에 기술된 임의의 변이체)는 N-말단 또는 C-말단에서 제1 Fc 도메인 (예를 들어, Fc 도메인 변이체)에 융합된다. 일부 구현예에서, 제1 Fc 도메인은 이량체를 형성할 수 없는 변이체이다. 일부 구현예에서, 제1 Fc 도메인은 제2 Fc 도메인과 이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 Fc 도메인은 제1 및 제2 도메인 Fc 도메인 사이의 이중이량체화를 촉진하는 아미노산 치환을 포함한다.

[0279] 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체에서 2개의 Fc 도메인 각각은 2개의 단량체의 이중이량체화를 촉진하는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α 작제물은 예를 들어, 제1 Fc 도메인에 융합된 SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드를 포함하는 제1 서브유닛 및 제2 Fc 도메인 (예를 들어, SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 임의의 다른 폴리펩티드 없이)을 포함하는 제2 서브유닛으로부터 형성된다. 일부 구현예에서, 작제물은 Fc 도메인 이량체에 연결된 단일 SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드를 갖는다 (예를 들어, 단일 팔). 일부 구현예에서, 작제물은 Fc 도메인 이량체에 연결된 2개의 SIRP α D1 도메인 변이체 폴리펩티드를 갖는다 (예를 들어, 이중 팔). 일부 구현예에서, 약 500 nM의 KD를 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물에 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 약 50 nM의 KD를 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물에 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 약 5 nM의 KD를 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다. 일부 구현예에서, 약 500 pM의 KD를 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다. 일부 구현예에서, 약 100 pM의 KD를 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다. 일부 구현예에서, 약 50 pM의 KD를 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다. 일부 구현예에서, 약 10 pM의 KD를 갖는 SIRP α D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다.

[0280] 일부 구현예에서, Fc 도메인의 이중이량체화는 2개의 Fc 도메인에서 상이하지만 양립가능한 치환, 예를 들어 "노브-인투-홀" 잔기 쌍 및 전하 잔기 쌍을 도입함으로써 촉진된다. 노브와 홀 상호작용은 이중이량체 형성을 선호하는 반면, 노브-노브 및 홀-홀 상호작용은 입체 충돌과 유리한 상호 작용의 결실로 인해 동종이량체 형성을 방해한다. 홀은 단백질의 원래 아미노산이 더 작은 측쇄 부피를 갖는 상이한 아미노산으로 대체될 때 형성되는 빈 공간을 지칭한다. 노브는 단백질의 원래 아미노산이 더 큰 측쇄 부피를 갖는 상이한 아미노산으로 대체될 때 형성되는 용기를 지칭한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대체되는 아미노산은 Fc 도메인의 CH3 항체 불변 도메인에 있고 2개의 Fc 도메인의 이량체화에 관여한다. 일부 구현예에서, 하나의 CH3 항체 불변 도메인의 홀은 다른 CH3 항체 불변 도메인의 노브를 수용하도록 생성되어, 노브와 홀 아미노산은 2개의 Fc 도메인의 이중이량체화를 촉진하거나 선호하도록 작용한다. 일부 구현예에서, 하나의 CH3 항체 불변 도메인의 홀은 다른 CH3 항체 불변 도메인에서 원래 아미노산을 더 잘 수용하도록 생성된다. 일부 구현예에서, 하나의 CH3 항체 불변 도메인의 노브는 다른 CH3 항체 불변 도메인에서 원래 아미노산과 추가 상호작용을 형성하도록 생성된다.

[0281] 일부 구현예에서, 홀은 티로신 또는 트립토판과 같은 더 큰 측쇄를 갖는 아미노산을 알라닌, 발린, 또는 트레오닌과 같은 더 작은 측쇄를 갖는 아미노산, 예를 들어 CH₃ 항체 불변 도메인에서 Y407V 돌연변이로 대체함으로써 구성된다. 유사하게, 일부 구현예에서, 노브는 더 작은 측쇄를 갖는 아미노산을 더 큰 측쇄를 갖는 아미노산, 예를 들어 CH₃ 항체 불변 도메인에서 T366W 돌연변이로 대체함으로써 구성된다. 일부 구현예에서, 하나의 Fc 도메인은 노브 돌연변이 T366W를 포함하고 다른 Fc 도메인은 홀 돌연변이 T366S, L358A, 및 Y407V를 포함한다. 일부 구현예에서, SIRP α D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 원하지 않는 노브-노브 동종이량체 형성을 제한하기 위해 노브 돌연변이 T366W를 포함하는 Fc 도메인에 융합된다. 노브-인투-홀 아미노산 쌍의 예는 표 9에 제한 없이 포함되고 노브-인투-홀 Fc 도메인 변이체 및 SIRP α -Fc 융합의 예는 표 10에 제공된다.

[0282] 표 9. 노브-인투-홀 아미노산 쌍

제 1 Fc 도메인	Y407T	Y407A	F405A	T394S	T366S L358A Y407V	T394W Y407T	T394S Y407A	T366W T394S
제 2 Fc 도메인	T366Y	T366W	T394W	F405W	T366W	T366Y F405A	T366W F405W	F405W Y407A

[0283]

[0284] 표 10. 예시적인 Fc 도메인 변이체 및 SIRP α D1 도메인 변이체 - Fc 도메인 변이체 융합 폴리펩티드

서열 번호	아미노산 서열
138	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYICIKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAPSKDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	DKHTCTPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
140	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYICIKFRKGSPPDDVEFK SGAGTELSVRAPSKDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	DKHTCTPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
142	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYICIKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAPSKDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYICIKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAPSKDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
144	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKLEWLGVI WSGGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKQVFFKMNLSQNDTAIYYCARALTY DYEFATWGQGLTVTVSSASTKGFSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSKRTHTCPRCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
145	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTTITSLFPVGPQWFRGAGPGRVLIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYICIKFRKGSPPDDVEFK KSGAGTELSVRAPSEKTHTCPECPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT

[0285]

	PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF YSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIY RQGPFRVTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTSLVRAKPSDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
147	DKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
148	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPQWFRGAGPGRELIY RQGPFRVTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTSLVRAKPSDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	DKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVK FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0286]

[0287]

노브-인트루-홀 전략에 더하여, 일부 구현예에서, 정전기 조정이 또한 Fc 도메인의 이량체화를 제어하는데 사용된다. 정전기 조정은 고차 단백질 분자의 형성을 제어하기 위해 펩티드, 단백질 도메인, 및 단백질에서 반대로 하전된 아미노산 사이의 유리한 정전기적 상호작용의 활용을 지칭한다. 특히, 정전기 조정을 사용하여 Fc 도메인의 이량체화를 제어하기 위해, CH₃-CH₃ 계면을 구성하는 하나 이상의 아미노산 잔기는 양으로- 또는 음으로 하전된 아미노산 잔기로 대체되어 도입된 특정 전하를 띤 아미노산에 따라 상호작용이 정전기적으로 유리하거나 불리하게 된다. 일부 구현예에서, 계면에서 양으로 하전된 아미노산, 예를 들어 리신, 아르기닌, 또는 히스티딘은 아스파르트산 또는 글루탐산과 같은 음으로 하전된 아미노산으로 대체된다. 일부 구현예에서, 계면에서 음으로 하전된 아미노산은 양으로 하전된 아미노산으로 대체된다. 일부 구현예에서, 하전된 아미노산은 상호작용하는 CH₃ 항체 불변 도메인 중 하나, 또는 둘 다에 도입된다. 일부 구현예에서, 2개의 Fc 도메인의 상호작용하는 CH₃ 항체 불변 도메인으로 하전된 아미노산을 도입하는 것은 하전된 아미노산 사이의 상호작용으로부터 야기되는 정전기 조정 효과에 의해 제어되는 바와 같이 Fc 도메인의 이중이량체의 선택적인 형성을 촉진한다. 정전기 조정 아미노산 쌍의 예는 제한 없이 표 11에 포함된다.

[0288]

표 11. 정전기 조정 아미노산 쌍

Fc 도메인 단량체 1	K409D	K409D	K409E	K409E	K392D	K392D	K392E	K392E	K409D K392D	K370E K409D K439E
Fc 도메인 단량체 2	D399K	D399R	D399K	D399R	D399K	D399R	D399K	D399R	D399K D356K	D356K E357K D399K

[0289]

[0290]

특히 이중특이적 항체를 구성하는 맥락에서, Fc 도메인의 이중이량체화를 제어하기 위해 사용되는 다른 방법을 사용할 수 있다.

[0291]

일부 구현예에서, 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인 각각은 인간 IgG1의 서열에 대해, 하기 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함한다: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T, 및 K409I.

[0292]

일부 구현예에서 Fc 도메인은 하기를 포함한다: (a) 야생형 인간 IgG1에 대한 하기 아미노산 치환 중 하나: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T, 또는 K409I; 또는 (b) (i) 인간 IgG1 Fc 영역에 대한 N297A 돌연변이; (ii) 인간 IgG1 Fc 영역에 대한 L234A, L235A, 및 G237A 돌연변이; (iii) 인간 IgG1 Fc 영역에 대한 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이; (iv) 인간 IgG2 Fc 영역에 대한 N297A 돌연변이; (v)

인간 IgG2 Fc 영역에 대한 A330S 및 P331S 돌연변이; (vi) 인간 IgG2 Fc 영역에 대한 A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이; (vii) 인간 IgG4 Fc 영역에 대한 S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이; 또는 (viii) 인간 IgG4 Fc 영역에 대한 S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이. 일부 구현예에서 Fc 도메인 변이체는 하기를 포함하고: (a) 야생형 인간 IgG1에 대한 하기 아미노산 치환 중 하나: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T, 또는 K409I; 그리고 (b) 하기를 추가로 포함한다 (i) 인간 IgG1 Fc 영역에 대한 N297A 돌연변이; (ii) 인간 IgG1 Fc 영역에 대한 L234A, L235A, 및 G237A 돌연변이; (iii) 인간 IgG1 Fc 영역에 대한 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이; (iv) 인간 IgG2 Fc 영역에 대한 N297A 돌연변이; (v) 인간 IgG2 Fc 영역에 대한 A330S 및 P331S 돌연변이; (vi) 인간 IgG2 Fc 영역에 대한 A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이; (vii) 인간 IgG4 Fc 영역에 대한 S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이; 또는 (viii) 인간 IgG4 Fc 영역에 대한 S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이.

[0293] 일부 구현예에서, 제1 및 제2 Fc 도메인은 상이한 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 Fc 도메인은 T366W를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 Fc 도메인은 T366S, L368A, 및 Y407V를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 Fc 도메인은 D399K를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 Fc 도메인은 K409D를 포함한다.

[0294] **링커**

[0295] 일부 구현예에서, 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 잔기 80에서 아미노산 돌연변이; 및 잔기 6, 잔기 27, 잔기 31, 잔기 47, 잔기 53, 잔기 54, 잔기 56, 잔기 66, 및 잔기 92로 이루어진 그룹으로부터 선택된 잔기에서 야생형 SIRP α D1 도메인에 대해 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 갖는, SIRP α D1 도메인, 또는 이의 단편을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP- α) D1 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

[0296] 또한 일부 구현예에서, Fc 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시되고, 여기서 Fc 변이체는 2개의 Fc 도메인 변이체를 포함하는 Fc 도메인 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 Fc 도메인 변이체는 (i) 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역; 또는 (iii) 돌연변이 S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 독립적으로 선택된다.

[0297] 본 개시내용에서, 링커는 폴리펩티드 또는 단백질 도메인 또는 연관된 비-단백질 moiety 사이의 결합 또는 연결을 기술하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 링커는 Fc 도메인 (또는 이의 변이체)과 SIRP α D1 도메인 변이체 사이의 결합 또는 연결이다. 일부 구현예에서, 링커는 SIRP α D1 도메인 변이체의 C-말단과 Fc 도메인 변이체의 N-말단을 연결하여, 2개의 폴리펩티드가 직렬로 서로 연결된다.

[0298] 일부 구현예에서, 링커는 단순 공유 결합, 예를 들어, 펩티드 결합, 합성 중합체, 또는 화학 반응, 예를 들어 화학적 접합으로부터 형성된 임의의 종류의 결합이다. 링커가 펩티드 결합인 경우, 일부 구현예에서, 하나의 단백질 도메인의 C-말단에서 카르복실산기는 펩티드 결합을 형성하기 위해 축합 반응에서 다른 단백질 도메인의 N-말단에서 아미노기와 반응한다. 일부 구현예에서, 펩티드 결합은 통상적인 유기 화학 반응을 통해 합성 수단으로부터, 또는 숙주 세포로부터의 천연 생산에 의해 형성되고, 여기서 직렬로 두 단백질 (예를 들어, Fc 도메인 변이체 및 SIRP α D1 도메인 변이체)의 DNA 서열을 암호화하는 핵산 분자는 숙주 세포에서 필요한 분자 기계 (예를 들어, DNA 폴리머라제 및 리보솜)에 의해 두 단백질을 암호화하는 인접 폴리펩티드로 직접 전사되고 번역될 수 있다.

[0299] 링커가 합성 중합체인 경우, 일부 구현예에서, 중합체는 각 말단에서 반응성 화학 작용기로 작용화되어 2개의 단백질의 연결 말단에서 말단 아미노산과 반응한다.

[0300] 링커 (상기 언급된 펩티드 결합 제외)가 화학 반응으로부터 만들어질 때, 일부 구현예에서, 화학적 작용기 (예를 들어, 아민, 카르복실산, 에스테르, 아지드, 또는 다른 작용기)는 각각, 한 단백질의 C-말단과 다른 단백질의 N-말단에 합성적으로 부착된다. 일부 구현예에서, 그런 다음 2개의 작용기는 합성 화학 수단을 통해 반응하여 화학 결합을 형성하고, 따라서 2개의 단백질을 함께 연결한다.

[0301] **스페이서**

[0302] 본 개시내용에서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 Fc 도메인 단량체와 SIRP α D1 변이체 폴리펩티드 사이의 링커는 약 1-200개 아미노산을 포함하는 아미노산 스페이서이다. 적합한 펩티드 스페이서는 글리신 및 세린과 같

메인 단량체를 갖는 Fc 도메인 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 Fc 도메인 단량체는 (i) 돌연변이 L234A, L235A, G237A, 및 N297A로 이루어진 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) 돌연변이 A330S, P331S 및 N297A로 이루어진 인간 IgG2 Fc 영역; 또는 (iii) 돌연변이 S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 독립적으로 선택된다.

[0310] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드는 숙주 세포로부터 생산된다. 숙주 세포는 이들의 상응하는 핵산으로부터 본원에 기술된 폴리펩티드 및 융합 폴리펩티드를 발현하는데 필요한 필수적 세포 구성성분, 예를 들어, 세포소기관을 포함하는 비히클을 지칭한다. 일부 구현예에서, 핵산은 형질전환, 형질감염, 전기천공, 인산칼슘 침전, 직접 미세주입, 감염 등에 의해 숙주 세포로 도입된 핵산 벡터에 포함된다. 일부 구현예에서, 핵산 벡터의 선택은 사용될 숙주 세포에 따라 다르다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 원핵 (예를 들어, 박테리아) 또는 진핵 (예를 들어, 포유동물) 기원의 것이다.

[0311] 일부 구현예에서, 폴리펩티드, 예를 들어 SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 표 2, 5, 및 6에 제공된 임의의 변이체) 및 Fc 변이체와 같은 융합 파트너를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 폴리펩티드 작제물의 발현을 유도하거나 유발하기에 적절한 조건하에 폴리펩티드 작제물 (예를 들어, Fc 변이체, 링커, 및 융합 파트너)를 암호화하는 핵산을 함유하는, 핵산, 바람직하게는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 배양함으로써 생산된다. 일부 구현예에서, 발현에 적절한 조건은 발현 벡터 및 선택된 숙주 세포에 따라 다르다. 일부 구현예에서, 포유동물 세포, 박테리아, 곤충 세포 및 효모를 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 매우 다양한 적절한 숙주 세포가 사용된다. 예를 들어, 본 개시내용에서 사용되는 다양한 세포주는 American Type Culture Collection에서 입수 가능한 ATCC[®] 세포주 카탈로그에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 Fc 도메인 변이체는 세포주의 유전 공학 또는 키프넨신의 첨가와 같은 세포 배양 조건의 변형에 의해 또는 원핵생물 (대장균 등)과 같은 자연적으로 글리코실화되지 않는 숙주를 사용함으로써 이러한 세포에 의해 발현되는 단백질을 글리코실화하지 않는 데 최적화된 세포에서 발현되고, 그리고 일부 경우에, Fc에서 글리코실화 서열의 변형은 필요하지 않다.

[0312] 핵산 벡터 구성 및 숙주 세포

[0313] 본 개시내용의 폴리펩티드의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 올리고뉴클레오타이드 매개 (또는 부위 지정) 돌연변이유발 및 PCR 돌연변이유발을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 표준 기법, 예를 들어, 유전자 합성을 사용하여 수득된다. 대안적으로, 야생형 SIRP α D1 도메인을 암호화하는 핵산 분자는 표준 기법, 예를 들어, QuikChange[™] 돌연변이유발을 사용하여 특정 아미노산 치환을 포함하도록 돌연변이된다. 일부 경우에, 핵산 분자는 뉴클레오타이드 합성기 또는 PCR 기법을 사용하여 합성된다.

[0314] 일부 구현예에서, 폴리펩티드 작제물, 예를 들어 SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 표 2, 5, 및 6에 제공된 임의의 변이체) 및 Fc 변이체와 같은 융합 파트너를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 핵산은 단백질을 발현시키기 위해 발현 벡터에 통합된다. 다양한 발현 벡터가 단백질 발현을 위해 활용될 수 있다. 발현 벡터는 자가 복제, 염색체의 벡터 또는 숙주 게놈으로 통합되는 벡터를 포함할 수 있다. 벡터는 또한 다양한 구성성분 또는 요소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 벡터 구성성분은 전사 및 번역 조절 서열 예를 들어 프로모터 서열, 리보솜 결합 부위, 신호 서열, 전사 시작 및 정지 서열, 번역 시작 및 정지 서열, 3' 및 5' 비번역 영역 (UTR), 및 인핸서 또는 활성제 서열; 복제 원점; 선택 마커 유전자; 및 관심 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열, 및 전사 종결 서열을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 발현 벡터는 제어 또는 조절 서열, 선택 가능한 마커, 임의의 융합 파트너, 추가 요소, 또는 이들의 임의의 조합과 작동 가능하게 연결된 단백질을 포함한다. 용어 "작동 가능하게 연결된"은 핵산이 다른 핵산 서열과 기능적 관계에 놓인 것을 의미한다. 일반적으로, 이들 발현 벡터는 Fc 변이체를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된 전사 및 번역 조절 핵산을 포함하고, 일반적으로 단백질을 발현하는 데 사용되는 숙주 세포에 적합하다. 예를 들어, 항생제 내성 유전자 또는 형광 단백질 유전자에 제한되지 않는, 선택 유전자 또는 마커는 예를 들어 항생제 또는 형광 발현에 의해 발현 벡터를 함유하는 숙주 세포를 선택하는데 사용될 수 있다. 다양한 선택 유전자를 사용할 수 있다.

[0315] 일부 구현예에서, 벡터의 구성성분 또는 요소는 발현 벡터가 숙주 세포 유형과 양립할 수 있도록 최적화된다. 본 개시내용에서 사용되는 발현 벡터는 포유동물 세포, 박테리아, 곤충 세포, 효모, 및 시험관 내 시스템에서 단백질 발현을 가능하게 하는 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0316] 일부 구현예에서, 포유동물 세포는 본 개시내용의 폴리펩티드를 생산하기 위해 숙주 세포로서 사용된다. 포유동

물 세포 유형의 예는, 인간 배아 신장 (HEK) (예를 들어, HEK293, HEK 293F), 중국 햄스터 난소 (CHO), HeLa, COS, PC3, Vero, MC3T3, NS0, Sp2/0, VERY, BHK, MDCK, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20, T47D, NS0 (임의의 면역글로불린 사슬을 내생적으로 생성하지 않는 쥐 골수종 세포주), CRL7030, 및 HsS78Bst 세포를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 대장균 세포는 본 개시내용의 폴리펩티드를 생산하기 위해 숙주 세포로서 사용된다. 대장균 균주의 예는, 대장균 294 (ATCC[®] 31,446), 대장균 λ 1776 (ATCC[®] 31,537, 대장균 BL21 (DE3) (ATCC[®] BAA-1025), 및 대장균 RV308 (ATCC[®] 31,608)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0317] 상이한 숙주 세포는 번역 후 가공 및 단백질 산물의 변형 (예를 들어, 글리코실화)에 대한 특징적이고 특이한 기전을 갖는다. 일부 구현예에서, 적절한 세포주 또는 숙주 시스템은 발현된 폴리펩티드의 정확한 변형 및 가공을 보장하도록 선택된다. 박테리아 단백질 생산을 위해 숙주 세포에 도입되면, 숙주 세포는 프로모터 유도, 형질 전환체 선택, 또는 원하는 서열을 암호화하는 유전자 증폭에 적합하게 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양된다.

[0318] 일부 구현예에서, 폴리펩티드 작제물, 예를 들어 SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 표 2, 5, 및 6에 제공된 임의의 변이체) 및 Fc 변이체와 같은 융합 파트너를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 발현 작제물이 레트로바이러스 또는 아데노바이러스와 같은 바이러스를 사용하여 포유동물 세포로 도입되는 시스템을 포함하는, 포유동물 발현 시스템에서 발현된다. 일부 구현예에서, 인간, 마우스, 랫트, 햄스터, 또는 영장류 세포가 이용된다. 적합한 세포는 또한 저각 T 세포, NIH3T3, CHO, COS, 및 293 세포를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 공지된 연구 세포를 포함한다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 단백질은 박테리아 세포에서 발현된다. 박테리아 발현 시스템은 당 업계에 잘 알려져 있고, 에스체리키아 콜리 (대장균), 바실루스 서브틸리스, 스트렙토코커스 크레모리스, 및 스트렙토코커스 리비단스를 포함한다. 일부 경우에, Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 Sf9 및 Sf21 세포와 같지만 이에 한정되지 않는 곤충 세포 또는 사카로마이세스, 피치아, 클루이베로마이세스, 한세 놀라 및 야로위아 속의 유기체와 같지만 이에 한정되지 않는 효모 세포에서 생산된다. 일부 경우에, Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 무세포 번역 시스템을 사용하여 시험관 내에서 발현된다. 원핵 (예를 들어, 대장균) 및 진핵 (예를 들어, 밀 배아, 토끼 망상혈구) 세포로부터 유래된 시험관 내 번역 시스템이 이용 가능하고, 일부 구현예에서, 관심 단백질의 발현 수준 및 기능적 특성에 기초하여 선택된다. 예를 들어, 당업자가 이해하는 바와 같이, 일부 디스플레이 기술, 예를 들어 리보솜 디스플레이를 위해 시험관 내 번역이 필요하다. 게다가, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 액체상 펩티드 합성 및 고체상 펩티드 합성과 같지만, 이에 한정되지 않는 화학적 합성 방법에 의해 생산된다. 박테리아 추출물과 같은 비글리코실화 시스템을 이용한 시험관 내 전사의 경우, Fc는 천연 글리코실화 부위가 존재하더라도 당화되지 않을 것이므로 Fc의 불활성화는 동등하게 얻어질 것이다.

[0319] 일부 구현예에서, 폴리펩티드 작제물은 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 아미노산 모방체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 자연적으로 암호화된 아미노산은 일반적으로 20개의 공통 아미노산 (알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린) 및 피로리신 및 셀레노시스테인을 지칭한다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산, 예를 들어, 수소에 결합된 탄소, 카르복실기, 아미노기, 및 R 기, 예를 들어 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폰사이드, 메티오닌 메틸 설폰과 같은 동일한 기본 화학 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 이러한 유사체는 변형된 R 기 (예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 골격을 갖지만, 일반적으로 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다.

[0320] 단백질 생산, 회수 및 정제

[0321] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드를 생산하기 위해 사용되는 숙주 세포는 선택된 숙주 세포의 배양에 적합한 배지에서 성장한다. 포유동물 숙주 세포에 적합한 배지의 예는 최소 필수 배지 (MEM), 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM), Expi293[™] 발현 배지, 소 태아 혈청 (FBS)이 보충된 DMEM, 및 RPMI-1640을 포함한다. 박테리아 숙주 세포에 대해 적합한 배지의 예는 루리아 브로스 (LB)와 선택제, 예를 들어, 암피실린과 같은 필수 보충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 적합한 온도, 예를 들어 약 20°C 내지 약 39°C, 예를 들어, 약 25°C 내지 약 37°C, 바람직하게는 37°C, 및 CO₂ 수준, 예를 들어 약 5% 내지 10%에서 배양된다. 일부 구현예에서, 배지의 pH는 주로 숙주 유기체에 따라, 약 pH 6.8 내지 pH 7.4, 예를 들어, pH 7.0이다. 발현 박테리아 유도성 프로모터를 사용하면, 프로모터의 활성화에 적합한 조건에서 단백질 발현을 유도할 수 있다.

[0322] 일부 구현예에서, 단백질 회수는 예를 들어 삼투성 쇼크, 초음파 처리, 또는 용해에 의해 숙주 세포를 파괴하는

것을 포함한다. 세포가 파괴되면, 원심분리 또는 여과를 통해 세포 잔해를 제거한다. 그런 다음 단백질을 추가로 정제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드는 단백질 정제의 다양한 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 (예를 들어, 이온 교환 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 및 크기 배제 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 차등 용해도, 또는 단백질의 정제를 위한 임의의 다른 표준 기법에 의해 정제된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 단백질은 단리되고 친화도 컬럼 예를 들어 단백질 A 컬럼 (예를 들어, POROS 단백질 A 크로마토그래피)을 적절하게 선택하고 크로마토그래피 컬럼 (예를 들어, POROS HS-50 양이온 교환 크로마토그래피), 여과, 한외 여과, 탈염 및 투석 절차와 조합함으로써 정제된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 정제를 용이하게 하기 위해 펩티드와 같은 마커 서열에 접합된다. 마커 아미노산 서열의 예는 핵사-히스티딘 펩티드 (His6-태그 (서열 번호 223))이고, 이는 마이크로몰 친화도로 니켈 기능화된 아가로스 친화 컬럼에 결합할 수 있다. 대안으로, 인플루엔자 혈구응집소 단백질에서 유래된 에피토프에 해당하는, 혈구응집소 "HA" 태그가 사용될 수 있다.

[0323] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드, 예를 들어 SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 표 2, 5, 및 6에 제공된 임의의 변이체) 및 Fc 변이체와 같은 융합 파트너를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 예를 들어, 유전자 요법의 맥락에서, 본 개시내용의 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자를 함유하는 벡터 예를 들어 바이러스 벡터 (예를 들어, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 폭스바이러스 벡터 (예를 들어 백시니아 바이러스 벡터, 예를 들어 변형 백시니아 양카라 (MVA)), 아데노-관련 바이러스 벡터, 및 알파바이러스 벡터)를 투여함으로써 대상체 (예를 들어, 인간)의 세포로 생산된다. 벡터는 일단 대상체의 세포 내부에서 (예를 들어, 형질전환, 형질감염, 전기천공, 인산칼슘 침전, 직접 미세주입, 감염 등에 의해) 본원에 개시된 폴리펩티드의 발현을 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드는 세포로부터 분비된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애의 치료가 원하는 결과인 경우, 추가 조치가 필요하지 않다. 일부 구현예에서, 단백질의 수집이 필요한 경우, 혈액은 대상체로부터 수집되고 단백질은 다양한 방법에 의해 혈액으로부터 정제된다.

[0324] 암을 치료하는 방법

[0325] 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 SIRP α D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 및 (b) 치료용 항체를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0326] 폐암

[0327] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 SIRP α D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 (b) PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 파괴하는 치료용 항체를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 폐암 (예를 들어, 비소세포폐암 또는 "NSCLC")을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 폐암 (예를 들어, NSCLC)에 대한 선행 요법을 받는 동안 (또는 이후에) 진행되었다 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨). 일부 구현예에서, 선행 요법은 면역 관문 억제제 (CPI) 요법이었다. 추가적으로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서, 개체는 50% 미만의 PD-L1 중앙 비율 점수 (TPS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 선행 CPI 요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역인 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 136 또는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 치료용 항체는 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펩트올리주맙이다.

- [0328] 일부 구현예에서, 펙브롤리주맵은 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 펙브롤리주맵은 정맥 내 주입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 펙브롤리주맵은 이의 표지 지침에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 펙브롤리주맵은 3주마다 (Q3W) 약 200 mg의 용량으로 (예를 들어, IV 주입을 통해) 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 펙브롤리주맵은 최대 24개월 동안 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 펙브롤리주맵은 적어도 24개월 동안 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 펙브롤리주맵의 용량 변경은 지역 패키지 삽입물에 따라 이루어진다. 펙브롤리주맵 제조, 분배, 투여량, 및 투여 계획에 대한 완전한 정보는 지역 패키지 삽입물에서 찾을 수 있다 (미국의 경우, 예를 들어, [www\(dot\)accessdata\(dot\)fda\(dot\)gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s0121b1\(dot\)pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s0121b1.pdf) 참조; 유럽에 대해, 예를 들어, [www\(dot\)ema\(dot\)europa\(dot\)eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en\(dot\)pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf) 참조). 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 매주 (즉, 7일마다 1회 또는 "qw"), 예를 들어, 10.0 mg/kg의 용량으로 개체에 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다.
- [0329] 일부 구현예에서, 폐암은 NSCLC이다. 일부 구현예에서, NSCLC는 국소 진행된 NSCLC이다. 일부 구현예에서, NSCLC는 전이성 NSCLC이다. 일부 구현예에서, 개체는 전이성 NSCLC를 갖고 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 사용한 선행 요법의 시작 8주 이내에 질환 진행이 입증되지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 $\geq 1\%$ 의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS) 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 $< 50\%$ TPS 점수인 국소 진행 또는 전이성 NSCLC를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 전이성 질환에 대한 전신 요법 후 진행되었다. 일부 구현예에서, 개체는 $\geq 1\%$ 의 TPS 점수를 갖는 국소 진행 또는 전이성 NSCLC를 갖고, 개체는 NSCLC에 대한 선행 관문 억제제 (CPI) 요법에서 진행되었다.
- [0330] 일부 구현예에서, 개체가 진행된 폐암 (예를 들어, NSCLC)에 대한 선행 CPI 요법은 니볼루맵, 펙브롤리주맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 더발루맵, 세미플리맵, 티슬렐리주맵 (BGB-A317로도 알려짐), 토리팔리맵, 신틸리맵, 캄렐리주맵 (SHR-1210 또는 INCSHR-1210으로도 알려짐), 스파르탈리주맵 (PDR001로도 알려짐), TSR-042, 및/또는 FAZ053을 사용하는 치료를 포함하는 요법이였다. 일부 구현예에서, 개체가 예를 들어, 고형 종양 반응 평가 (RECIST) 기준 (예를 들어, 버전 1.0 또는 1.1) 또는 변형된 RECIST 기준 (예를 들어, Therasse 등 (2000) *J. Natl Cancer Inst.* 92: 205-216; Eisenhauer 등 (2009) *Eur J. Cancer.* 45: 229-247; 및 Jang 등 (2013) *Chin J. Cancer Res.* 25(6): 689-694 참조), 세계 보건 기구 (WHO) 기준 (예를 들어, WHO. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organization Offset Publication; 1979. p. 48; 및 Miller 등 (1981) *Cancer.* 47: 207-214 참조), 또는 Hwang 등 (2017) "Response Evaluation of Chemotherapy for Lung Cancer." *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 80(2): 136-142에 기술된 반응 기준의 임의의 세트 및 거기에 인용된 참고 문헌에 의해 평가되는 바와 같이, 진행성 질환 (PD)을 입증하면 개체는 폐암 (예를 들어, NSCLC)에 대한 선행 CPI 요법에 진행하는 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 개체는 폐암 (예를 들어, NSCLC)에 대한 표준 요법 (예를 들어, 치유 요법)에 저항성이다. 일부 구현예에서, 폐암 (예를 들어, NSCLC)을 치료할 수 있는 표준 요법 (예를 들어, 치유 요법)이 없다.
- [0331] 일부 구현예에서, 개체의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)를 포르말린-고정, 파라핀-포매 (FFPE) 인간 조직 절편에서 PD-L1의 검출을 위한 시험관 내 진단 면역조직화학 (IHC) 분석을 사용하여 평가하였다. 일부 구현예에서, IHC 분석은 PD-L1 IHC 22C3 Pharm Dx이다. PD-L1 IHC 22C3 Pharm Dx는 쥐 단일클론 항-PD-L1 항체 (클론 22C3)가 ENVISION™ FLEX 시각화 시스템을 사용하는 DAKO™ AUTOSTAINER LINK 48 자동 염색 시스템에서 개체 (예를 들어, 환자)로부터 얻은 포르말린-고정, 파라핀-포매 (FFPE) 폐암 조직 (예를 들어, NSCLC 조직)에서 PD-L1 (즉, 인간 PD-L1)을 검출하는데 사용되는 정성적 면역조직화학 분석법이다. 일부 구현예에서, TPS는 개체 (예를 들어, 환자)로부터의 폐암 (예를 들어, NSCLC) 조직 샘플에서의 PD-L1 단백질 발현의 척도이다. 일부 구현예에서, TPS는 임의의 강도에서 부분적 또는 완전한 막 염색을 나타내는 생존 가능한 종양 세포의 백분율이다. TPS $\geq 50\%$ 의 생존 가능한 종양 세포가 어떤 강도에서도 막 염색을 나타내는 경우 표본은 PD-L1 양성으로 간주되어야 한다. 일부 구현예에서, 종양 관련 면역 세포 (예를 들어 침윤성 림프구 또는 대식세포)는 TPS 측정을 위한 스코어링에 포함되지 않는다. 일부 구현예에서 폐암 (예를 들어, NSCLC) 샘플의 표지화는 병리학자에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 염색은 10x-40x 배율에서 광학 현미경을 통해 평가된다. PD-L1 IHC 22C3 Pharm Dx 분석, 분석을 수행하기 위한 시약 및 장비, 분석 결과 해석, 및 TPS 스코어링에 대한 추가의 자세한 내용은 [www\(dot\)accessdata\(dot\)fda\(dot\)gov/cdrh_docs/pdf15/p150013b\(dot\)pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/p150013b.pdf) 및 Reck 등 (2016) "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *NEJM.* 375: 1823-1833에서 제공된다.
- [0332] **두경부암**
- [0333] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 SIRP α D1 도메인

변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 (b) PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 파괴하는 치료용 항체를 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 투여하는 것을 포함하는 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평세포암종 또는 "HNSC")을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 두경부암 (예를 들어, HNSC)에 대한 선행 요법 동안 또는 선행 요법 후에 진행되었다 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨). 일부 구현예에서, 선행 요법은 백금 함유 요법이었다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역인 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 136 또는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 치료용 항체는 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펩트폴리주맵이다. 일부 구현예에서, HNSC는 PD-L1 음성이다. 일부 구현예에서, HNSC는 PD-L1 양성이다. "PD-L1 음성" 및 "PD-L1 양성"에 관한 추가 세부사항은 본원의 다른 곳에서 제공된다.

[0334] 일부 구현예에서, 펩트폴리주맵은 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 펩트폴리주맵은 정맥 내 주입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 펩트폴리주맵은 이의 표지 지침에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 펩트폴리주맵은 3 주마다 (Q3W) 약 200 mg의 용량으로 (예를 들어, IV 주입을 통해) 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 펩트폴리주맵은 최대 24개월 동안 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 펩트폴리주맵은 적어도 24개월 동안 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 펩트폴리주맵의 용량 변경은 지역 패키지 삽입물에 따라 이루어진다. 펩트폴리주맵 제조, 분배, 투여량, 및 투여 계획에 대한 완전한 정보 지역 패키지 삽입물에서 찾을 수 있다 (미국에 대해, 예를 들어, [www\(dot\)accessdata\(dot\)fda\(dot\)gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s0121bl\(dot\)pdf](http://www(dot)accessdata(dot)fda(dot)gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s0121bl(dot)pdf) 참조; 유럽에 대해, 예를 들어, [www\(dot\)ema\(dot\)europa\(dot\)eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en\(dot\)pdf](http://www(dot)ema(dot)europa(dot)eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en(dot)pdf) 참조). 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 매주 (즉, 7일마다 1회 또는 "qw"), 예를 들어, 10.0 mg/kg의 용량으로 개체에 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다.

[0335] 일부 구현예에서, 개체는 재발성 HNSC를 갖는다. 일부 구현예에서, HNSC는 전이성 HNSC이다. 일부 구현예에서, 개체는 면역 관문 억제제를 사용하는 선행 요법 ("CPI")를 받았고, 즉, 개체는 "CPI 경험" 개체이다. 일부 구현예에서, 개체는 재발성 또는 전이성 HNSC를 갖고 CPI를 사용하는 선행 요법의 시작 8주 이내에 질환 진행을 나타내지 않았다. 일부 구현예에서, 선행 CPI 요법은 PD-1 또는 PD-L1 억제제이거나 이를 포함하였다. 일부 구현예에서, 선행 CPI는 니볼루맵, 펩트폴리주맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 더발루맵, 세미폴리맵, 티슬렐리주맵 (BGB-A317로도 알려짐), 토리팔리맵, 신틸리맵, 캄렐리주맵 (SHR-1210 또는 INCshr-1210으로도 알려짐), 스파르탈리주맵 (PDR001로도 알려짐), TSR-042, 및/또는 FAZ053을 사용하는 치료이거나 이를 포함하였다. 일부 구현예에서, 개체는 CPI를 사용하는 선행 요법을 받은 적이 없다 (예를 들어, 개체는 "면역 관문 억제제 나이트" 또는 "CPI 나이트"임).

[0336] 일부 구현예에서, 개체가 진행되거나 개체가 진행된 후의 선행 백금 함유 요법은 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 및/또는 사트라플라틴을 사용하는 치료를 포함하는 요법이었다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 고형 종양 반응 평가 (RECIST) 기준 (예를 들어, 버전 1.0 or 1.1) 또는 변형된 RECIST 기준 (예를 들어, Therasse 등 (2000) *J. Natl Cancer Inst.* 92: 205-216; Eisenhauer 등 (2009) *Eur J. Cancer.* 45: 229-247; 및 Jang 등 (2013) *Chin J. Cancer Res.* 25(6): 689-694) 참조, 세계 보건 기구 (WHO) 기준 (예를 들어, WHO. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organization Offset Publication; 1979. p. 48; 및 Miller 등 (1981) *Cancer.* 47: 207-214 참조), 또는 Wray 등 (2016) "Therapy Response Assessment and Patient Outcomes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: FDG PET Hopkins Criteria Versus Residual Neck Node Size and

Morphologic Features." *Am J. Roentgenology*. 207:641-647에 기술된 반응 기준의 세트에 의해 평가된 바와 같이, 개체가 진행성 질환 (PD)을 나타내면 개체는 두경부암 (예를 들어, HNSCC)에 대한 선행 백금 함유 요법 동안 또는 이후에 진행된 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 개체는 두경부암 (예를 들어, HNSCC)에 대한 표준 요법 (예를 들어, 치유 요법)에 저항성이다. 일부 구현예에서, 두경부암 (예를 들어, HNSCC)을 치료할 수 있는 표준 요법 (예를 들어, 치유 요법)이 없다.

[0337] 위/위식도 (GEJ) 암

[0338] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 SIRP α D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 (b) 치료적 항-HER2 항체를 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 투여하는 것을 포함하는 위 / 위식도 (GEJ) 암 (예를 들어, HER2-양성 위 또는 GEJ 선암)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 위/GEJ 암 (예를 들어, 위/GEJ 선암)에 대한 선행 요법 동안 또는 이후에 진행되었고 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨), 그리고 여기서 선행 요법은 항-HER2 항체 요법 및/또는 플루오로피리미딘-기반 요법이었다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 deIG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, deIG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역인 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 136 또는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드와 병용하여 개체에 투여되는 치료적 항-HER2 항체는 트라스투주맙이다.

[0339] 일부 구현예에서, 트라스투주맙은 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 트라스투주맙은 정맥 내 주입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 트라스투주맙은 이의 표지 지침에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 트라스투주맙은 3주마다 (Q3W) 개체에 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다. 일부 구현예에서, 트라스투주맙의 초기 (즉, 제1) 용량은 약 8 mg/kg이고, 모든 후속 용량 (즉, 제1 용량 후)은 약 6 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 트라스투주맙의 용량 변경은 지역 패키지 삽입물에 따라 이루어진다. 트라스투주맙 제조, 분배, 투여량, 및 투여 계획에 대한 완전한 정보는 지역 패키지 삽입물에서 찾을 수 있다 (미국에 대해, 예를 들어, [www.accessdata\(dot\)fda\(dot\)gov/drugsatfda_docs/label/2017/103792s53371b1\(dot\) pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103792s53371b1.pdf) 참조; 유럽에 대해, 예를 들어, [www\(dot\)ema\(dot\)Europa\(dot\)eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_en\(dot\)pdf](http://www(dot)ema(dot)Europa(dot)eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_en(dot)pdf) 참조). 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 매주 (즉, 7일마다 1회 또는 "qw"), 예를 들어, 10.0 mg/kg의 용량으로 개체에 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다.

[0340] 일부 구현예에서 위 또는 GEJ 암의 HER2 상태 (즉, HER2-양성 상태 또는 HER2-음성 상태)는 면역조직화학 (IHC) 또는 제자리 혼성화 (ISH, 예를 들어, 형광 ISH 또는 "FISH")를 통해 평가된다. 일부 구현예에서, 위 또는 GEJ 암의 HER2 상태는 Abrahao-Machado 등 (2016) *World J. Gastroenterol.* 22(19): 4619-4625 및 거기에 인용된 참고 문헌에 기술된 기준에 따라 평가된다. 일부 구현예에서, HER2-양성 위 또는 HER2-양성 GEJ 암은 HER2-양성 위/ HER2-양성 GEJ 선암이다. 일부 구현예에서, HER2-양성 위/ HER2-양성 GEJ 암 (예를 들어, 선암)은 전이성 위/GEJ 암 (예를 들어, 전이성 선암)이다. 일부 구현예에서, 개체는 전이성 위/GEJ 암 (예를 들어, 선암)을 갖고 선행 요법에 대한 최선의 반응으로서 적어도 안정화 질환 (SD)의 반응 (즉, 진행성 질환 (PD)보다 양호한 반응)을 입증하였다.

[0341] 일부 구현예에서, 개체는 항-HER2 항체를 사용하는 선행 요법 동안 또는 선행 요법 후에 진행되었다 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨). 일부 구현예에서, 선행 항-HER2 항체 요법은 트라스투주맙, 페르투주맙, 및/또는 마르게톡시맙을 사용하는 치료를 포함하였다. 추가적으로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서, 개체는 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 선행 요법 동안 또는 선행 요법 후에 진행되었다 (예를 들어, 질환 진행이 입증

됨). 일부 구현예에서 선행 플루오로피리미딘-기반 요법은 예를 들어, 카페시타빈, 플록슈리딘, 4-플루오로우라실, 5-플루오로우라실, 카르모푸르, 독시플루리딘, 프토라푸르 (테가푸르), UFT (즉, 프토라푸르와 우라실의 1:4 몰 조합), S-1 (프토라푸르, 기메라실 및 오테라실의 조합), 및/또는 FOLFOX (폴린산, 5-플루오로우라실, 및 옥살리플라틴의 조합)을 사용하는 치료를 포함하였다. 일부 구현예에서, 개체는 항-HER2 항체 및 플루오로피리미딘-기반 요법을 사용하는 요법 도안 또는 요법 후에 진행되었다. 일부 구현예에서, 항-HER2 항체 및 플루오로피리미딘-기반 요법은 병용 투여되었다 (예를 들어, 여기서 두 제제는 단일 치료 요법의 일부임). 일부 구현예에서 항-HER2 항체 및 플루오로피리미딘-기반 요법은 각각 별개의 치료 요법으로 (예를 들어 2개의 별개의 선행 요법 또는 2개의 별개의 선행 요법 라인에서) 투여되었다.

[0342] 일부 구현예에서, 예를 들어, 고형 종양 반응 평가 (RECIST) 기준 (예를 들어, 버전 1.0 또는 1.1) 또는 변형된 RECIST 기준 (예를 들어, Therasse 등 (2000) *J. Natl Cancer Inst.* 92: 205-216; Eisenhauer 등 (2009) *Eur J. Cancer.* 45: 229-247; 및 Jang 등 (2013) *Chin J. Cancer Res.* 25(6): 689-694 참조), 세계 보건 기구 (WHO) 기준 (예를 들어, WHO. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organization Offset Publication; 1979. p. 48; 및 Miller 등 (1981) *Cancer.* 47: 207-214 참조), 또는 Kurokawa 등 (2013) *Ann Surg Oncol.* 20(9): 3009-3014; Yanagawa 등 (2012) *J Nucl Med.* 53(6): 872-880; Lordick 등 (2016) *Ann Oncol.* 27(suppl 5): v50-v57; 또는 Kim 등 (2015) *Oncology.* 88:69-75에 기술된 반응 기준의 세트에 의해 평가된 바와 같이, 개체가 진행성 질환 (PD)을 나타내면 위 / GEJ 암 (예를 들어, HER2-양성 위 / GEJ 암)에 대한 선행 항-HER2 항체 요법 및/또는 선행 플루오로피리미딘-기반 요법에서 진행된 것으로 개체는 고려된다. 일부 구현예에서, 개체는 위 / GEJ 암 (예를 들어, HER2-양성 위 / HER2-양성 GEJ 암)에 대한 표준 요법 (예를 들어, 치유 요법)에 대해 저항성이다. 일부 구현예에서, 위 / GEJ 암 (예를 들어, HER2-양성 위 / HER2-양성 GEJ 암)을 치료할 수 있는 표준 요법 (예를 들어, 치유 요법)이 없다.

[0343] 림프종

[0344] (i) 공격적 비호지킨 림프종

[0345] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 SIRP α D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 (b) 치료적 항-CD20 항체를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 공격적 비호지킨 림프종 또는 "NHL" (예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종 ("DLBCL", 예를 들어, 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL 또는 외투 세포 림프종 (MCL))을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 공격적 NHL은 재발성 및/또는 불응성 공격적 NHL이고 (예를 들어, 상기 개체는 공격적 NHL에 대한 선행 치료 동안 또는 이후에 재발되고/거나 공격적 NHL에 대한 선행 치료에 대해 불응성임) 여기서 공격적 NHL (예를 들어, DLBCL, 예를 들어 신규 DLBCL, 형질전환된 DLBCL, 또는 외투 세포 림프종)에 대해 가능한 요법 (예를 들어, 치유 요법)이 없다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역인 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 136 또는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 치료적 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 일부 구현예에서, 공격적 NHL은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 예를 들어, 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL이다. 일부 구현예에서, 공격적 NHL은 외투 세포 림프종 (MCL)이다.

[0346] 일부 구현예에서, 리툭시맙은 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙은 정맥 내 주입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙은 이의 표지 지침에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙은 약 375 mg/m²의 용

량으로 개체에 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다. 일부 구현예에서, 리톡시맙의 처음 4회 용량 (즉 용량 1-4)은 치료의 처음 4주 (예를 들어, 28일) 동안 주 1회 (예를 들어, 7일마다 1회 또는 "qw") 개체에 (예를 들어, 약 375 mg/m²의 용량으로) 투여되고, 다음 8회 용량 (즉, 용량 5-12)은 4주에 한 번 (예를 들어, 28일마다 또는 "q4w") 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 리톡시맙의 처음 4회 용량 (즉 용량 1-4)은 치료의 처음 4주 (예를 들어, 28일) 동안 주 1회 (예를 들어, 7일마다 1회 또는 "qw") 개체에 (예를 들어, 약 375 mg/m²의 용량으로) 투여되고, 다음 4회 용량 (즉, 용량 5-8)은 4주에 한 번 (예를 들어, 28일마다 또는 "q4w") 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 리톡시맙의 용량 변경은 지역 패키지 삽입물에 따라 이루어진다. 리톡시맙 제조, 분배, 투여량, 및 투여 계획에 대한 완전한 정보는 지역 패키지 삽입물에서 찾을 수 있다 (미국에 대해, 예를 들어, [www\(dot\)accessdata\(dot\)fda\(dot\)gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s53881b1\(dot\)pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s53881b1.pdf) 참조; 유럽에 대해, 예를 들어, [www\(dot\)ema\(dot\)europa\(dot\)eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en\(dot\)pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf) 참조). 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 매주 (즉, 7일마다 1회 또는 "qw"), 예를 들어, 10.0 mg/kg 또는 15.0 mg/kg의 용량으로 개체에 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다.

[0347] 일부 구현예에서, 개체가 림프종의 이전 병력이 없는 경우 개체는 신규 DLBCL (예를 들어, 신규 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)를 갖는 것으로 진단된다. 일부 구현예에서, 개체가 림프종의 이전 병력, 예를 들어, 무통성 림프종, 예를 들어 변연부 림프종, 림프형질세포성 림프종, 소림프구성 림프종/ 만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종, 또는 림프구 우세 호지킨 림프종이 있는 경우 개체는 형질전환된 DLBCL을 갖는 것으로 진단된다. 일부 구현예에서, 개체가 하기 염색체 이상 중 하나 이상을 갖는 것으로 밝혀지면 개체는 외투 세포 림프종 (MCL)을 갖는 것으로 진단된다: t(11;14), t(14;18). 일부 구현예에서, SOX11 과발현이 개체로부터의 백혈병 세포의 샘플에서 검출되면 개체는 외투 세포 림프종 (MCL)으로 진단된다. 신규 DLBCL, 형질전환된 DLBCL, 및 MCL을 진단하는 다른 기준은 당 업계에 알려져 있고 당업자에 의해 일상적으로 사용된다. 예를 들어, Balsas 등 (2017) Blood. 130(4):501-513; National Guideline Alliance (UK). Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul. (NICE Guideline, No. 52.) 3, Staging; Dreyling 등 Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:191-8; 및 다른 것 참조.

[0348] 일부 구현예에서, 개체가 선행 요법에 대해 최소 안정 질환 (SD)의 치료적 반응을 달성했지만, 선행 요법의 중단 후, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나의 범위에서 반응하지 않으면 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨) 개체는 공격적 NHL (예를 들어, 신규 DLBCL, 형질전환된 DLBCL, 또는 MCL)에 대한 선행 요법 후 재발된 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 개체가 선행 요법에 반응하지 않으면 (예를 들어, 선행 요법 동안 또는 이후에 최소 안정 질환 (SD)의 치료적 반응을 달성하는데 실패함) 개체는 공격적 NHL에 대한 선행 요법에 대해 불응성인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 공격적 NHL에 대한 요법에 대한 치료적 반응은 Cheson 등 (2014) "Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification." *J. Clin Oncol.* 32: 3059-3067에 기술된 기준에 따라 평가된다.

[0349] 일부 구현예에서, 개체는 공격적 NHL에 대해 적어도 하나의 선행 요법 (예를 들어, 적어도 하나의 선행 표준 승인된 요법, 적어도 2개의 선행 표준 승인된 요법, 적어도 3개의 표준 승인된 요법 등)을 사용하는 치료에 불응성이거나 이후에 재발되었다. DLBCL (예를 들어, 신규 또는 형질전환된 DLBCL) 및 MCL에 대한 표준 요법은 예를 들어, 리톡시맙, RCHP (즉, 리톡시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 및 프레드니손); R-CHOP (즉, 리톡시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손); R-CHOEP (즉, 6 주기 동안 21일 주기로 투여되는 리톡시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포시드, 및 프레드니손); EPOCH-R (즉, 일반적으로 4일에 걸쳐 연속 주입으로 투여되는 리톡시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포시드, 및 프레드니손); R-GCVP (즉, 리톡시맙, 젬시타빈, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론); R-CEPP (즉, 리톡시맙, 시클로포스파미드, 에토포시드, 프로카르바진, 및 프레드니손); R-CEOP (즉, 리톡시맙, 시클로포스파미드, 에피루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손); R-CVP (즉, 리톡시맙, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손); 리톡시맙 및 벤다무스틴; 리톡시맙 및 레날리도마이드; DHAP (즉, 텍사메타손, 고용량 시타라빈 및 시스플라틴); RDHAP (즉, 리톡시맙과 병용된 DHAP); ICE (즉, 이포스파미드, 카르보플라틴, 및 에토포시드); RICE (즉, 리톡시맙과 병용된 ICE); DICE (즉, 텍사메타손과 병용된 ICE); DICE 및 메스나; BEAM (즉, 카르무스틴, 에토포시드, 시타라빈, 및 멜팔란); R-BEAM (즉, 리톡시맙과 병용된 BEAM); ESHAP (즉, 에토포시드, 솔루메드롤, 고용량 시타라빈, 및 시스플라틴); R-ESHAP (즉, 리톡시맙과 병용된 ESHAP); MIME (즉, 메틸-글리옥살-비스(구아닐히드라존), 이포스파미드, 메토타렉세이트, 및 에토포시드);

파사클리십 (INCB050465

로도 알려짐); MATRIX (즉, 메토티렉세이트, 시타라빈, 티오테파, 및 리툽시맙); 초-CVAD 또는 HCVAD (즉, 초분획 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 및 텍사메타손) RHCVD (즉, 리툽시맙과 병용된 HCVAD); RHCVD/MA (즉, 메토티렉세이트 및 시타라빈과 교대하는 RHCVD); DHAP (즉, 텍사메타손, 시스플라틴, 및 시타라빈); R-DHAP (즉, 리툽시맙과 병용된 DHAP); 이브루티닙; 리툽시맙, 오비니투주맙, CVAD (즉, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론); RCVAD (즉, 리툽시맙과 병용된 CVAD); GemOx (즉, 젬시타빈 및 옥살리플라틴); R-GemOx (즉, 리툽시맙과 병용된 GemOx); DHAX (즉, 텍사메타손, 시타라빈, 및 옥살리플라틴); R-DHAX (즉, 리툽시맙과 병용된 DHAX); GIFOX (즉, 젬시타빈, 이포스파미드, 및 옥살리플라틴); RGIFOX (즉, 리툽시맙과 병용된 GIFOX); 보르테조밋 및 GIFOX; ASCT (즉, 자가 줄기 세포 이식) HD-ASCT (즉, 고용량 요법, 예를 들어, 고용량 화학요법과 병용된 ASCT); CAR T-세포 요법 (예를 들어, 티사젠레클레우셀 또는 악시캅타진); 트랜독시맙 베도틴, 및 레날리도마이드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 공격적 NHL에 대한 선행 요법은 선행 요법 중 임의의 2가지 이상을 포함하였다 (단일 치료 요법으로 함께 제공되거나, 별도의 치료 요법으로 제공됨). 일부 구현예에서, 공격적 NHL (예를 들어, 재발성/불응성 공격적 NHL)을 갖는 개체를 위한 가능한 치료 옵션 (예를 들어, 치유적 치료 옵션)이 없다. 일부 구현예에서, 개체는 치유 요법이 가능하지 않는 DLBCL (예를 들어, 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL) 또는 MCL을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 표준 승인된 요법 (예를 들어, 치유 요법) 후에 재발되거나 이에 대해 불응성인 DLBCL (예를 들어, 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL) 또는 MCL을 갖는다.

[0350] (ii) 무통성 림프종

[0351] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRP α D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 SIRP α D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기술된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 (b) 치료적 항-CD20 항체를 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 투여하는 것을 포함하는 무통성 림프종을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 무통성 림프종은 재발성 및/또는 불응성 무통성 림프종 (예를 들어, 상기 개체는 무통성 림프종에 대한 적어도 하나의 선행 치료, 예를 들어, 표준 승인된 요법 동안 또는 이후에 재발되고/거나, 무통성 림프종에 대한 적어도 하나의 선행 치료, 예를 들어, 표준 승인된 요법에 대해 불응성)이다. 일부 구현예에서, 개체는 무통성 림프종에 대한 하나 이상의 표준 승인된 요법 (예를 들어,

2, 3개 이상의 표준 요법) 동안 또는 이후에 재발되고/거나 무통성 림프종에 대한 하나 이상의 표준 요법 (예를 들어, 2, 3개 이상의 표준 요법, 예를 들어, 치유 요법)에 대해 불응성이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRP α D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역인 Fc 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 136 또는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 치료적 항-CD20 항체는 리툭시맙이다.

[0352] 일부 구현예에서, 리툭시맙은 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙은 정맥 내 주입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙은 이의 표지 지침에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙은 약 375 mg/m^2 의 용량으로 개체에 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙의 처음 4회 용량 (즉 용량 1-4)은 치료의 처음 4주 (예를 들어, 28일) 동안 주 1회 (예를 들어, 7일마다 1회 또는 "qw") 개체에 (예를 들어, 약 375 mg/m^2 의 용량으로) 투여되고, 다음 8회 용량 (즉, 용량 5-12)은 4주에 한 번 (예를 들어, 28일마다 또는 "q4w") 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙의 처음 4회 용량 (즉 용량 1-4)은 치료의 처음 4주 (예를 들어, 28일) 동안 주 1회 (예를 들어, 7일마다 1회 또는 "qw") 개체에 (예를 들어, 약 375 mg/m^2 의 용량으로) 투여되고, 다음 4회 용량 (즉, 용량 5-8)은 4주에 한 번 (예를 들어, 28일마다 또는 "q4w") 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙의 용량 변경은 지역 패키지 삽입물에 따라 이루어진다. 리툭시맙 제조, 분배, 투여량, 및 투여 계획에 대한 완전한 정보는 지역 패키지 삽입물에서 찾을 수 있다 (미국에 대해, 예를 들어, [www\(dot\)accessdata\(dot\)fda\(dot\)gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s53881b1\(dot\)pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s53881b1.pdf) 참조; 유럽에 대해, 예를 들어, [www\(dot\)ema\(dot\)europa\(dot\)eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en\(dot\)pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf) 참조). 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 개체에 매주 (즉, 7일마다 1회 또는 "qw"), 예를 들어, 10.0 mg/kg 또는 15.0 mg/kg의 용량으로 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다.

[0353] 일부 구현예에서, 무통성 림프종은 무통성 비호지킨 림프종 (NHL)이다. 일부 구현예에서, 무통성 NHL은 변연부 림프종 (MZL)이다. 일부 구현예에서, 무통성 NHL은 여포성 림프종 (FL)이다. 변연부 림프종 및 여포성 림프종 (뿐만 아니라 DLBCL, 및 외투 세포 림프종)의 진단 및 분류에 대한 세부내용은 예를 들어, Ayyappan 등 (2018) *Curr Oncol Rep.* 20(4): 33; Dreyling 등 (2013) ESMO Consensus Guidelines: Marginal Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Peripheral T-cell Lymphoma." *Ann Oncol.* 24(4): 857-877; Vose, JM (2017) "Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management." *Am J. Hematol.* 92(8): 806-813; Ciobanu 등 (2013) "Indolent Lymphoma: Diagnosis and Prognosis in Medical Practice." *Maedica (Buchar)* 8(4) 338-342, 및 다른 문헌에서 제공된다.

[0354] 일부 구현예에서, 개체가 선행 요법에 대해 최소 안정 질환 (SD)의 치료적 반응을 달성하였지만, 예를 들어, 선행 요법의 중단 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 내에서 반응이 정지되면 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨) 개체는 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 선행 요법 후 재발된 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 개체가 선행 요법에 반응하지 않으면 (예를 들어, 선행 요법 동안 또는 이후에 최소 안정 질환 (SD)의 치료적 반응을 달성하는데 실패함) 개체는 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 선행 요법에 대해 불응성인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 요법에 대한 치료적 반응은 Cheson 등 (2014) "Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification." *J. Clin Oncol.* 32: 3059-3067에 기술된 기준에 따라 평가된다.

- [0355] 일부 구현예에서, 개체는 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 적어도 하나의 선행 요법 (예를 들어, 적어도 하나의 선행 표준 승인된 요법, 적어도 2개의 선행 표준 승인된 요법, 적어도 3개의 표준 승인된 요법 등)을 사용하는 치료에 불응성이거나 이후에 재발되었다. 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL, 예를 들어 변연부 림프종 또는 여포성 림프종)에 대한 표준 요법은 예를 들어, 공격적 NHL (예를 들어, DLBCL 또는 외투 세포 림프종)에 대한 표준 요법을 포함하지만, 이에 한정되지 않고, 이는 본원의 다른 곳에서 상세히 기술되어 있다. 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 다른 표준 요법은 예를 들어, 플루다라빈, FR (즉, 플루다라빈 및 리톡시맵); FCR (즉, 시클로포스파미드와 병용된 FR); FCM (즉, 플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론); FCMR (즉, 리톡시맵과 병용된 FCM); 이브리투모맵 티옥세탄; 토시투모맵; 보리노스타트; 에베롤리무스; 보르테오미드; 나비토클락스 (ABT-263으로도 알려짐); 고용량 요법 (HDT); 자가 줄기 세포 이식; 및 동종 줄기 세포 이식을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 선행 요법은 선행 표준 요법 (공격적 NHL에 대한 요법을 포함하고, 이는 본원의 다른 곳에서 기술됨) 중 2개 이상을 포함하였다. 일부 구현예에서, 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 2개 이상의 표준 요법 (공격적 NHL에 대한 표준 치료를 포함)은 단일 치료 요법에서 함께 주어졌다. 일부 구현예에서, 무통성 NHL에 대한 2개 이상의 표준 요법 (공격적 NHL에 대한 표준 치료를 포함)은 별도의 치료 요법에서 주어졌다. 일부 구현예에서, 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL) (예를 들어, 재발성/불응성 무통성 NHL)이 있는 개체에 대한 가능한 치료 옵션 (예를 들어, 치유 치료 옵션)이 없다.
- [0356] 본원에 제공된 임의의 치료 방법의 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 20 mm 테플론 코팅된 고무 격막 마개 및 알루미늄 씰로 밀봉된 100 mg/5 ml 유형 I 투명 유리 바이알에서 사용 (예를 들어, 정맥 내 투여)하기 위해 공급된다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 20 mm 테플론 코팅된 고무 격막 마개 및 알루미늄 씰로 밀봉된 400 mg/20 ml 유형 I 투명 유리 바이알에서 사용 (예를 들어, 정맥 내 투여)하기 위해 공급된다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 사용 (예를 들어, 정맥 내 투여)전까지 2-8°C (36-46°F)에서 이의 원래 용기에 저장된다.
- [0357] 본원에 기술된 임의의 치료 방법의 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드)는 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 정맥 내 주입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 이들 값 사이의 모든 범위 포함하는, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, 15.0 mg/kg, 또는 30.0 mg/kg의 용량으로, 개체 (예를 들어, 인간 개체)에 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 개체에 매주 (즉, 7일마다 1회 또는 "qw"), 예를 들어, 이들 값 사이의 모든 범위 포함하는, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, 15.0 mg/kg, 또는 30.0 mg/kg의 용량으로 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 개체에 격주 (즉, 14일마다 1회 또는 "q2w" 또는 "QoW"), 예를 들어, 이들 값 사이의 모든 범위 포함하는, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, 15.0 mg/kg, 또는 30.0 mg/kg의 용량으로 (예를 들어, 정맥 내 주입을 통해) 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 치료용 항체 (예를 들어, 항-PD1 항체 (렘브롤리주맵), 항-HER2 항체 (트라스투주맵), 또는 항-CD20 항체 (리톡시맵))의 투약 계획이 일치하는 날에, 폴리펩티드 및 치료용 항체는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 치료용 항체보다 먼저 (예를 들어, 약 30분 전) 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드의 투여량을 놓친 경우, 치료용 항체는 투여량을 놓친 후 약 24시간 후에 투여된다.
- [0358] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 치료 방법에 대한 NSCLC, HNSCC, 위 암 또는 GEJ 암을 갖는 개체의 치료 반응은 예를 들어, Therasse 등 (2000) *J. Natl 암 Inst.* 92: 205-216; Eisenhauer 등 (2009) *Eur J. Cancer.* 45: 229-247에 기술된, RECIST 버전 1.1 기준, 예를 들어, Nishino, 등 (2013) "Developing a Common Language for Tumor Response to Immunotherapy: Immune-Related Response Criteria Using Unidimensional Measurements." *Clinical Cancer Research* 19(14):3936-43으로부터 적용된, RECIST 1.1 (irRECIST)로부터 유래된 면역 관련 반응 기준에 따라 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 치료 방법에 대한 공격적 림프종 (예를 들어, DLBCL 또는 MCL과 같은 공격적 NHL)을 갖는 개체의 치료 반응은 예를 들어, Cheson 등 (2014) "Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification." *J. Clin Oncol.* 32: 3059-3067에 기술된, 루가노 기준에 따라 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 치료 방법에 대한 무통성 림프종 (예를 들어, FL 또는 MZL과 같은 무통성 NHL)을 갖는 개체의 치료 반응은 루가노 기준에 따라 평가된다 (Cheson 등 2014 참조).
- [0359] 일부 구현예에서, HNSCC, NSCLC, 위 암, 또는 GEJ 암에 대한 치료를 받은 개체는 예를 들어, Therasse 등

(2000) *J. Natl Cancer Inst.* 92: 205-216; Eisenhauer 등 (2009) *Eur J. Cancer.* 45: 229-247에 기술된, RECIST 버전 1.1 기준에 의해 정의되는 적어도 하나의 측정 가능한 병변을 갖는다. 일부 구현예에서, 림프종 (예를 들어, 공격적 림프종 (예를 들어 DLBCL 또는 MCL) 또는 무통성 림프종 (예를 들어 FL 또는 MZL)에 대한 치료를 받은 개체는 예를 들어, Cheson 등 (2014) "Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification." *J. Clin Oncol.* 32: 3059-3067에 기술된, 루가노 기준에 의해 정의되는 적어도 하나의 측정 가능한 병변을 갖는다.

[0360]

일부 구현예에서, 본원의 방법에 따라 치료를 받는 개체는 적절한 골수 기능, 신장 기능, 간 기능, 및 심장 기능을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 0 또는 1의 동부 협력 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 (PS) 점수를 갖는다 (예를 들어, [www\(dot\)nccr\(dot\)org/files/news/ECOG_performance_status\(dot\)pdf](http://www(dot)nccr(dot)org/files/news/ECOG_performance_status(dot)pdf) 참조). 일부 구현예에서, 개체는 스테로이드를 필요로 하는 중후성 중추신경계 (CNS) 전이 또는 연수막 질환을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 본원의 방법에 따라 폐암 (예를 들어, NSCLC)에 대한 치료를 받는 개체는 ALK 또는 EGFR 게놈 종양 이상을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 본원의 방법에 따라 치료를 받는 개체는 스테로이드를 필요로 하는 (비감염성) 폐렴의 병력이 없거나 현재 폐렴이 있다. 일부 구현예에서, 본원의 방법에 따라 치료를 받는 개체는 고등급 림프종 (예를 들어, 버킷 림프종, 림프모구 림프종, 또는 리히터 형질전환), 만성 림프구성 백혈병, 또는 형질 세포 백혈병을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 동종 줄기 세포 구제를 필요로 하는 고용량 화학요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 본원의 방법에 따라 폐암 (예를 들어, NSCLC), 두경부암 (예를 들어, HNSCC), 또는 위/GEJ 암 (예를 들어, HER2-양성 위/GEJ 선암)에 대한 치료를 받는 개체는 골수의 >25%에 대해 사전 조사를 받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 시작 2주 이내에 방사선요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 임의의 항-CD47 또는 항-SIRPα 제를 사용하는 선행 치료를 받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 시작 4주 이내에 (미토마이신 C 또는 니트로소우레아의 경우 6주) 전신 항암 요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 항체 또는 주입된 치료 단백질(들) 또는 치료 단백질을 포함하는 제제(들)의 임의의 부형제에 대해 과민증이 없거나 심각한 알레르기 또는 아나필락시스 반응을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 항 PD-L2 제 또는 다른 면역 세포 표적을 조절하는 것을 목표로 하는 제제 (예를 들어 CTLA-1, OX40, 41BB 등)를 사용하는 선행 요법으로 유래된 등급 3 이상의 면역 관련 부작용 (AE)으로 인해 치료를 중단하지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 실험 항체 또는 생백신 (예를 들어, 홍역, 볼거리, 풍진, 수두/대상포진, 황열병, 광견병, 바실러스 칼메트-게랭 (BCG), 장티푸스 백신, 및 비강 내 인플루엔자 백신을 포함하지만, 이에 한정되지 않음)을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 1차 진단 (예를 들어, 폐암 (NSCLC), 두경부암 (HNSCC), 위/GEJ 암 (HER2-양성 위/GEJ 선암), 공격적 림프종 (신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL 또는 외투 세포 림프종), 또는 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL, 예를 들어 변연부 림프종 또는 여포성 림프종)에 대한 현재 활성 요법을 받지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 시작 14일 이내에 혈액 체제 수혈을 받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 활성자가 면역 장애 (예를 들어, 크론병 류마티스 관절염, 경피증, 전신 홍반성 루프스, 그레이브병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가 면역 혈소판 감소증을 포함하지만, 이에 한정되지 않음) 및 면역계를 위태롭게 하거나 손상시키는 다른 병태 (저감마글로불린혈증 제외)의 병력이 없다. 일부 구현예에서, 개체는 B형 간염 (HBV), C형 간염 (HCV), 알려진 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 또는 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS) 관련 질병을 포함하는, 활성, 조절되지 않는, 임상적으로 유의한 박테리아, 곰팡이, 또는 바이러스 감염을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 활성 이식편대 숙주 질환 (GVHD)이 없거나 GVHD에 대한 면역억제 요법을 받고 있지 않다. 일부 구현예에서, 개체는 지난 12개월 동안 하기 중 어느 것도 갖지 않았다: 심근경색, 중증/불안정 협심증, 관상동맥/말초동맥 우회 이식편, 중후성 유헤혈성 심부전, 뇌혈관 사고, 일과성 허혈 발작, 심부 정맥 혈전증, 또는 중후성 폐색전. 일부 구현예에서, 개체는 예를 들어, 적절하게 치료된 비흑색종 피부암, 또는 잠재적으로 치유 요법을 받은 제자리 암종 (예를 들어, 유방 암종, 제자리 자궁경부암)을 제외하고, 치료 시작 전 최근 3년 이내에 임의의 다른 악성종양으로 진단받지 않았다.

[0361]

키트 및 제조품

[0362]

본 발명의 다른 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 본원에 기술된 융합 폴리펩티드)를 포함하는 제조품 또는 키트가 제공된다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호 81, 서열 번호 85. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG2 Fc 영역; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카바트의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카바

의 EU 인덱스를 따른다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서 폴리펩티드는 서열 번호 135 또는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 본원에 제공된 치료법에 따라 사용하기 위한 것이다.

[0363] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-PD1 항체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD1 항체는 펌프를 리주맵이다. 일부 구현예에서, 키트는 본원의 방법에 따라 개체에서 폐암 (예를 들어, NSCLC, 전이성 NSCLC를 포함)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌프를 리주맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 NSCLC에 대한 선행 요법을 받은 개체에서 폐암 (예를 들어, NSCLC, 전이성 NSCLC를 포함)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌프를 리주맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 폐암에 대한 선행 요법 (예를 들어, 선행 면역 관문 억제제 요법) 동안 (또는 이후) 진행되었다 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨). 일부 구현예에서, 개체는 50% 미만의 PD-L1 중앙 비율 점수 (TPS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 키트는 본원의 방법에 따라 개체에서 HNSCC를 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌프를 리주맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 선행 면역 관문 억제제 요법 (예를 들어, HNSCC에 대해)을 받은 개체에서 HNSCC를 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌프를 리주맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 선행 면역 관문 억제제 요법 (예를 들어, HNSCC에 대해)을 받지 않은 개체에서 HNSCC를 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌프를 리주맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 선행 백금 요법 (예를 들어, 백금 함유 요법) 동안 (또는 이후에) 진행된 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨) 개체에서 두경부암 (예를 들어, HNSCC, 전이성 HNSCC를 포함)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌프를 리주맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 IV 주입에 의해 3주마다 (Q3W) 200 mg의 용량으로 펌프를 리주맵을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 IV 주입에 의해 매주 (QW) 10 mg/kg의 용량으로 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0364] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-HER2 항체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항-HER2 항체는 트라스투주맵이다. 일부 구현예에서, 키트는 개체에서 본원에서 제공된 방법에 따라 HER2-양성 위 또는 HER2-양성 GEJ 암 (예를 들어, HER2-양성 위 선암 또는 HER2-양성 GEJ 선암)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 위 또는 GEJ 암에 대한 선행 요법 동안 (또는 이후에) 진행된 (예를 들어, 질환 진행이 입증됨) 개체에서 HER2-양성 위 또는 HER2-양성 GEJ 암 (예를 들어, HER2-양성 위 선암 또는 HER2-양성 GEJ 선암)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서 선행 요법은 항-HER2 항체 및/또는 선행 플루오로피리미딘-기반 요법을 포함하였다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 3주마다 1회 (q3W) 정맥 내 주입을 통해 트라스투주맵을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함하고, 여기서 트라스투주맵의 초기 용량은 8 mg/kg이고 각각의 트라스투주맵의 후속 용량은 (즉, 초기 용량 후) 6 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 매주 (QW) IV 주입에 의해 10 mg/kg의 용량으로 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0365] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-CD20 항체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵이다. 일부 구현예에서, 키트는 본원의 방법에 따라 개체에서 공격적 비호지킨 림프종 또는 "NHL" (예를 들어, 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL, 또는 외투 세포 림프종)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툭시맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 재발되거나 공격적 NHL에 대한 선행 요법 (예를 들어, 선행 표준 요법/치유 요법)에 대해 불응성인 개체에서, 또는 공격적 NHL에 대한 가능한 요법 (예를 들어, 치유 요법)이 없는 개체에서 공격적 비호지킨 림프종 또는 "NHL" (예를 들어, 신규 DLBCL 또는 형질전환된 DLBCL, 또는 외투 세포 림프종)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툭시맵)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다.

는 설명서를 포함한다 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툭시맙)와 함께 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL, 예를 들어 변연부 림프종 또는 여포성 림프종)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 개체에서 본원의 방법에 따라. 일부 구현예에서, 키트는 재발되거나 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 선행 요법 (예를 들어, 선행 표준 요법, 예를 들어, 치유 요법)에 대해 불응성인 개체에서, 또는 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL)에 대한 가능한 요법 (예를 들어, 치유 요법)이 없는 개체에서 무통성 림프종 (예를 들어, 무통성 NHL, 예를 들어 변연부 림프종 또는 여포성 림프종)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툭시맙)와 함께 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 패키지 삽입물 또는 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 개체에 치료의 처음 4주 (예를 들어, 28일) 동안 주 1회 (예를 들어, 7일마다 1회 또는 "qw") 375 mg/m²의 용량으로 리툭시맙을 투여한 다음, 개체에 처음 4회 용량 후 최대 4회 추가 용량, 또는 처음 4회 용량 후 최대 8회 추가 용량에 대해 4주에 한 번 (예를 들어, 28일마다 또는 "q4w") 375 mg/m²의 용량으로 리툭시맙을 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 IV 주입에 의해 매주 (QW) 10 mg/kg 또는 15 mg/kg의 용량으로 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0366] 본원에 제공된 임의의 키트 또는 제조품의 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 치료용 항체 (예를 들어, 펩트올리주맙, 트라스투주맙, 또는 리툭시맙)는 동일한 용기 또는 별도의 용기에 있다. 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 백 및 주사기를 포함한다. 용기는 유리, 플라스틱 (예를 들어 폴리염화비닐 또는 폴리에틸렌), 또는 금속 합금 (예를 들어 스테인리스 스틸 또는 하스텔로이)와 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 용기는 용기에 또는 관련한 제제 및 표지를 보유하여, 사용 지침을 나타낼 수 있다. 제조품 또는 키트는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 사용 설명서가 있는 패키지 삽입물을 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 재료를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제조품은 다른 제제 중 하나 이상 (예를 들어, 화학요법제, 및 항종양제)을 추가로 포함한다. 하나 이상의 제제에 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 백 및 주사기를 포함한다.

[0367] 본 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 하기에 충분한 것으로 간주된다. 본원에 나타내고 기술된 것 외에 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이며 첨부된 청구범위의 범위 내에 속할 것이다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

[0368] 실시예

[0369] 실시예 1: 진행성 악성종양 환자에서 확립된 항암 항체와 병용하는 약물 A의 1상 연구.

[0370] 이 실시예는 진행성 악성종양 환자에 대해 펩트올리주맙, 트라스투주맙, 또는 리툭시맙과 병용된 약물 A의 안전성, 효능, 약력학 (PD) 및 약동학 (PK)을 평가하는 임상 1상 연구를 기술한다. 약물 A는 Fc 감마 수용체에 대한 결합을 제거하도록 변형된 인간 면역글로불린 Fc 도메인 변이체에 융합된 고친화도 CD47-결합 SIRP α D1 도메인 변이체로 이루어진 융합 단백질이다 (도 1).

[0371] 연구 목표

[0372] 1차 목표

[0373] 이 연구의 1차 목표는 비소세포폐암 (NSCLC), 두경부 편평세포암종 (HNSCC), HER2-과발현 위암, 및 비호지킨 림프종 (NHL)을 포함하는 진행성 악성종양을 갖는 환자에서 펩트올리주맙, 트라스투주맙, 또는 리툭시맙과 병용하여 매주 및/또는 2주마다 1회 투여되는 약물 A의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 것이었다.

[0374] 2차 목표

[0375] 이 연구의 2차 목표는 하기와 같다:

[0376] · 진행성 악성종양 환자에서 항암 치료제와 병용된 약물 A의 항-종양 효과를 평가.

[0377] · 다른 항암 치료제와 병용된 약물 A의 전반적 안전성 프로파일을 평가.

[0378] · 항암 치료제와 병용된 약물 A의 최대 내약 용량 (MTD) / 최적 생물학적 용량 (OBD)을 특성화.

[0379] · 항암 치료제 펩트올리주맙, 트라스투주맙 또는 리툭시맙과 병용된 약물 A의 단일 및 다중 용량 약동학을 특성화.

- [0380] · 약물 A의 면역원성을 평가.
- [0381] 탐색적 목표
- [0382] 이 연구의 탐색적 목표는 진행성 악성종양 환자에서 항-암 치료제와 병용된 약물 A의 약력학적 효과를 조사하는 것이었다.
- [0383] 환자
- [0384] 포함 기준
- [0385] 모든 환자는 연구의 용량 증량 단계에 대해 다음 기준을 충족하였다:
- [0386] · 진행성/전이성 고형 종양 악성종양 또는 재발성/불응성 CD20⁺ B 세포 비호지킨 림프종의 조직학적 또는 세포학적 진단:
- [0387] o 표준 요법에 과민증이 있거나 가능한 치유 요법이 없음; 또는
- [0388] o 아래에 기술된 용량 확장에 대한 임의의 기준 (a-d) 충족
- [0389] · 병변은 측정 가능하거나 측정 불가능할 수 있다.
- [0390] 모든 환자는 연구의 용량 확장 단계에 대해 다음 기준을 충족하였다:
- [0391] a) 선행 관문 요법에서 진행된 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC (TPS $\geq 1\%$), 또는 이들의 전이성 질환에 대한 전신 요법 후 진행된 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC (TPS $< 50\%$); 환자는 펌브롤리주맵을 사용하는 치료에 대해 적합하였음; 또는
- [0392] b) 백금 함유 화학요법 중 또는 후에 질환 진행이 있고 펌브롤리주맵을 사용하는 치료에 적합한 재발성 또는 전이성 HNSCC; 또는
- [0393] c) 이들의 전이성 질환에 대해 플루오로피리미딘-함유 요법을 사용하는 전신 요법 및/또는 항-HER2 항체를 사용하는 요법 후 진행되었고 트라스투주맵을 사용하는 치료에 적합한 HER2 과발현 전이성 위 또는 위식도 접합부 (GEJ) 선암;
- [0394] d) 가능한 치유 요법이 없는 재발성 또는 불응성, 신규 또는 형질전환된 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 또는 외투 세포 림프종; 또는 표준 승인된 요법에 대해 재발성 또는 불응성인 무통성 림프종 (변연부, 여포성).
- [0395] · 환자는 RECIST 버전 1.1 또는 루가노 기준 (2014)에 의해 정의된 적어도 하나의 측정 가능한 병변을 가진다.
- [0396] 또한, 모든 환자는 다음 기준을 충족하였다:
- [0397] · 다음을 포함하는, 적절한 골수 기능:
- [0398] o 절대 호중구 수 (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$); 비호지킨 림프종, 단독, ANC $\geq 1,000/\text{mm}^3$ ($\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$);
- [0399] o 혈소판 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{L}$); 비호지킨 림프종 단독: 혈소판 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ($\geq 50 \times 10^9/\text{L}$);
- [0400] o 헤모글로빈 $\geq 9 \text{ g/dL}$ ($\geq 90 \text{ g/L}$); 비호지킨 림프종 단독: 헤모글로빈 $\geq 8 \text{ g/dL}$ ($\geq 80 \text{ g/L}$).
- [0401] · 다음을 포함하는, 적절한 신장 기능:
- [0402] o 기관의 방법 표준을 사용하여 계산한 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한 (ULN) 또는 추정 크레아티닌 소실률 $\geq 60 \text{ mL/분}$.
- [0403] · 다음을 포함하는, 적절한 간 기능:
- [0404] o 총 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN ($\leq 3.0 \times$ ULN 환자가 문서화된 Gilbert 증후군인 경우);
- [0405] o 아스파르테이트 및 알라닌 트랜스아미나제 (AST 및 ALT) $\leq 3.0 \times$ ULN; $\leq 5.0 \times$ ULN 종양에 이차적으로 간 침범이 있는 경우;
- [0406] o 알칼리성 인산분해효소 $\leq 2.5 \times$ ULN ($\leq 5.0 \times$ ULN 뼈 또는 간 전이인 경우).

- [0407] · ≤ 480 msec의 심박수 프리데리시아 (QTcF) 간격에 대해 수정된 QT 간격 (삼중 ECG의 평균 값 기준).
- [0408] · 연령 ≥ 18 세.
- [0409] · 동부 협력 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 (PS)는 0 또는 1이었다.
- [0410] · 연구자 판단에 의해 안전성 위험을 구성하지 않는 AE를 제외하고 기준선 중증도 또는 등급 ≤ 1 (NCI CTCAE v.4.03)에 대한 임의의 선행 요법의 해결된 급성 효과.
- [0411] · 연구 진입 전 사용 가능한 보관 (또는 신선한) 전이성 생검 샘플 (확장 단계만 해당).
- [0412] · 선별 시 혈청 임신 테스트 음성 (가임 여성의 경우).
- [0413] 배제 기준
- [0414] 다음 특징을 갖는 환자는 이 연구에 포함되지 않는다:
- [0415] · 스테로이드를 필요로 하는 알려진 중후성 CNS 전이 또는 연수막 질환 환자. 이전에 뇌 전이 진단을 받은 환자는 이들이 치료를 완료하고 연구 진입 전에 방사선 요법 또는 수술의 급성 효과에서 회복하고, 이러한 전이에 대한 코르티코스테로이드 치료를 중단하고 적어도 4주 동안 항경련제에 대해 임상적으로 안정하고 등록 전 신경학적으로 경우 등록 가능하다.
- [0416] · ALK 또는 EGFR 게놈 종양 이상 환자 (NSCLC, 파트 2 확장만 해당), 또는 스테로이드를 필요로 하는 (비감염성) 폐렴 병력을 갖거나 현재 폐렴이 있는 모든 환자.
- [0417] · 고등급 림프종 (버킷 림프종, 림프모구 림프종, 리히터 형질전환을 포함), CLL 또는 형질 세포 백혈병 환자
- [0418] · 동종 줄기 세포 구제가 필요한 이전의 고용량 화학요법.
- [0419] · 골수의 $>25\%$ 에 대한 사전 조사 (비-림프종 환자 단독), 또는 연구 치료의 시작 2주 이내에 사전 방사선요법을 받은 모든 환자. 참고: 참가자는 모든 방사선 관련 독성에서 회복되었고 코르티코스테로이드가 필요하지 않았으며 방사선 폐렴에 걸린 적이 없어야 한다. 비-CNS 질환에 대한 완화 방사선 (≤ 2 주의 방사선요법)에 대해 1주 세척이 허용되었다.
- [0420] · 임의의 항-CD47 또는 항-SIRP α 제를 사용하는 선행 치료.
- [0421] · 연구 치료 시작 4주 이내에 전신 항-암 요법 (미토마이신 C 또는 니트로소우레아의 경우 6주). 4주 이내에 전신항암제를 투여한 경우, 약물의 제거 반감기가 4-5배 경과한 경우 환자를 포함하였다.
- [0422] · 다음을 사용하는 선행 치료 (확장 단계만 해당):
- [0423] o 개시 8주 이내에 질환이 진행되는 전이성 질환에 대한 PD-1 또는 PD-L1 억제제 (NSCLC; HNSCC).
- [0424] o 최상 반응으로서 질환이 진행되는 전이성 질환에 대한 트라스투주맙 (위/GEJ 암).
- [0425] · 항체 또는 주입된 치료 단백질에 대해 과민증이 있거나 심각한 알레르기 또는 아나필락시 반응을 보인 환자, 또는 연구 약물에 포함된 임의의 물질 (부형제 포함)에 대해 심각한 알레르기 또는 아나필락시 반응이 있었던 환자; 또는 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 항 PD-L2 제 또는 다른 면역 세포 표적을 조절하는 것을 목표로 하는 제제 (예를 들어, CTLA-1, OX40, 41BB 등)을 사용하는 선행 요법으로부터 등급 3 이상의 면역 관련 AE로 인해 치료를 중단한 환자.
- [0426] · 연구 약물의 제1 투약 전 지난 28일 동안 모든 실험 항체 또는 생백신. 약독화 생백신은 허용되지 않았다.
- [0427] · 1차 진단을 위한 현재 활성 요법.
- [0428] · 1주기 1일의 14일 이내에 혈액 제품 수혈.
- [0429] · 자가면역 장애 (크론병, 류마티스 관절염, 경피증, 전신성 홍반성 루푸스, 그레이브병을 포함하지만, 이제 한정되지 않음) 및 면역 체계를 위태롭게 하거나 손상시키는 다른 병태 (저감마글로불린혈증 제외)의 병력 (또는 활성).
- [0430] · 자가면역 용혈성 빈혈 또는 자가면역 혈소판 감소증의 병력.
- [0431] · B형 간염 (HBV), C형 간염 (HCV), 알려진 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 또는 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)- 관련 질병을 포함하는, 활성, 통제되지 않는, 임상적으로 유의한 박테리아, 진균, 또는 바이러스 감염

환자.

- [0432] · 활성 이식편대 숙주 질환 (GVHD)이 있거나 GVHD에 대한 면역 억제가 진행 중인 환자.
- [0433] · 지난 12개월 동안 다음 중 하나: 심근경색, 중증/불안정 협심증, 관상동맥/말초동맥 우회 이식, 증후성 울혈성 심부전, 뇌혈관 사고, 일과성 허혈 발작, 심부 정맥 혈전증, 또는 증후성 폐색전증.
- [0434] · 다른 중재적 치료 임상 연구에서 현재 활성 치료.
- [0435] · 적절하게 치료된 비흑색종 피부암, 또는 잠재적 치유 요법을 겪은 제자리 암종 (예를 들어, 유방 암종, 제자리 자궁경부암)을 제외하고 등록 전 최근 3년 이내에 임의의 다른 악성종양의 진단.
- [0436] · 연구자의 판단으로, 최근 (지난 1년 이내) 또는 적극적인 자살 생각이나 행동, 또는 연구 참여 또는 시험 제품 투여와 관련된 위험을 증가시키거나 연구 결과의 해석을 방해하는 실험실 이상을 포함하는, 다른 심각한 급성 또는 만성 의학적 또는 정신과적 상태는 환자를 이 연구에 참여하기에 부적절하게 만들었다.
- [0437] · 시험 제품의 마지막 투여 후 최소 90일 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하지 않거나 매우 효과적인 피임법을 계속하는 데 동의하지 않은 가임기의 남성 및 여성.
- [0438] · 임신 중이거나 수유 중인 환자.
- [0439] **연구 치료**
- [0440] 도 2에 나타난 바와 같이, 이 연구는 3개의 치료 부문 (약물 A + 펌브롤리주맙; 약물 A + 트라스투주맙; 약물 A + 리툽시맙)을 가졌다. 연구는 초기 용량 증량 부분에 이어 용량 확장 부분을 포함하였다. 각 용량 증량 그룹은 대략 12명의 진행성 악성종양 환자가 있었다. 각 확장 그룹은 여러 장소에서 대략 20-40명의 환자가 있었다.
- [0441] 약물 A는 외래환자 기준으로 대략 60분에 걸쳐 IV 주입으로 매주 (또는 2주마다) 투여되었다. 주입 펌프의 사용은 시험 제품의 정확한 전달을 보장하기 위해 선호되는 투여 방법이었지만, 중력 드립이 허용되었다.
- [0442] 약물 A는 20 mm 테플론 코팅 고무 혈청 마개 및 변조 방지 알루미늄 셀로 밀봉된, 100 mg/5 mL 또는 400 mg/20 mL 유형 1 투명 유리 바이알로 공급되었다. 각 일회용 바이알은 100 mg 약물 A (5 mL) 또는 400 mg 약물 A (20 mL)를 전달하고 정맥 내 (IV) 투여용이다.
- [0443] 주기는 1일 차 투여에서 다음 1일 차 투여까지의 시간으로 정의되었다. 치료 지연이 없는 경우, 주기는 매주 투여의 경우 21일, 매2주 투여의 경우 28일이었다.
- [0444] 모든 시험 치료는 외래 환자를 기준으로 투여되었다. 환자는 주기 1의 1일(C1D1)에 약물 A의 주입 후 최소 2시간 동안 그 후에 임상적으로 지시된 대로 병원에서 관찰되었다.
- [0445] 약물 A에 대한 사전 투약은 필요하지 않았다. 펌브롤리주맙, 트라스투주맙 및 리툽시맙 병용 요법 패키지 삽입물의 지침을 따랐다.
- [0446] 용량 증량 및 확장 단계에서, 병용 파트너 요법은 이의 라벨 지침에 따라 투여되었다:
- [0447] o **트라스투주맙**: 8 mg/kg의 초기 용량을 90분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여되고, 이어서 6 mg/kg을 3주마다 30내지 90분에 걸쳐 정맥 내 주입 (IV) 투여되었다.
- [0448] o **펌브롤리주맙**: 200mg IV를 최대 24개월 동안 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입 투여되었다.
- [0449] o **리툽시맙**: 375 mg/m^2 를 4회 용량으로 매주 1회 정맥 주입한 후 8회 용량으로 매일 1회 투여한다 (50 mg/hr의 속도로 시작하여 30분마다 50 mg/hr씩 증량하여, 주입 독성이 없는 경우 최대 400 mg/hr까지 증량). 리툽시맙의 제1 주입이 내약성인 경우, 후속 주입은 100 mg/hr의 속도로 시작하여 30분 간격으로 100 mg/hr 증량하여, 독성이 없는 경우 최대 400 mg/hr까지 증량하였다.
- [0450] 투여 일정이 일치하는 투여일에, 약물 A 요법이 끝난 후 대략 30분에 병용 파트너가 시작되었다. 이러한 날에는, 독성으로 인해 약물 A 약물의 복용량을 놓친 경우, 누락된 용량 24시간 후에 파트너 약물을 투여하였다. 약물 A가 영구적으로 중단된 경우, 환자는 연구의 치료 단계에서 중단되었다. 파트너 약물이 영구적으로 중단된 경우, 연구자의 의견에서, 환자가 약물 A로부터 임상적 이점을 얻고 있는 경우, 환자는 최대 24개월 동안 단일 제제 약물 A를 계속하였다.
- [0451] 용량 증량 구성성분

[0452] 약물 A의 경우, 초기 용량 증량 구성성분은 관찰된 약물 A 단일 제제 용량 제한 독성 (DLT) 프로파일 및 제안된 병용 제제의 알려진 안전성 프로파일을 고려하여 단일 제제 최대 내약 용량 (MTD) 또는 최대 투여 용량 (MAD) (각 용량 수준에서 3-6명의 환자)보다 한 용량 수준 아래에서 시작되었다 (**표 A**). 약물 A 용량이 병용하여 안전하고 내약성이 좋은 경우, 약물 A의 용량 수준은 병용 제제를 사용하여 MTD 또는 MAD로 증가되었다.

[0453] 단일 제제로서 약물 A에 대한 MTD에 도달하지 않았다. 단일 제제로서 약물 A에 대한 MAD는 격주로 (QOW 또는 Q2W) IV 투여된 30 mg/kg이었다.

[0454] **표 A. 약물 A의 용량 증량.**

코호트	용량 mg/kg	투여 경로	투약 빈도
1	0.3	IV	주 1회
2	1.0	IV	주 1회
3	3.0	IV	주 1회
4	10.0	IV	주 1회
5	30.0	IV	2주에 한 번

[0455]

[0456] 확장 단계

[0457] 약물 A는 외래환자 기준으로 대략 60분에 걸쳐 정맥 내 (IV) 주입으로 10 mg/kg의 용량으로 주당 1회 (QW) 투여되었다.

[0458] 확장 단계에서, 병용 파트너 요법은 상기 기술된 바와 같이, 라벨 지침에 따라 투여되었다.

[0459] 약물 A + 펌브롤리주맙 확장 그룹은 최대 20명의 전이성 NSCLC 환자 및 최대 20명의 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암 환자를 포함하였다.

[0460] 약물 A + 트라스투주맙 확장 그룹은 최대 20명의 HER2-과발현 (HER2 양성) 위 암종 환자를 포함하였다.

[0461] 약물 A + 리톡시맙 확장 그룹은 대략 10명의 재발성 또는 불응성, 미만성 거대 B 세포 림프종 환자, 및 대략 10명의 무통성 림프종 환자를 포함하였다.

[0462] 각 환자는 질환 진행, 허용할 수 없는 독성, 동의 철회, 또는 연구 종료까지 약물 A를 받았다. 조사자의 평가에서, 환자가 연구 치료로부터 임상적 이익을 얻고 있는 경우, 환자는 방사선학적 진행 후 연구에 대해 연구 요법을 받았다.

[0463] **효능 분석**

[0464] 전체 반응률 (ORR), 질환 제어율 (DCR), 반응 지속 기간 (DoR), 무진행 생존 (PFS), 및 전체 생존 (OS)을 ITT 집단 및 평가 가능 집단에서 분석하였다.

[0465] 객관적인 종양 반응을 고형 종양에 대한 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1을 사용하여 평가하였다. 종양 평가는 모든 알려진 또는 의심되는 질환 부위를 포함하였다. 영상은 흉부, 복부 및 골반 CT 또는 MRI 스캔; 뇌 전이가 알려져 있거나 의심되는 환자에 대한 뇌 CT 또는 MRI 스캔; 뼈 전이가 알려져 있거나 의심되는 환자를 위한 뼈 스캔 및/또는 뼈 x-선을 포함하였다. 또한, 림프종 환자의 경우, 검사는 PET 스캔 및 골수 평가를 포함하였다. 기준선에서 식별되고 보고된 각각의 병변을 특성화하는 데 사용된 동일한 영상 기법이 다음 종양 평가에서 사용되었다.

[0466] 항종양 활성을 기준선에서, 치료 동안, 질환 진행이 의심될 때마다 (예를 들어, 증상 악화), 및 연구에서 철회할 때 (이전 6주에서 수행되지 않은 경우) 수행된 방사선학적 종양 평가를 통해 평가하였다.

[0467] 반응 평가는 RECIST 버전 1.1 또는, 관련되는 경우, 루가노 기준 (Cheson 등, J. Clin. Oncol (2014) 32:27:3059-3068.)을 사용하여 이루어졌다.

[0468] 종양 크기의 변화는 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정 질환 (SD), 또는 진행성 질환 (PD)으로 분류되었고, 후자는 새로운 병변의 출현을 통합한다. 확장 코호트에서, 면역 관련 RECIST 1.1을 사용하여 2차 분석을 수행하였다. 이 2차 분석을 용이하게 하기 위해, 확장 코호트에서만, 모든 표적 및 새로운 측정 가능한 병변의 직경 (비결절 병변의 경우 가장 긴 것, 결절 병변의 경우 가장 짧은 것)을 수집하였다. 게다가, 확장 코호트에서, 처음 문서화한 날짜로부터 적어도 4주 영상화하여 진행 및 반응 모두의 확인이 필요하였다.

[0469] **PK/PD 및 바이오마커 분석**

[0470] 약물 A의 약물 농도를 검증된 방법을 사용하여 측정하였다. 약물 A 혈청 농도를 검증된 리간드 결합 ELISA를 사용하여 분석하였다. PK 매개변수를 표준 비구획 방법을 사용하여 각각의 농도-시간 데이터로부터 결정하였다. 실제 샘플 수집 매개변수 계산에 사용되었다. 약물 A의 경우, 최대 농도 (C_{max}), 최대 농도까지의 시간 (T_{max}), 농도-시간 곡선하면적 (AUC_{last} , AUC_{inf} , 및/또는 AUC_{τ})을 포함하는 PK 매개변수를 계산하였다. 적절한 경우, 소실률 (CL), 분포 부피 (V_z), 최종 제거 반감기 ($t_{1/2}$), 및 축적비 (R_{ac})를 포함하는 추가 PK 매개변수를 계산하였다.

[0471] OBD 결정을 돕기 위해 적절한 모델 기반 방법을 사용하여 노출-반응 관계를 탐색하기 위해 PK/PD 분석을 수행하였다. 약력학적 데이터 (수용체 점유 및 면역표현형)는 시간 및 용량에 따른 기술 통계와 함께 그래픽으로 요약되었다.

[0472] 노출-반응 관계를 더 잘 이해하기 위해 적절한 모델 기반 방법을 사용한 PK/PD 분석을 탐색하였다. CD47 표적 점유의 투여 전 및 투여 후 수준을 분석하고 순환 백혈구 집단의 면역표현형을 수행하였다. 말초 혈액 T 림프구 및 적혈구에서 CD47 표적 점유를 유세포 분석으로 측정하였다. 치료 전후의 종양 생검 조직의 침윤성 백혈구 집단 및 면역 조절 분자, 및 치료 전후의 혈청 내 특정 사이토카인 및 케모카인을 분석하였다. 말초 혈액 및 종양 생검 샘플에서 탐색적 분자 분석 (추가 면역 마커를 포함하지만 이에 한정되지 않음)을 치료 전후에 수행하였다.

[0473] 종양 조직의 CD8, CD68, CD163, 및 PD-L1을 면역조직화학 (IHC) 분석으로 측정하였다. CD8, CD68, 및 CD163에 대한 백분율 양성 값은 이미지 분석에 의해 얻어졌다. PD-L1 (클론 22C3) 종양 비율 점수 (TPS) 및 조합된 양성 점수 (CPS)는 병리학자 검토에 의해 획득되었다. HER2 수준은 HERCEPTEST™을 사용하여 결정하였다. 쌍을 이루는 종양 생검에서 RNA 발현은 NANOSTRING IO360™ 발현 패널을 사용하여 평가하였다. 미리 정의된 유전자 시그니처를 사용한 세포 유형 존재비 및 경로 프로파일링 분석은 NANOSTRING nSOLVER™ 분석 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0474] 기준선 방문 시 혈액 샘플을 수집하고 약물 반응과 관련된 약물유전체학 분석을 위해 보관하였다. 예를 들어, SIRPα 유전자 다형성, 추정 안전성 바이오마커, 약물 대사 효소 유전자, 약물 수송 단백질 유전자, 약물 작용 기전과 관련이 있다고 생각되는 유전자를 조사한다.

[0475] 결과

[0476] 환자 특성

[0477] 진행성 고형 종양 종양이 있는 82명의 환자가 이 연구에 등록되었다. 환자 기준선 특성은 표 B에 제공된다.

[0478] 표 B. 환자 기준선 특성

		트라스투주맵 n=30	렘브롤리주맵 N=52
1차 질환, n	위/GEJ/식도	25	-
	HNSCC	-	20
	NSCLC	-	26
	유방	2	-
	결장	-	2
	난소	1	2
	췌장	1	-
	복막	-	1
	충수	-	1
	요로상피	1	-
중위 연령, 세 (범위)		58 (45-79)	61 (32-81)
성별, n	F	9	23
	M	21	29
인종, n	백인	13	34
	아시아인	14	11
	기타	3	7
ECOG PS, n	0	8	16
	1	22	36

[0479]

[0480] 안전성

[0481] 트라스투주맵 또는 렘브롤리주맵과 병용된 약물 A는 내약성이 좋았고, 대부분의 치료-관련 부작용 (TRAE)은 등

급이 낮고 빈도가 낮았다. 2명 이상의 환자에서 발생하는 치료-관련 부작용은 약물 A + 트라스투주맙 조합에 대해 표 C에, 약물 A + 펌브롤리주맙 조합에 대해 표 D에 제공된다. 약물 A + 트라스투주맙 조합에서 가장 빈번한 TRAE는 피로 (26.7%)였다. 가장 빈번한 TRAE 약물 A + 펌브롤리주맙 조합은 AST 증가 (15.4%)였다.

표 C. 약물 A + 트라스투주맙 조합으로 치료된 2명 이상의 환자에서 발생한 치료-관련 부작용.

치료 관련 부작용		
약물 A + 트라스투주맙 (N=30)		
부작용	총 n (%)	≥ 3 등급
피로	8 (26.7)	
혈소판 감소	4 (13.3)	2 (6.7)
식욕 감소	3 (10)	
발열	3 (10)	
빈혈	2 (6.7)	
구토	2 (6.7)	
호중구감소증	2 (6.7)	2 (6.7)

표 D. 약물 A + 펌브롤리주맙 조합으로 치료된 2명 이상의 환자에서 발생한 치료-관련 부작용.

치료 관련 부작용		
약물 A + 펌브롤리주맙 (N=52)		
부작용	총 n (%)	≥ 3 등급
AST 증가	8 (15.4)	
ALT 증가	7 (13.5)	1 (1.9)
피로	6 (11.5)	
소양증	5 (9.6)	
빈혈	4 (7.7)	1 (1.9)
주입 반응	4 (7.7)	
혈소판 감소	4 (7.7)	2 (3.8)
알칼리성 인산분해효소 증가	3 (5.7)	
관절통	3 (5.8)	
발열	3 (5.8)	
WBC 감소	3 (5.8)	
식욕 감소	2 (3.8)	
근육통	2 (3.8)	
구토	2 (3.8)	
호중구감소증	2 (3.8)	1 (1.9)
발진	2 (3.8)	

등급 3 중증도의 TRAE는 빈도가 낮다. 약물 A + 트라스투주맙 조합에서, 열성 호중구감소증의 치료 관련 심각한 부작용 1건이 보고되었다. 약물 A + 펌브롤리주맙 조합에서, 3건의 치료- 관련 심각한 부작용이 보고되었다: 차가면역 용혈성 빈혈 1건, 열성 호중구감소증 1건, 및 호중구감소증 1건.

효능

용량 증량

용량 증량 구성성분은 총 22명의 환자가 있었다. 약물 A + 트라스투주맙 병용 코호트 (n=10)에서, 8명의 평가 가능한 환자 중, 3명이 안정 질환 (SD) (2명은 유방암 환자, 1명은 GEJ 환자)을 나타냈다. 약물 A + 펌브롤리주맙 병용 코호트 (n=12)에서, 10명의 평가 가능한 환자 중, 1명은 부분 반응 (PR) (CPI 불응성인 NSCLC)을 나타냈고 3명은 안정 질환 (1명은 충수암 환자, 2명은 NSCLC 환자)을 나타냈다.

용량 확장

용량 확장 단계에는 총 60명의 환자가 있었다.

HER2 양성 위/GEJ 암을 갖는 약물 A + 트라스투주맙 병용 코호트 (n=20): 18명의 평가 가능한 환자 중, 4명은

부분 반응 (확인됨)을 나타냈고 5명은 안정 질환을 나타냈다. **도 3a**는 기준선으로부터 질환 평가의 백분율 변화를 제공한다. ORR은 22%였고, DCR은 28%였고 mPFS는 2.2 개월이었다. **도 3b**는 연구 기간에 걸쳐 각각의 환자에 대한 기준선으로부터 질환 평가의 백분율 변화를 제공한다. **도 3c**는 이 코호트에 등록된 환자에 대한 치료 지속 기간을 제공한다. 종양은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 평가하였다 (E.A. Eisenhauer, 등, European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247.)

[0493] HNSCC를 갖는 약물 A + 펌브롤리주맙 병용 코호트 (n=20): 19명의 평가 가능한 환자 중, 3명은 부분 반응 (2명 확인됨, 1명 확인되지 않음)을 나타냈고, 6명은 안정 질환을 나타냈다. **도 4a**는 기준선으로부터 질환 평가의 백분율 변화를 제공한다. ORR은 모든 환자에 대해 16%, 및 관문 요법 나이브 환자에 대해 30%였고; DCR은 모든 환자에 대해 26%, 및 관문 요법 나이브 환자에 대해 30%였고; 그리고 mPFS는 모든 환자에 대해 2.1 개월이었다. 또한, PD-L1 염색에 대한 조합된 양성 점수 (CPS)는 각 환자에 대해 보고되었다. **도 4b**는 연구 기간에 걸쳐 각각의 환자에 대한 기준선으로부터 질환 평가의 백분율 변화를 제공한다. **도 4c**는 이 코호트에 등록된 환자에 대한 치료 지속 기간을 제공한다. 종양은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 평가하였다 (E.A. Eisenhauer, 등, European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247.)

[0494] NSCLC를 갖는 약물 A + 펌브롤리주맙 병용 코호트 (n=20): 18명의 평가 가능한 환자 중, 8명이 안정 질환을 나타냈다. **도 5a**는 기준선으로부터 질환 평가의 백분율 변화를 제공한다. 질환 제어율 (DCR)은 17%였고 mPFS는 2 개월이었다. 또한, PD-L1 염색에 대한 종양 비율 점수 (TPS)는 각 환자에 대해 보고되었다. **도 5b**는 연구 기간에 걸쳐 각각의 환자에 대한 기준선으로부터 질환 평가의 백분율 변화를 제공한다. **도 5c**는 이 코호트에 등록된 환자에 대한 치료 지속 기간을 제공한다. 종양은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 평가하였다 (E.A. Eisenhauer, 등, European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247.)

[0495] **약동학**

[0496] 병용 코호트 약물 A + 트라스투주맙 및 약물 A + 펌브롤리주맙으로부터 약물 A PK 관찰은 확립된 집단 PK 모델을 기반으로 하여 예측된 95% 간격 내에 있었다 (Jin F. 등, (2018) Soc Immunotherapy of Cancer Conference, #P340) (**도 6a**). 약물 A의 정상 상태의 반감기 (10 mg/kg QW)는 대략 16일로 예측되었다. **도 6b**에 나타난 바와 같이, CD47을 발현하는 CD4+ T 세포에 대해 거의 완전한 CD47 표적 점유는 병용 코호트 모두에서 약물 A 투여 간격에 걸쳐 유지되었다.

[0497] **항-종양 반응**

[0498] **도 7a**에 나타난 바와 같이, 약물 A + 펌브롤리주맙으로 치료된 5명의 NSCLC 환자, 약물 A + 펌브롤리주맙으로 치료된 6명의 HNSCC 환자, 및 약물 A + 트라스투주맙으로 치료된 1명의 위 암 환자로부터의 쌍을 이루는 생검은 치료 후 종양 관련 대식세포 및 침윤성 림프구 증가를 드러냈다. 치료 전 및 동안 CD68 및 CD8에 대한 염색을 나타내는 개별 환자로부터의 이미지는 **도 7b** (약물 A + 펌브롤리주맙으로 치료된 NSCLC PD-L1(-) 환자) 및 **도 7c** (약물 A + 펌브롤리주맙으로 치료된 HNSCC PD-L1(+) 환자)에 제공된다. CD68 및 CD163 마커는 대식세포를 표시하고; CD8 마커는 T 림프구를 표시한다.

[0499] **결론**

[0500] 펌브롤리주맙 또는 트라스투주맙과 병용된 약물 A는 유리한 PK/PD 특성과 함께 우수한 내약성을 입증한다. 선행 CPI 및 HER2-표적화 요법에 대한 질환 재발성/불응성을 포함하는 객관적인 반응이 후기 NSCLC, HNSCC, 및 위/GEJ 환자에서 관찰되었다.

[0501] 트라스투주맙 또는 펌브롤리주맙의 표준 요법과 병용된 약물 A (10 mg/kg QW; 20 mg/kg의 항체 몰당량)는 유리한 혈액학적 안전성 프로파일과 함께 내약성이 우수했다.

[0502] 약물 A는 선행 HER2 표적화 요법에서 진행된 HER2 양성 환자 (예를 들어, 선행 HER2 표적화 요법에서 진행된 HER2-양성 위/GEJ 종양)에서 트라스투주맙과 병용된 항-암 활성을 입증한다.

[0503] 약물 A는 다음과 같은 환자에서 펌브롤리주맙과 병용된 항-암 활성을 입증한다:

[0504] · 펌브롤리주맙 단일 제제 경험에 유리하게 대비되는 $\geq 2L$ HNSCC.

[0505] · 선행 관문 억제제 요법에 대해 종양 저항성/불응성을 포함하는, NSCLC.

[0506] 약물 A는 트라스투주맙 또는 펌브롤리주맙과 병용하여 항체-유사 PK 및 완전CD47 표적 점유를 입증한다.

[0507] 쌍을 이루는 중앙 생검의 예비 데이터는 약물 A 치료 후 증가된 중앙 내 대식세포 및 CD8+ T 세포를 시사한다.

[0508] 종합하면, 이 실시예에 제시된 데이터는 비소세포폐암 (NSCLC), 두경부 편평세포암종 (HNSCC), HER2-과발현 위암, 및 비호지킨 림프종 (NHL)을 포함하는 진행성 악성종양을 갖는 환자에서, 펌브롤리주맙, 트라스투주맙 또는 리툽시맙과 병용하여 투여된 약물 A의 효능 및 안전성을 입증한다. 이론에 얽매이지 않고, 도 8에 나타난 바와 같이, 펌브롤리주맙, 트라스투주맙 또는 리툽시맙과 같은 항-암 치료 항체와 병용하여 투여될 때, 약물 A는 암에 대한 선천성 및 후천성 면역 반응을 최대화하는 것으로 여겨진다. 특히, 약물 A는 1) CD47을 차단함으로써 암 세포의 대식세포 식세포작용을 향상시키고; 2) 억제성 M2 TAM에 대한 염증성 M1 종양 관련 대식세포 (TAM)의 비율을 증가시키고; 그리고 3) 수지상 세포 (DC)를 활성화하고 T 세포의 교차 프라이밍을 향상시키는 것으로 여겨진다. 더욱이, 항-암 항체와 병용된 약물 A는 다른 CD47-표적 접근법과 관련된 용량 제한 독성을 피하면서 선천성 및 후천성 면역 반응을 최대화하는 것으로 여겨진다.

[0509] **실시예 2A: 펌브롤리주맙 또는 트라스투주맙과 병용된 약물 A의 1상 연구로부터 추가 안전성 결과**

[0510] **실시예 1**에 기술된 바와 같이, 52명의 고형 종양 환자는 펌브롤리주맙과 병용된 약물 A를 투여받고, 30명의 고형 종양 환자는 트라스투주맙과 병용된 약물 A를 투여받았다. 치료-관련 부작용 (TRAE) (피로, AST 증가, 혈소판 감소, ALT 증가, 빈혈, 및/또는 소양증을 포함)은 등급이 낮고 빈도가 낮았다.

[0511] 약물 A + 펌브롤리주맙을 투여받은 35명 (67.3%)의 환자 및 약물 A + 트라스투주맙을 투여받은 22명 (73.3%)의 환자는 임의의 TRAE를 경험하였다. 약물 A + 펌브롤리주맙을 투여받은 환자가 경험한 가장 빈번한 TRAE 경험은 저등급 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST) 증가였고 (17.3%), 약물 A + 트라스투주맙을 투여받은 환자가 경험한 가장 빈번한 TRAE는 저등급 피로였다 (30%). ≥ 3등급 중증도의 TRAE는 빈도가 낮았다. 하기 표 E 및 F 참조.

[0512] **표 E: 약물 A + 트라스투주맙을 투여받은 환자의 TRAE**

부작용	총 N (%)	≥3 등급
피로	9 (30)	—
혈소판 감소	5 (16.7)	2 (6.7)
식욕 감소	3 (10)	—
소양증	3 (10)	—
발열	3 (10)	—
빈혈	2 (6.7)	—
구토	2 (6.7)	—
호중구감소증	2 (6.7)	2 (6.7)

[0513]

[0514] 표 F: 약물 A + 펙브롤리주맙을 투여받은 환자의 TRAE

부작용	총 N (%)	≥3 등급
AST 증가	9 (17.3)	–
ALT 증가	7 (13.5)	1 (1.9)
피로	6 (11.5)	–
빈혈	5 (9.6)	1 (1.9)
소양증	5 (9.6)	–
발진	5 (9.6)	–
주입 반응	4 (7.7)	–
혈소판 감소	4 (7.7)	2 (3.8)
알칼리성 인산분해효소 증가	3 (5.8)	–
관절통	3 (5.8)	–
발열	3 (5.8)	–
WBC 감소	3 (5.8)	–
식욕 감소	2 (3.8)	–
근육통	2 (3.8)	–
구토	2 (3.8)	–
호중구감소증	2 (3.8)	1 (1.9)

표 B 및 F에서 발진: 발진, 파플로-황반구 발진, 수포성 발진, 소양증 피부염 발진; 혈소판 감소: 혈소판 감소, 혈소판 감소증; 소양증: 소양증, 전신 소양증.

[0515]

[0516] 4건의 치료-관련 중대한 부작용 (TRSAE)이 약물 A + 펙브롤리주맙을 투여받은 환자에서 보고되었다: 1명의 환자가 자가 면역 용혈성 빈혈 / 범혈구감소증을 경험하였고; 1명의 환자가 열성 호중구 감소증을 경험하였고; 1명의 환자가 호중구 감소증을 경험하였고; 그리고 1명의 환자가 말초 신경병증을 경험하였다. 1건의 TRSAE가 약물 A + 트라스투주맙을 투여받은 환자에서 보고되었다. 환자는 열성 호중구 감소증을 경험하였다.

[0517] 약물 A는 노출-의존성 혈구감소증이 관찰되지 않고 병원에서 투여된 노출 범위 (즉, 10 mg/kg qw-30 mg/kg qow)에 걸쳐 유리한 노출-안전성 관계를 나타냈다.

[0518] 실시예 2B: ≥2L 두정부 편평세포암종을 갖는 환자에서 펙브롤리주맙과 병용된 약물 A의 1상 연구로부터의 추가 결과

[0519] 실시예 1에 기술된 바와 같이, 20명의 ≥2L HNSCC인 환자가 펙브롤리주맙과 병용된 약물 A를 투여받았다. 약물 A + 펙브롤리주맙을 투여받은 모든 환자의 기준선 특성 (하기 실시예 2C에서 상세하게 기술된 바와 같이, ≥ 2L NSCLC인 환자를 포함)은 표 G에 나타낸다.

[0520] 표 G: 약물 A + 펌브롤리주맙을 투여받은 모든 환자*의 기준선 특성

	약물 A + 펌브롤리주맙 N=52
1차 질환, n	
폐	25
HNSCC	20
위/GEJ 식도	—
유방	—
결장	2
난소	2
췌장	—
충수	1
육종	1
요로상피	—
알려지지 않음	1
중위 연령	
세 (범위)	61 (32-81)
성별, n	
M	29
F	23
인종, n	
백인	34
아시아인	11
흑인	3
기타	4
ECOG PS, n	
0	18
1	34

*환자는 ≥ 2 L HNSCC 및 ≥ 2 L NSCLC 를 갖는 자를 포함하였음 (실시예 2C 참조).

[0521]

[0522]

HNSCC 환자의 항암 효능을 반응 평가 가능한 환자에서 관찰하였다. 임상 활성은 RECIST 1.1 기준을 사용하여 조사자가 평가한 반응을 기반으로 했다 (E.A. Eisenhauer, 등, European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247). 관문 억제제 나이브인 (즉, 면역 관문 억제제를 사용하는 선행 치료를 받은 적이 없는) 10명의 환자 중에서, 전체 반응률 (ORR)은 40%였고(95% CI:12.2,73.8); 중앙값 PFS (mPFS)는 4.61개월이었고 (95% CI:0.53; 7.53), 그리고 전체 생존 중앙값 (mOS)은 14.4개월 중앙값 추적 또는 17.9개월 추적으로 도달하지 못했다. 질환 제어율 (DCR)은 50%였고 (95% CI: 18.7: 81.3): 관문-억제제 나이브 환자의 4/10는 부분 반응 ("PR")을 달성하였고 (2명 확인됨); 2/10는 안정 질환 ("SD")을 달성하였고; 그리고 4명은 진행성 질환 ("PD")을 입증하였다. 반응의 지속 기간 (DOR)은 4.31 개월이었다. 관문 억제제-경험인 (즉, 면역 관문 억제제를 사용하는 선행 치료를 받은) 10명의 환자 중에서, ORR은 0%였고; mPFS는 2.0개월이었고 [95% CI:0.9; 3.6], 그리고 mOS는 7.4개월이었다 (95% CI: 3.1; NC). 관문 억제제-경험 하위그룹에서 3명의 환자는 SD를 달성하였고, 7명은 PD를 입증하였다. 반응 평가 가능한 환자에서 약물 A+ 펌브롤리주맙 조합의 임상 활성을 나타내는, 도 9a, 및 약물 A 및 펌브롤리주맙으로 치료된 ≥ 2 L HNSCC 환자에서 최상의 전체 반응 및 반응의 지속 시간을 나타내는 도 9b 참조. 모든 환자 (즉, 관문 억제제 경험 및 관문 억제제 나이브 모두)에 대한 ORR, DCR, DOR, mPFS, 및 mOS에 관한 추가 세부사항은 도 9a에 제공된다.

[0523]

종양 생검에서 완전한 말초 CD47 표적 점유 및 증가된 침윤성 면역 세포를 나타낸다. 이 데이터는 진행성 관문 억제제 나이브 HNSCC를 갖는 환자 (PD-L1 음성 환자를 포함)에서 약물 A + 펌브롤리주맙 병용 치료의 임상 활성을 확인한다. 임상 활성은 과거 대조군, 즉, 펌브롤리주맙 단일 제제 경험과 유리하게 비교된다. 예비 바이오마커 분석은 CD47 및 SIRP α 유전자 발현 및 종양-침윤성 CD8⁺ 세포 CD68⁺ 세포, 및 CD163⁺ 세포의 기준선 수준이

기준선으로부터 표적 병변 크기의 % 변화에 의해 측정된 바와 같이 종양 반응과 연관되지 않음을 시사하였다.

[0524] **실시예 2C: 선행 관문 억제제 요법에서 진행된 $\geq 2L$ NSCLC 환자에서 펌브롤리주맙과 병용된 약물 A의 1상 연구로부터의 추가 결과**

[0525] **실시예 1**에 기술된 바와 같이, $\geq 2L$ NSCLC를 갖는 20명의 환자는 펌브롤리주맙과 병용된 약물 A를 투여받았다. 17명은 선행 관문 억제제 요법에서 진행되었고, 환자 중 3명은 관문-억제제 나이브였다.) 약물 A + 펌브롤리주맙을 투여받은 모든 환자 (HNSCC에 대해 치료된 환자를 포함)의 기준선 특성을 상기 **표 6**에 나타낸다. NSCLC 환자의 임상 활성은 RECIST 1.1 기준을 사용하여 조사자가 평가한 반응을 기반으로 하였다. 전체 반응률 (ORR)은 5%였고(95% CI: 0.1, 24.9), 1명의 환자가 부분 반응 (PR)을 달성하였고, 9명의 환자가 안정 질환 (SD)을 달성하였고, 그리고 10명의 환자가 진행성 질환 (PD)을 입증하였다. PR을 달성한 환자는 초기 진행성 질환에 이어, 안정 질환 및 후속 부분 반응을 나타냈다. PR을 달성한 환자는 0%의 종양 비율 점수를 가졌다. 질환 제어율 (DCR)은 35%였다 (95% CI: 15.4, 59.2). 무진행 생존 중앙값은 2.01개월이었고 (95% CI: 1.88, 5.56), 그리고 전체 생존 중앙값은 9.11개월이었다 (95% CI: 7.17, NC). 반응 평가 가능한 $\geq 2L$ NSCLC 환자에서 약물 A+ 펌브롤리주맙 조합의 임상 활성을 나타내는 **도 10a**, 및 약물 A 및 펌브롤리주맙으로 치료된 $\geq 2L$ NSCLC 환자에서 최상의 전체 반응 및 반응 지속 시간을 나타내는 **도 10b** 참조.

[0526] 이러한 데이터는 선행 관문 억제제 요법에 저항성/불응성인 환자를 포함하는, $\geq 2L$ NSCLC를 갖는 환자에서 약물 A + 펌브롤리주맙 병용 치료의 임상 활성을 확인한다. 예비 바이오마커 분석은 CD47 및 SIRP α 유전자 발현 및 종양-침윤성 CD8⁺ 세포 CD68⁺ 세포, 및 CD163⁺ 세포의 기준선 수준이 기준선으로부터 표적 병변 크기의 % 변화에 의해 측정된 바와 같은 종양 반응과 연관되지 않음을 시사하였다.

[0527] **실시예 2D: $\geq 2L$ HER2-양성 위/GEJ 암을 갖는 환자에서 트라스투주맙과 병용된 약물 A의 1상 연구로부터의 추가 결과**

[0528] **실시예 1**에 기술된 바와 같이, 25명의 $\geq 2L$ HER2⁺ 위 암 또는 HER2⁺ 위식도 암 환자는 트라스투주맙과 병용하여 약물 A를 투여받았다. 약물 A + 트라스투주맙을 투여받은 모든 환자의 기준선 특성은 하기 **표 7**에 나타낸다:

[0529] 표 H: 기준선 특성

	약물 A + 트라스투주맵 N=30
1차 질환, n	
폐	—
HNSCC	—
위/GEJ 식도	25
유방	2
결장	—
난소	1
췌장	1
충수	—
육종	—
요로상피	1
알려지지 않음	—
중위 연령	
세 (범위)	60 (45-79)
성별, n	
M	21
F	9
인종, n	
백인	13
아시아인	14
흑인	1
기타	2
ECOG PS, n	
0	11
1	19

[0530]

[0531]

위 암 / GEJ 암을 갖는 환자에서 임상 활성을 RECIST 1.1 기준을 사용하여 조사자가 평가한 반응을 기준으로 하였다. 항암 효능을 반응 평가 가능한 환자에서 관찰하였다. ORR은 21.1%이었고 (95% CI: 6.1, 45.6), mPFS는 2.2개월이었고 (95% CI: 1.9; 5.4), mOS는 11.5개월이었다 (95% CI: 3.36; 14.0). 19명의 반응 평가 가능한 환자 중에서, 4명은 부분 반응을 달성하였고 (3명 확인됨); 5명은 안정 질환을 달성하였고; 그리고 10명은 진행성 질환을 입증하였다. 질환 제어율 (DCR)은 26.3%였고 (95% CI: 9.1, 51.2), 반응의 지속 기간은 9.38개월이었다. 반응 평가 가능한 $\geq 2L$ HER2⁺ 위 암 또는 $\geq 2L$ HER2⁺ GEJ 암 환자에서 약물 A+ 트라스투주맵 조합의 임상 활성을 나타내는, 도 11a 및 약물 A 및 트라스투주맵으로 치료된 $\geq 2L$ HER2⁺ 위 암 또는 $\geq 2L$ HER2⁺ GEJ 암 환자에서 최상의 전체 반응 및 반응의 지속 기간을 나타내는 도 9b 참조.

[0532]

종양 생검에서 완전한 말초 CD47 표적 점유 및 증가된 침윤성 면역 세포가 나타났다. 이러한 데이터는 선행 HER2-표적화 요법에서 진행된 HER2⁺ 위 또는 위식도 암 환자에서 약물 A + 트라스투주맵 병용 치료의 임상 활성을 확인하였다. 임상 활성은 과거 대조군과 유리하게 비교된다. 예비 바이오마커 분석은 CD47 및 SIRPα 유전자 발현 및 종양-침윤성 CD8⁺ 세포 CD68⁺ 세포, 및 CD163⁺ 세포의 기준선 수준이 기준선으로부터 표적 병변 크기의 % 변화에 의해 측정된 바와 같은 종양 반응과 연관되지 않음을 시사하였다.

[0533]

실시예 2E: 비호지킨 림프종을 갖는 환자에서 리톡시맵과 병용된 약물 A의 1상 연구로부터의 추가 결과

[0534]

이 실시예는 실시예 1에 기술된 바와 같이, 비호지킨 림프종 (NHL)의 공격적 및 무통성 조직학 둘 다를 갖는 리톡시맵과 병용된 약물 A의 안전성 프로파일 및 항종양 활성의 임상 연구로부터의 추가 결과를 제공한다.

[0535]

연구에 등록된 환자는 ≥ 18 세였고 가능한 치유 요법이 없거나 표준 승인된 요법에 대해 재발성 또는 불응성인 재발성 또는 불응성 CD20-양성 B-세포 NHL을 가졌다. 환자는 적절한 기관 기능 및 헤모글로빈 $\geq 8g/dL$; 절대 호

중구 수 $\geq 1,000/\text{mm}^3$, 및 혈소판 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 을 가질 것이 요구되었다. 임의의 항-CD47 또는 항-SIRP α 제를 사용하는 선행 치료를 받은 환자는 배제되었다.

[0536] 환자는 약물 A (10 mg/kg QW 또는 15 mg/kg QW)과 리톡시맙 (4회 용량의 경우 매주 375 mg/m²에 이어서 8회 용량의 경우 매월 1회)을 병용 투여받았다. 안전성 확인 집단에 대한 1차 종점은 1주기 용량 제한 독성 (DLT)이었다. 종양 반응 (NHL에서 루가노 위킹 그룹 2014 반응 기준), 부작용 (NCI CTCAE v 4.03을 사용하여 특성화함), 약동학 (PK), 및 약력학 (PD) 마커를 모든 환자에서 평가하였다.

[0537] 33명의 NHL 환자 (23명의 남성, 10명의 여성; 선행 요법 라인 중앙값 3)는 리톡시맙과 병용된 약물 A를 투여받았다. 22명의 환자 (미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이 있는 11명; 외투 세포 림프종 (MCL)이 있는 4명; 여포성 림프종 (FL)이 있는 5명; 및 변연부 림프종 (MZL)이 있는 2명)는 약물 A 10 mg/kg QW + 리톡시맙을 받았고, 11명의 환자 (6명의 DLBCL; 1명의 MCL; 3명의 FL; 및 1명의 MZL)는 약물 A 15 mg/kg QW + 리톡시맙을 받았다. 환자의 기준선 특성은 표 I에 나타내고, 환자 약물 노출 및 처분은 표 J에 나타낸다.

[0538] 표 I: NHL에 대해 약물 A + 리톡시맙을 투여받은 환자의 기준선 특성

	약물 A (10 mg/kg QW) + 리톡시맙 (N=22)	약물 A (15 mg/kg QW) + 리톡시맙 (N=11)
1차 질환, n		
여포성	5	3
변연부	2	1
DLBCL	11	6
외투 세포	4	1
중위 연령		
세 (범위)	66 (32-80)	64 (53-78)
성별, n		
M	17	6
F	5	5
인종, n		
아시아인	18	9
백인	4	2
ECOG PS, n		
0	7	2
1	15	8

[0539]

[0540] 표 J: 환자 약물 노출 및 처분

	약물 A + 리톡시맙	
	약물 A 10 mg/kg (N=22)	약물 A 15 mg/kg (N=11)
용량 감소, n	0	0
TRAE로 인한 중단	1 [^]	0
PD로 인한 중단	12	4
사망으로 인한 중단	2*	0
기타로 인한 중단	1	1
지속 치료	6	6

[^] 리톡시맙 주입 반응으로 인한 중단; * 질환 진행으로 인한 사망.

[0541]

[0542] 용량 감량이 필요한 환자는 없었고, 치료를 중단한 가장 흔한 이유는 질환 진행이었다.

[0543] 리톡시맙과 병용된 약물 A는 내약성이 양호하였고, 대부분의 치료 관련 부작용 (TRAE)은 등급이 낮고 빈도가 낮았다. 26명 (78.8%)의 환자가 임의의 부작용을 경험하였다. 15명 (45.5%)의 환자가 임의의 TRAE를 경험하였다. 리톡시맙과 병용된 약물 A의 가장 흔한 TRAE는 등급 1-2 발진 (18%), 피로 (9%, n=3), 빈혈 (6%, n=2), 구토 (6%, n=2), 및 호중구감소증 (6%, n=2)이었다. TRAE $\geq$ 3등급 중증도는 빈도가 낮았다 (표 K 참조). 치료 관련

심각한 부작용은 보고되지 않았다. 연구 중에 2명의 사망이 있었고, 모두 질환 진행으로 인한 것이다.

표 K: 치료-관련 부작용

부작용	총 N (%)	≥3 등급
발진	6 (18%)	—
피로	3 (9%)	—
구토	2 (6%)	—
호중구 수 감소	2 (6%)	2 (6%)
빈혈	2 (6%)	1 (3%)

약물 A 용량 제한 독성은 보고되지 않았다. 리툭시맙과 병용된 약물 A의 최대 내약 용량 (MTD)는 도달하지 않았다. 약물 A의 최대 투여 용량 (즉, 리툭시맙과 병용하여 투여)은 15 mg/kg QW였다. 평가된 약물 A 노출 범위 (10 mg/kg QW - 15 mg/kg QW)에 걸쳐 유의미한 노출-혈구감소증 관계가 관찰되지 않았다.

항-종양 활성이 재발성/불응성 공격적 조직학 (즉, DLBCL 및 MCL) 및 재발성/불응성 무통성 조직학 (즉, FL 및 MZL)을 갖는 반응 평가 가능한 환자에서 모든 조직학에 걸쳐 관찰되었다. 반응은 루가노 2014 반응 기준에 따라 평가하였다 (Cheson 등 (2014) "Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification." *J. Clin Oncol.* 32: 3059-3067 참조).

표 L 및 **도 12**에 나타난 바와 같이, 10 mg/kg QW 약물 A + 리툭시맙으로 치료된 환자 중 전체 반응률 (ORR)은 40.9%였다. 3명의 환자 (즉, 1명의 외부 세포 림프종 (MCL), 1명의 여포성 림프종 (FL), 및 1명의 MZL)는 완전 반응 (CR)을 달성하였고, 6명의 환자 (2명의 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 2명의 MCL, 및 2명의 FL)는 부분 반응 (PR)을 달성하였다. 6명의 환자 (2명의 DLBCL, 1명의 MCL, 2명의 FL, 및 1명의 MZL)는 안정 질환 (SD)을 입증하였다. 15 mg/kg QW 약물 A + 리툭시맙으로 치료된 환자 중 ORR은 54.6% ORR이었다. 2명의 환자 (모두 FL)는 CR을 달성하였다. 4명의 환자 (1명의 MZL, 2명의 DLBCL, 및 1명의 MCL)는 PR을 달성하였다. 1명의 환자 (FL을 가짐)는 SD를 입증하였다. 하기 **표 L** 및 **도 12** 참조. 10 mg/kg 약물 A + 리툭시맙이 투여된 환자에 대한 치료 지속 기간과 관련된 추가 세부사항은 **도 13a**에 제공되고, 15 mg/kg 약물 A + 리툭시맙이 투여된 환자에 대한 치료 지속 기간과 관련된 추가 세부사항은 **도 13b**에 제공된다.

표 L: 반응 평가 가능한 환자에서 약물 A + 리툭시맙 조합- 임상 활성

집단 약물 A 용량	N	ORR (95% CI)	중양값 DOR (95% CI)	중양값 PFS (95% CI)	중양값 OS (95% CI)	중양값 추적 (95% CI)
NHL (10 mg/kg 전부)	22	40.9% (23.3; 61.3)	NC	7.4 (1.9; 13.2)	NC	11.3 (10.2; 15.2)
NHL (10 mg/kg 공격적)	15	33.3% (15.2; 58.3)	5.6 (1.8; NC)	2.5 (1.0; 7.4)	8.9 (2.5; NC)	10.4 (9.5; 15.2)
NHL (10 mg/kg 무통성)	7	57.1% (25.1; 84.2)	NC	NC	NC	11.3 (7.8; 20.4)
NHL(15 mg/kg 전부)	11	54.6% (28.0; 78.7)	NC	NC	NC	5.1 (4.0; 5.6)
NHL (15 mg/kg 공격적)	7	42.9% (15.8; 75.0)	NC	1.9 (1.1; NC)	NC	4.7 (4.0; 5.4)
NHL (15 mg/kg 무통성)	4	75% (30.1; 95.4)	NC	NC	NC	5.9 (3.5; 7.4)

공격적 = 재발된 불응성 DLBCL 또는 재발된 불응성 외부 세포 림프종; **무통성** = 재발된 불응성 여포성 림프종 또는 재발된 불응성 변연부 림프종; **ORR** = 객관적 반응률 (완전 반응 + 부분 반응); **mDOR** = 반응 지속 기간 중양값 (개월); **mPFS** = 무진행 생존 중양값 (개월); **mFollow-Up** = 추적 중양값 (개월); **NC** = 계산할 수 없음.

평가된 노출 범위 (10 mg/kg QW - 15 mg/kg QW)에 걸쳐, SD 및 PD의 최상 반응을 갖는 대상체에 비해 CR 및 PR의 최상 반응을 갖는 대상체에서 증가된 약물 A 노출이 관찰되었다. 유리한 약물 A 약동학 및 CD47 수용체 점유가 투여 간격에 걸쳐 관찰되었다.

리툭시맙의 표준 요법과 병용된 약물 A는 유리한 혈액학적 안전성 프로파일로 내약성이 양호하였고 최대 내약 용량에 도달하지 않았다. 최대 투여 용량은 평가된 노출 범위에 걸쳐 관찰된 노출 의존 빈혈, 혈소판 감소증 또

는 호중구 감소증 없이 15 mg/kg QW (30 mg/kg QW의 항체 몰당량)이었다. 약물 A는 과거 대조군과 유리하게 비교되는 선행 CD20 표적화 요법에서 중양이 진행된 재발성/불응성 NHL 환자에서 리툽시맙과 병용하여 지속적인 반응을 보이는 새로운 항암 활성을 입증한다. 예비 데이터는 약물 A는 내약성이 양호하고 약물 A의 더 높은 노출이 반응자 대 비반응자에서 관찰됨을 시사한다.

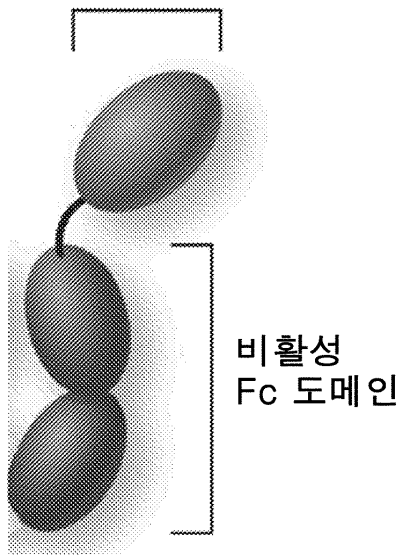
[0552] 본원에 기술된 각 구현에는 명백하게 반대로 표시되지 않는 한 임의의 다른 구현에 또는 구현예들과 조합될 수 있다. 특히, 바람직하거나 유리한 것으로 표시된 임의의 특징 또는 구현에는 반대로 명백하게 나타내지 않는 한, 바람직하거나 유리한 것으로 표시된 임의의 다른 특징 또는 특징들 또는 구현에 또는 구현예들과 조합될 수 있다.

[0553] 본 출원에 인용된 모든 참고문헌은 본원에 참고로 명시적으로 포함된다.

도면

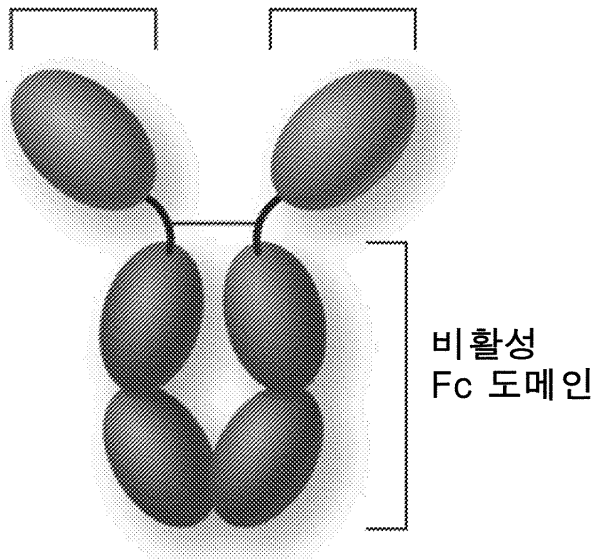
도면1a

SIRP α 의 고친화도 CD47 결합 도메인

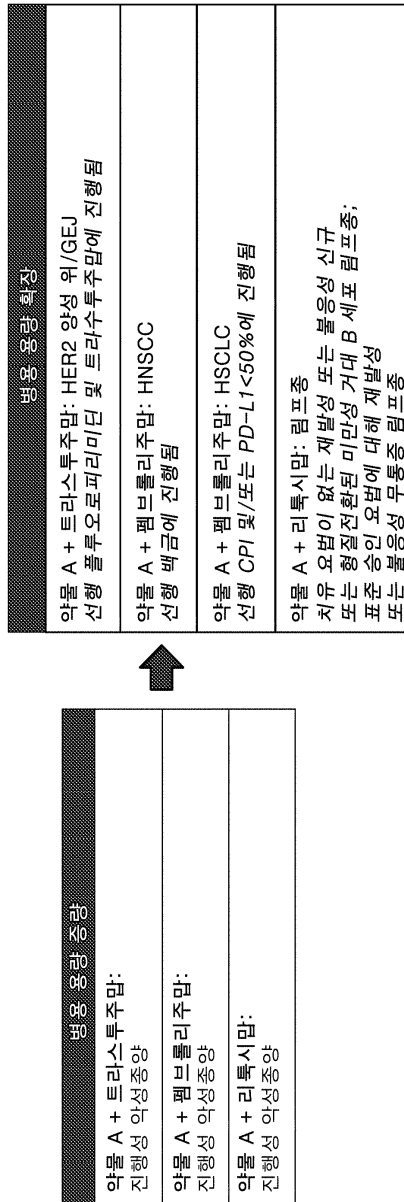


도면1b

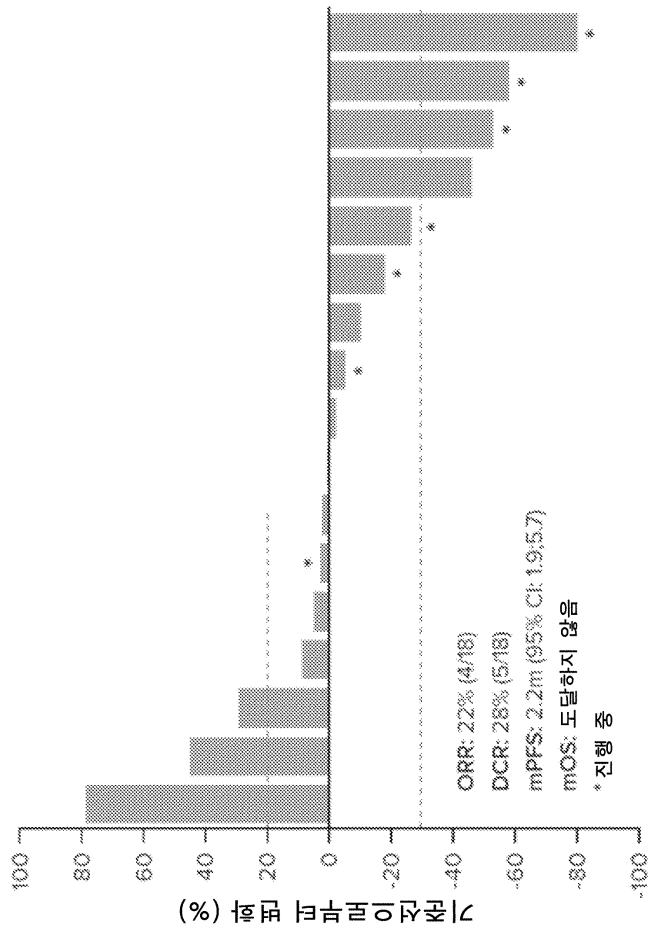
SIRP α 의 고친화도 CD47
결합 도메인



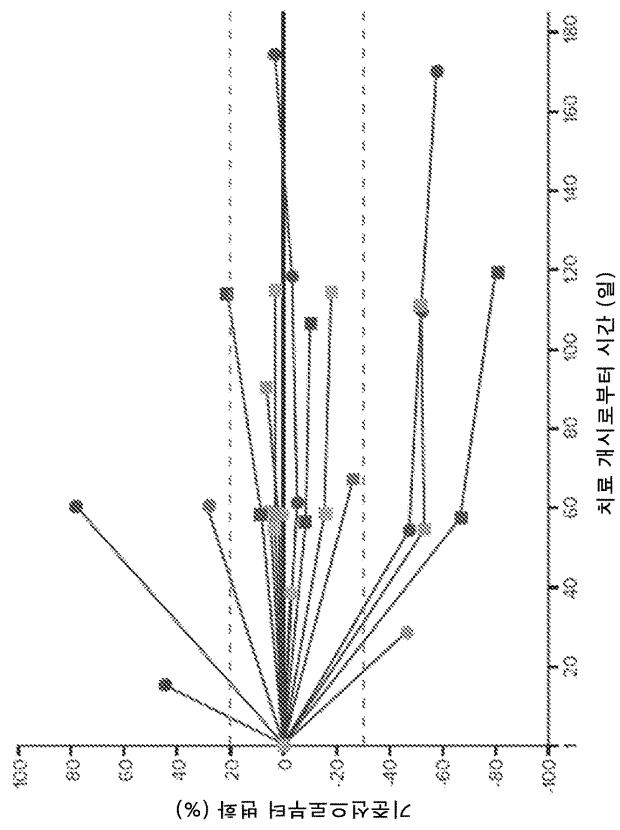
도면2



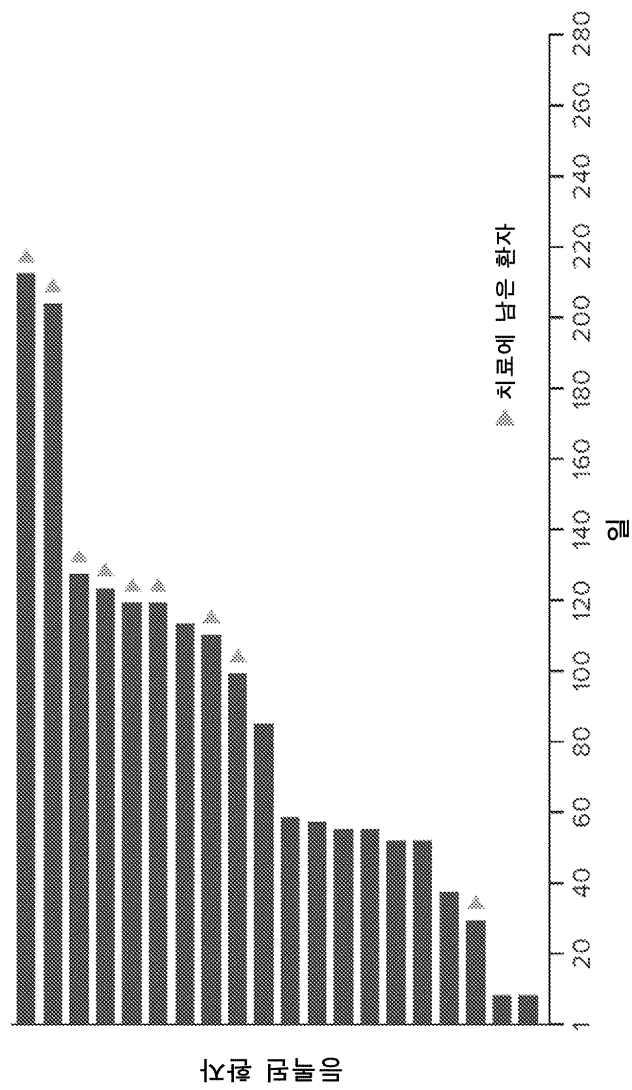
도면3a



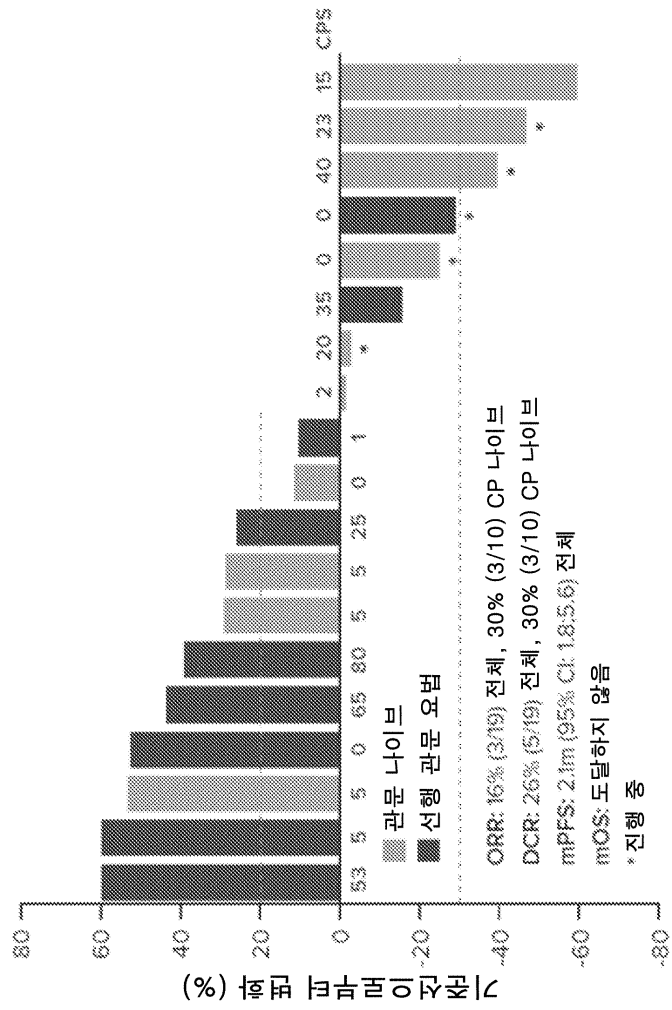
도면3b



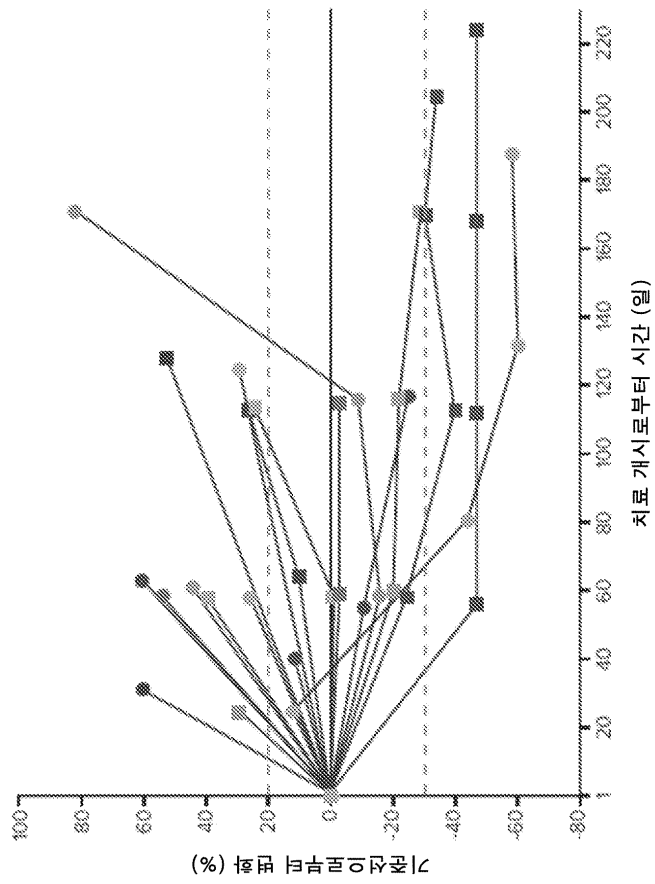
도면3c



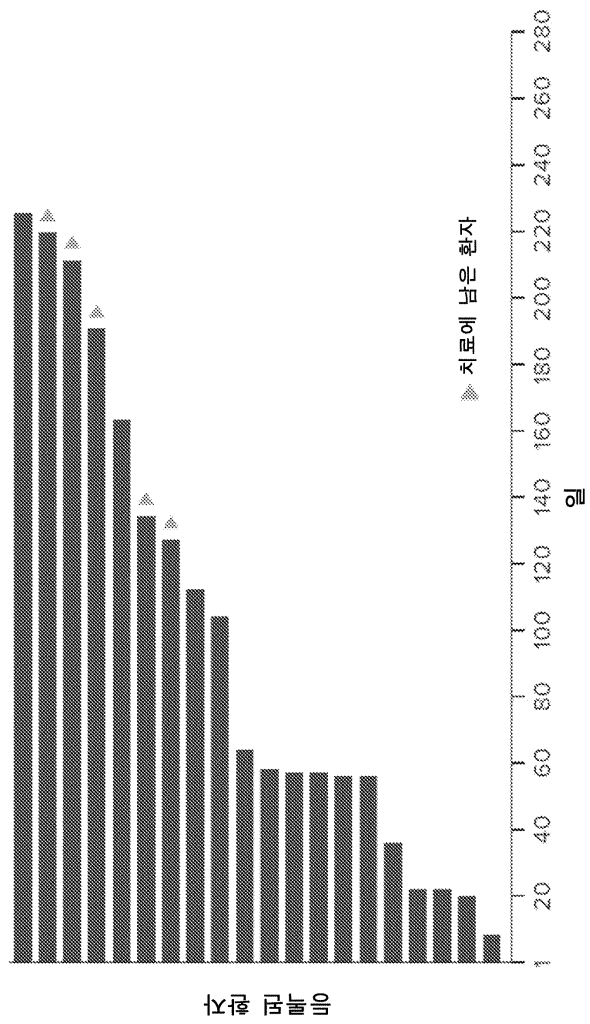
도면4a



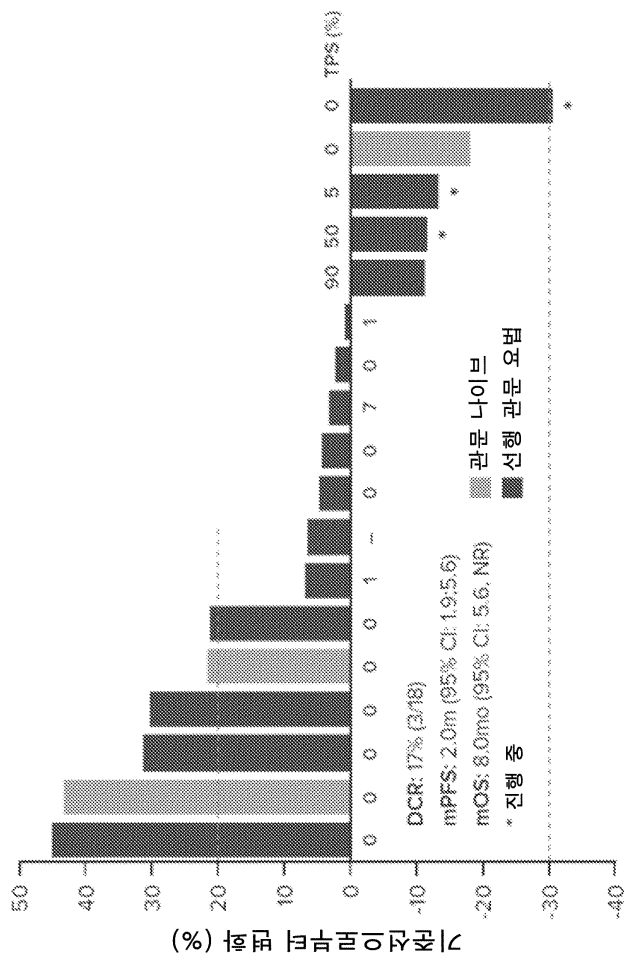
도면4b



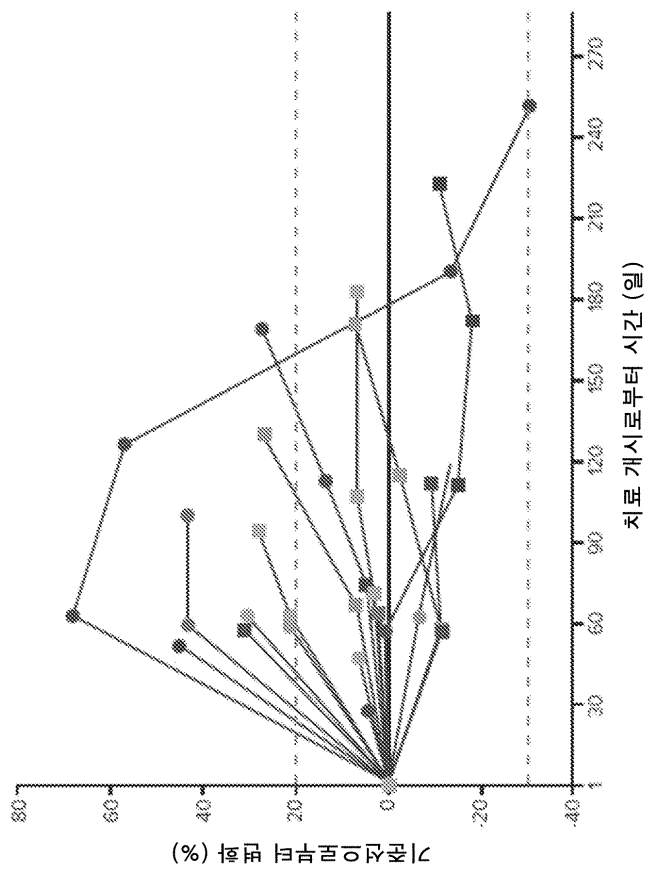
도면4c



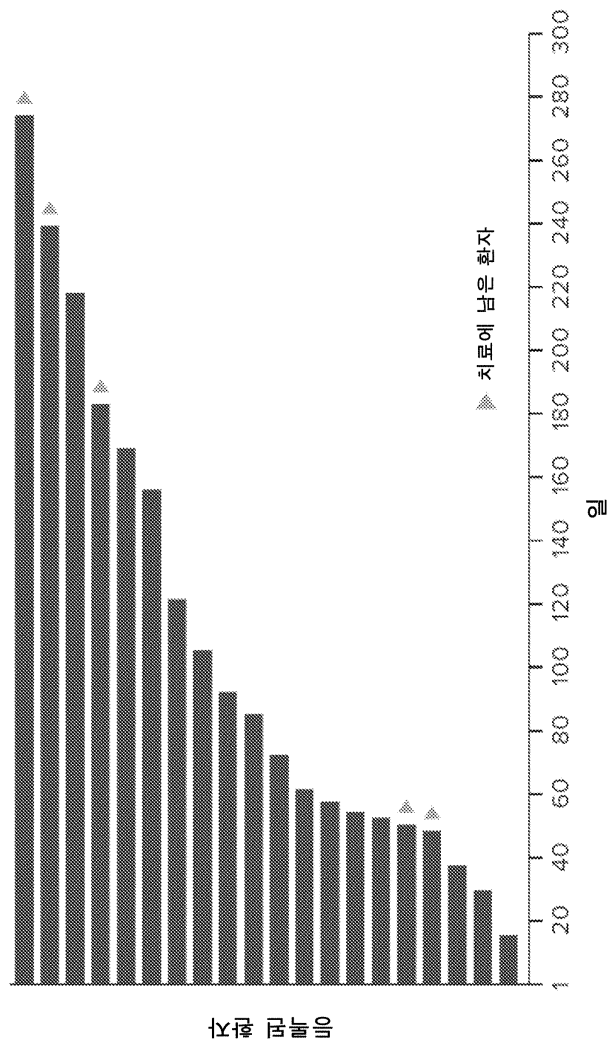
도면5a



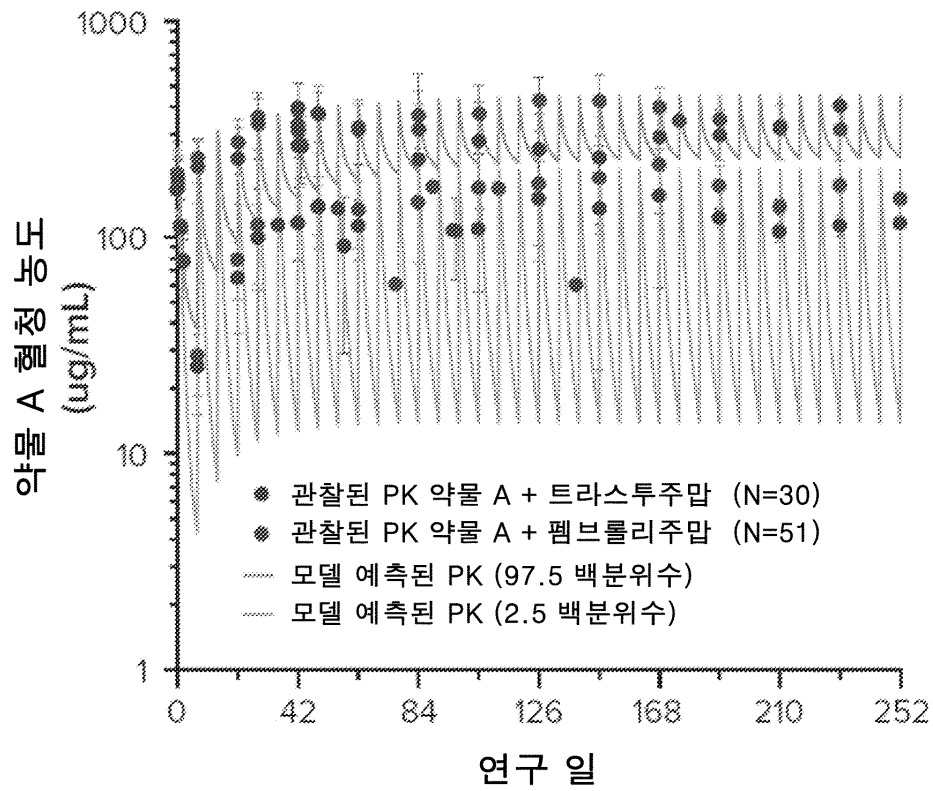
도면5b



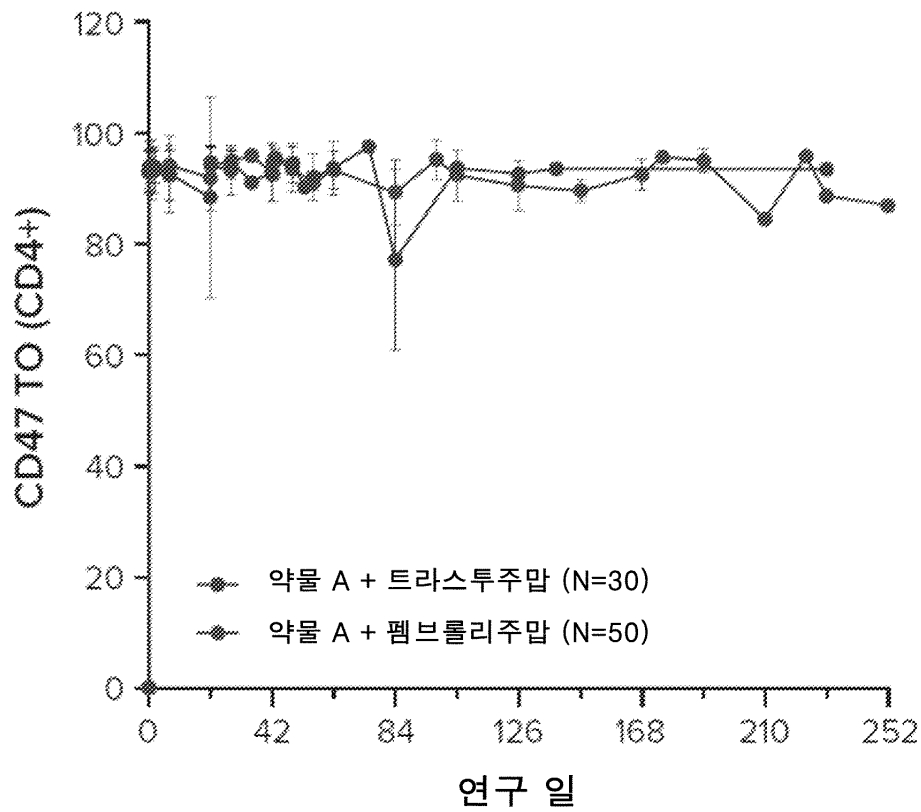
도면5c



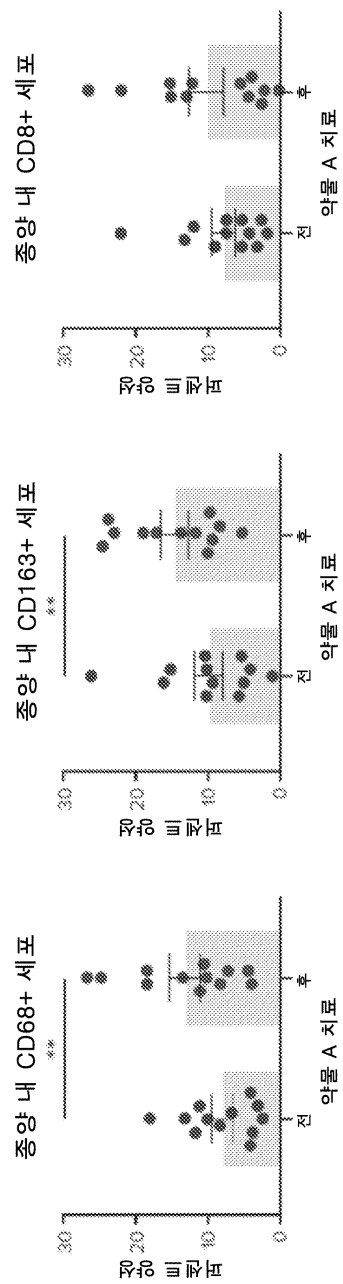
도면6a



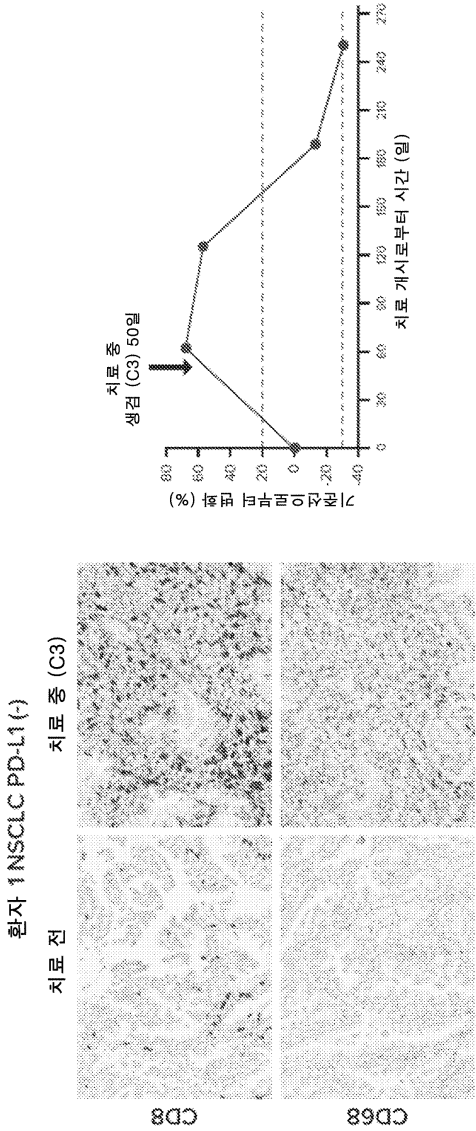
도면6b



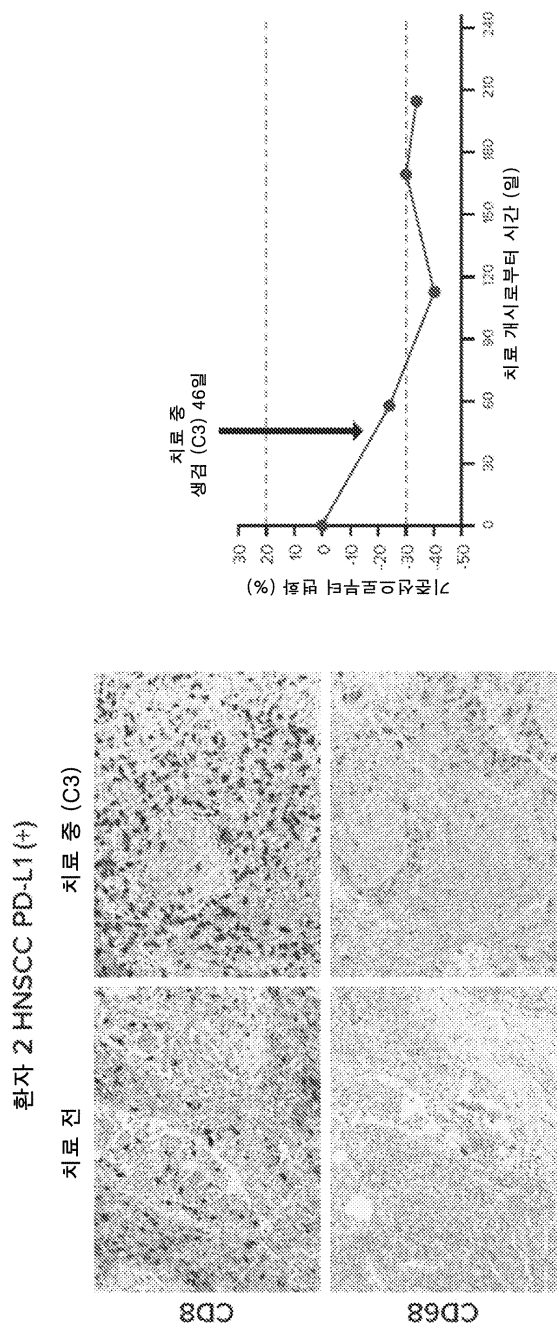
도면7a



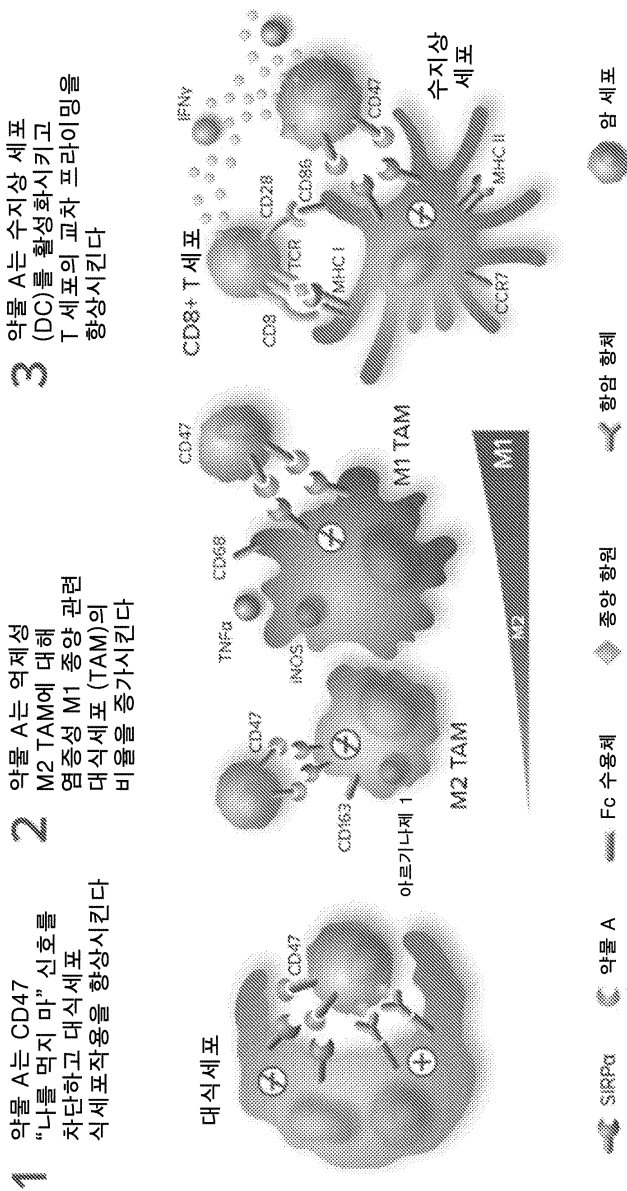
도면7b



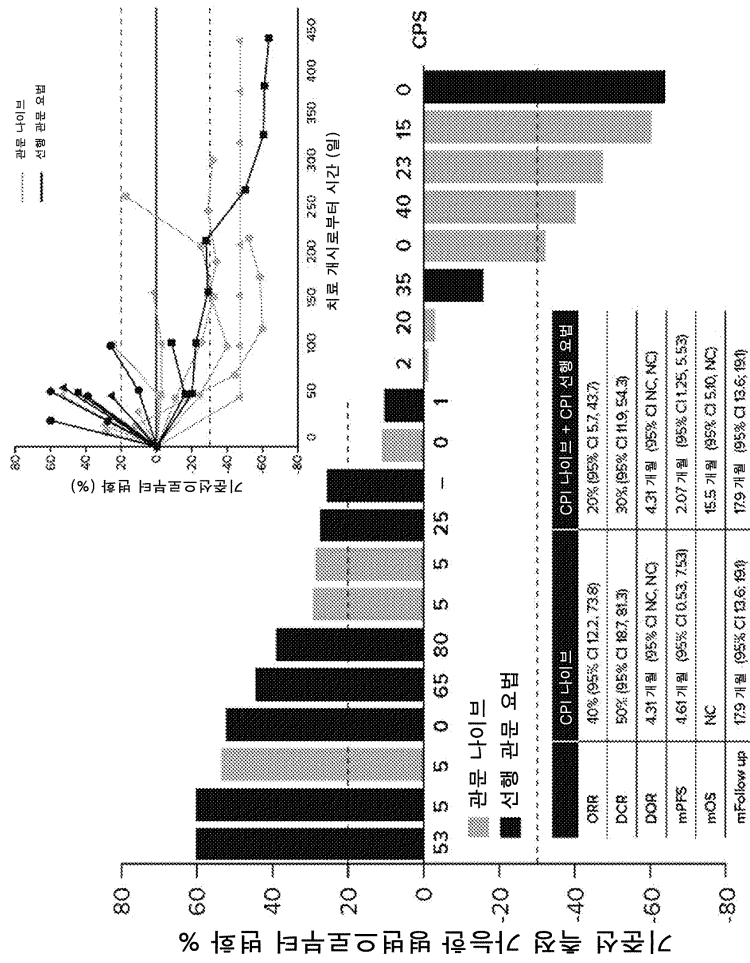
도면7c



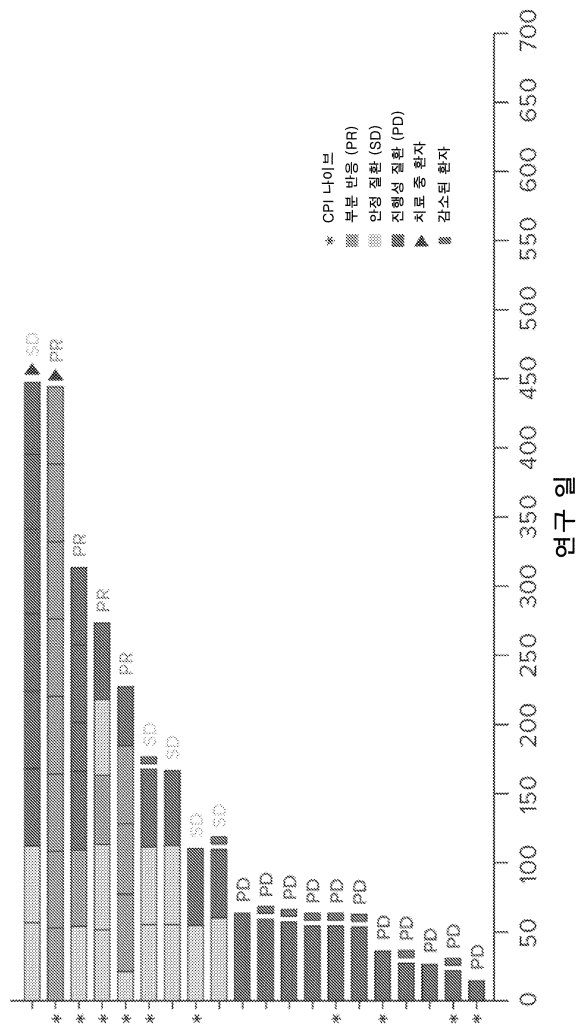
도면8



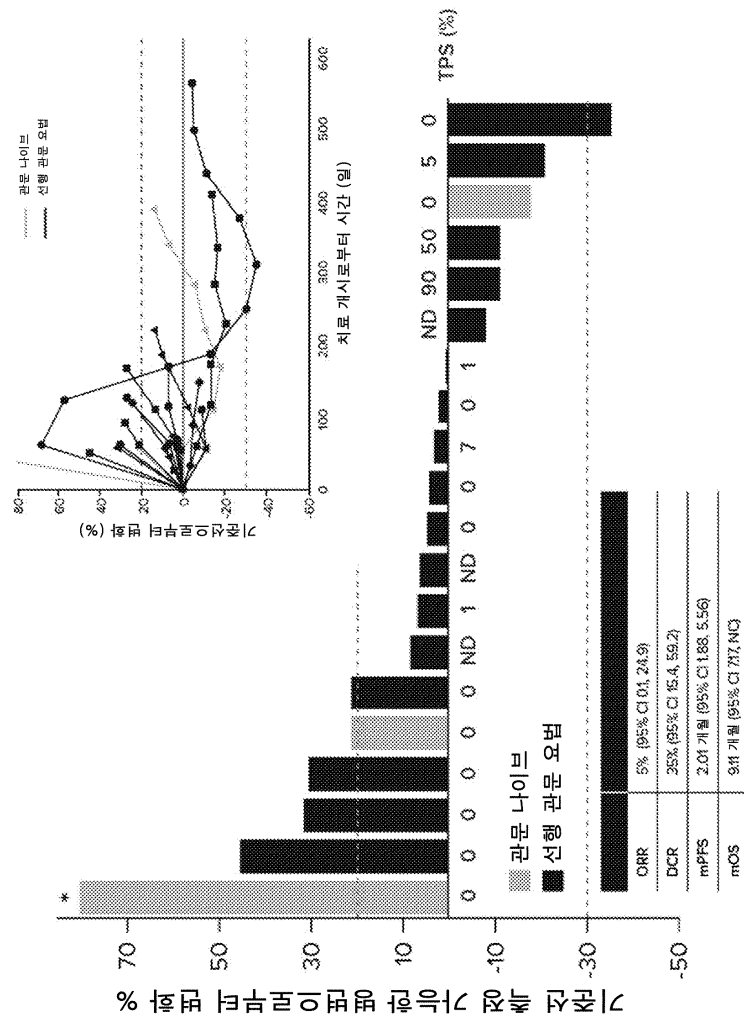
도면9a



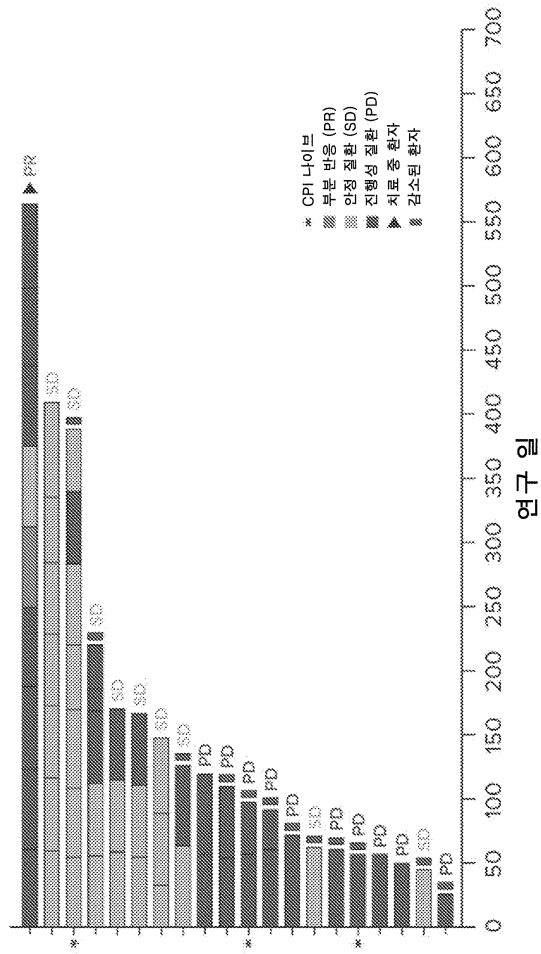
도면9b



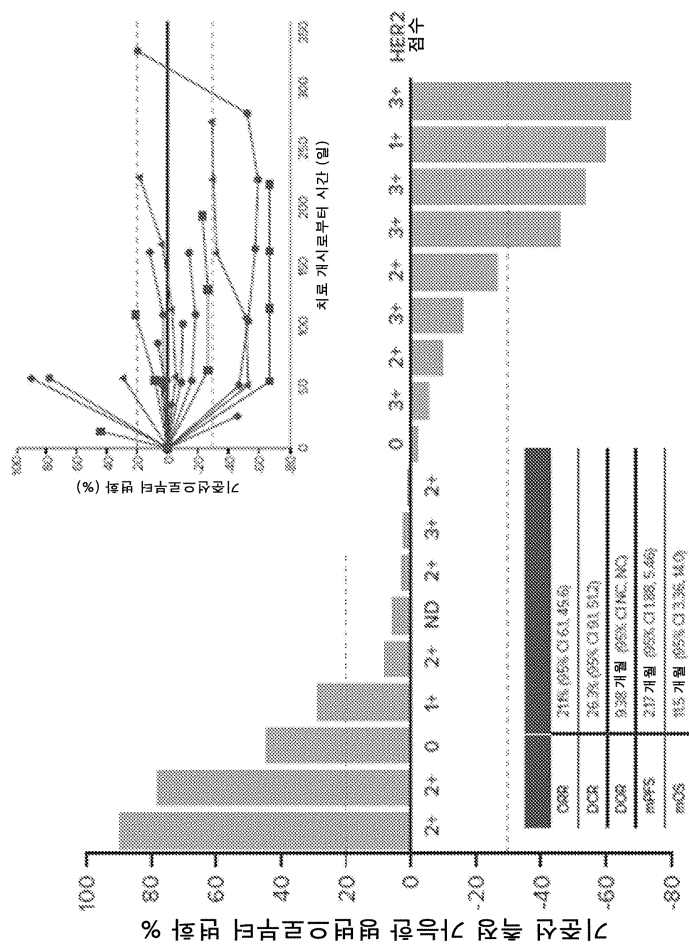
도면10a



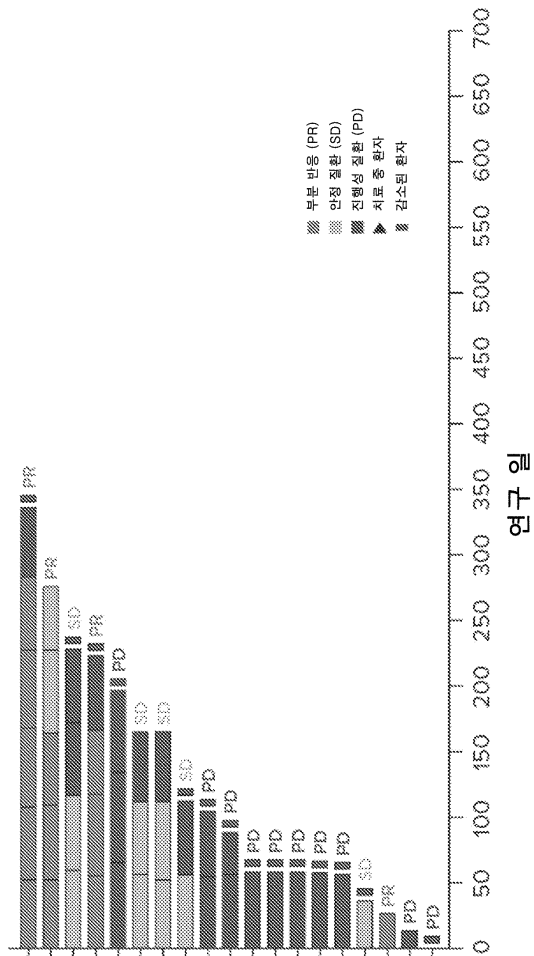
도면10b



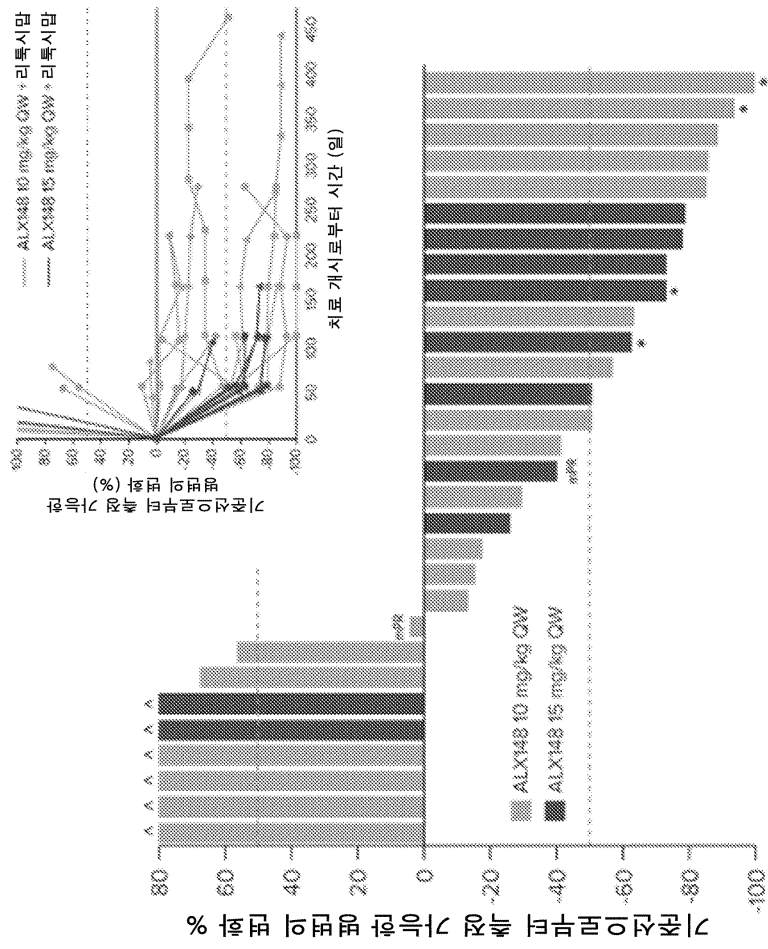
도면11a



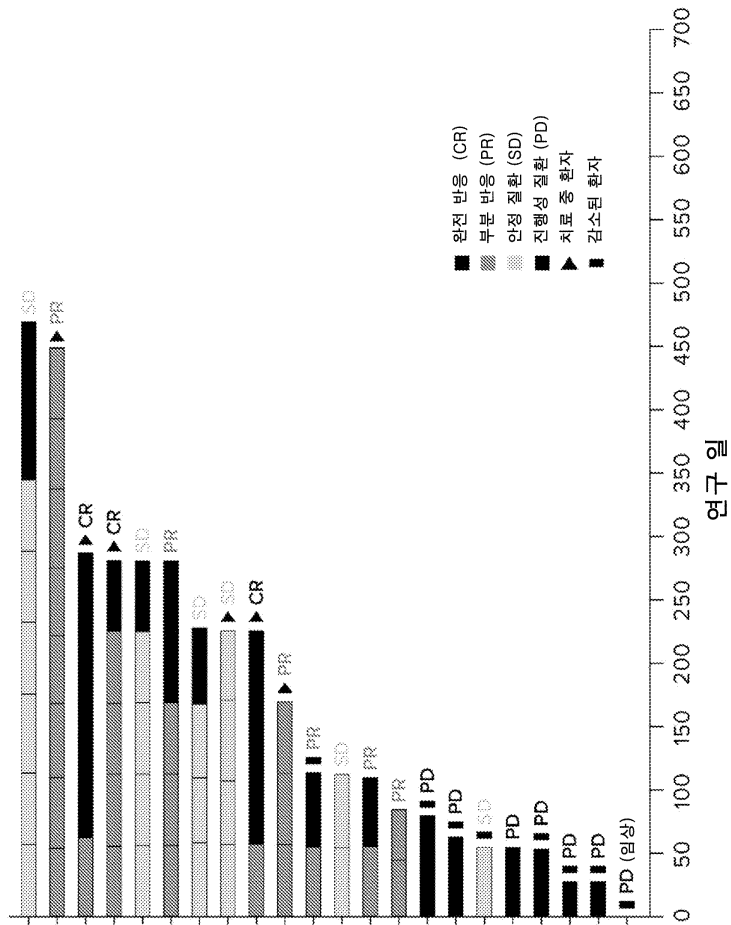
도면11b



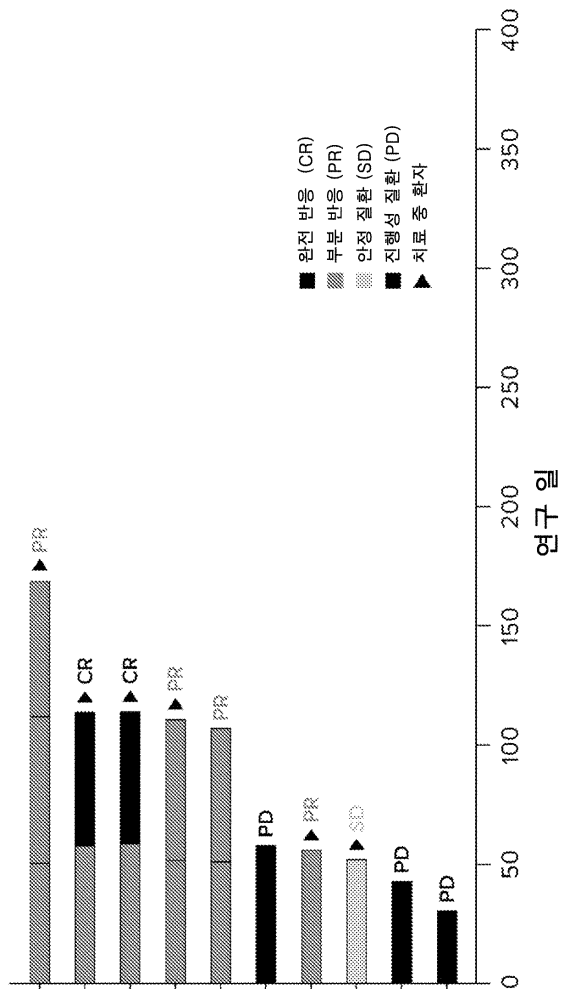
도면12



도면13a



도면13b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALX ONCOLOGY INC

<120> METHODS OF TREATING CANCER

<130> 75797-20010.40

<150> US 63/022,187

<151> 2020-05-08

<150> US 62/855,821

<151> 2019-05-31

<160> 224

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 2

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

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

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu Leu Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 4

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 4

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

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 5

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 6

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Gly Lys Pro Ser

115

<210> 8

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 9

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

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

85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 10

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

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

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

85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
 100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 11

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = E or G

<220><221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = S or F

<220><221> VARIANT

<222> 14

<223> Xaa = L or S

<220>

><221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa = T or S

<220><221> VARIANT

<222> 22

<223> Xaa = T or I

<220><221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa = R, H, or L

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A or V

<220><221> VARIANT

<222> 45

<223> Xaa = G or A

<220><221> VARIANT

<222> 65

<223> Xaa = D or E

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L or S

<220><221> VARIANT

<222> 70

<223> Xaa = N, E or D

<220><221> VARIANT

<222> 75

<223> Xaa = S or P

<220><221> VARIANT

<222> 77

<

223> Xaa = R or S

<220><221> VARIANT

<222> 79

<223> Xaa = G or S

<220><221> VARIANT

<222> 99

<223> Xaa = P or absent

<220><221> VARIANT

<222> 100

<223> Xaa = D or P

<220><221> VARIANT

<222> 102

<223> Xaa = V or T

<220><221> VARIANT

<222> 116

<223> Xaa = A or G

<400> 11

Glu Glu Xaa Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Ala Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

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

Gly Ser Xaa Xaa Asp Xaa Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110
 Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
 115

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1, 3, 5, 7, 9

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(4)

<223> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(6)

<223>

> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(8)

<223> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (9)..(10)

<223> Can be present or absent

<400> 12

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

1 5 10

<210> 13

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><

221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 13

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 14

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 14

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
 100 105 110
 Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115
 <210> 15
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> 4
 <223> Xaa = L, I, V
 <220><221> VARIANT
 <222> 6
 <223> Xaa = V, L, I
 <220><221> VARIANT
 <222> 21
 <223> Xaa = A, V
 <220>
 ><221> VARIANT
 <222> 27
 <223> Xaa = V, I, L
 <220><221> VARIANT
 <222> 31
 <223> Xaa = I, T, S, F
 <220><221> VARIANT
 <222> 47
 <223> Xaa = E, V, L
 <220><221> VARIANT
 <222> 53
 <223> Xaa = K, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 15

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu Leu Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100	105	110
Val Arg Ala Lys Pro Ser		
115		
<210> 16		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic Construct		
<220><221> VARIANT		
<222> 4		
<223> Xaa = L, I, V		
<220><221> VARIANT		
<222> 6		
<223> Xaa = V, L, I		
<220><221> VARIANT		
<222> 21		
<223> Xaa = A, V		
<220><221> VARIANT		
<222> 27		
<223> Xaa = A, I, L		
<220><221> VARIANT		
<222> 31		
<223> Xaa = I, T, S, F		
<220><221> VARIANT		
<222> 47		
<223> Xaa = E, V, L		
<220><221> VARIANT		
<222> 53		
<223> Xaa = K, R		
<220><221> VARIANT		
<222> 54		
<223> Xaa = E, Q		

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 16

Glu Glu Gly Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 17

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223>

> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 17

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

<210> 18

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 18

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 19

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223>

> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 19

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Gly Lys Pro Ser

115

<210> 20

<211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> 4
 <223> Xaa = L, I, V
 <220><221> VARIANT
 <222> 6
 <223> Xaa = V, L, I
 <220><221> VARIANT
 <222> 21
 <223> Xaa = A, V
 <220><221> VARIANT
 <222> 27
 <223> Xaa = A, I, L
 <220><221> VARIANT
 <222> 31
 <223> Xaa = I, T, S, F
 <220><221> VARIANT
 <222> 47
 <223> Xaa = E, V, L
 <220><221> VARIANT
 <222> 53
 <223> Xaa = K, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 54
 <223> Xaa = E, Q

 <220><221> VARIANT
 <222> 56
 <223> Xaa = H, P, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 20

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220>

><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 21

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 22

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 22

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 23

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = E, G

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220>

><221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = S, F

<220><221> VARIANT

<222> 14

<223> Xaa = L, S

<220><221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa = S, T

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 22

<223> Xaa = I, T

<220><221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa = H, R

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 45
 <223> Xaa = A, G
 <220><221> VARIANT
 <222> 47
 <223> Xaa = E, V, L

 <220><221> VARIANT
 <222> 53
 <223> Xaa = K, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 54
 <223> Xaa = E, Q
 <220><221> VARIANT
 <222> 56
 <223> Xaa = H, P, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 65
 <223> Xaa = D, E
 <220><221> VARIANT
 <222> 66
 <223> Xaa = S, L, T, G
 <220><221> VARIANT
 <222> 68
 <223> Xaa = K, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 70
 <223> Xaa = E, D
 <220><221> VARIANT
 <222> 75
 <223> Xaa = S, P
 <220><221> VARIANT
 <222> 77
 <223> Xaa = S, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 79

<223> Xaa = S, G

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 101

<223> Xaa = D or absent

<220><221> VARIANT

<222> 102

<223> Xaa = T, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<220><221> VARIANT

<222> 116

<223> Xaa = A, G

<400> 23

Glu Glu Xaa Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Xaa Xaa Thr Xaa Arg Xaa Asn Met Asp Phe Xaa Ile Xaa Ile Xaa Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Xaa Xaa Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
115

<210> 24

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 24

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

Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro Arg Asp Ile Thr
20 25 30

Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp Phe Gln Thr Asn
35 40 45

Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile His Ser Thr Ala
50 55 60

Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln Val Ile Cys Glu
65 70 75 80

Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn
85 90 95

Leu Ser Glu Thr Ile Arg
100

<210> 25

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 25

Val Pro Pro Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn

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

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 26

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

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
 100 105 110
 Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 27

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 27

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

50 55 60

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

<210> 28

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 28

Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Val Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Thr Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Leu Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 29

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ser Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60
 Glu Gly Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Leu Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
 100 105 110
 Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 30

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 30

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

50 55 60
 Glu Gly Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Val Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
 100 105 110
 Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 31

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 31

Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ile Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Arg Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Gly Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Leu Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 32

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 32

Glu Glu Glu Val Gln Leu Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro

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

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 33

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

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 34

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 34

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

<210> 35

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 35

Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Ile Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 36

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 36

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Thr Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60
 Glu Gly Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
 100 105 110
 Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 37

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 37

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

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

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 38

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 38

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

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

65	70	75	80
Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys			
85	90	95	
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser			
100	105	110	
Val Arg Ala Lys Pro Ser			
115			

<210> 39

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 39

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu Leu Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 40

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223>

> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 40

Glu Glu Gly Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 41

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 41

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 42

<211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> 4
 <223> Xaa = L, I, V
 <220><221> VARIANT
 <222> 6
 <223> Xaa = V, L, I
 <220><221> VARIANT
 <222> 21
 <223> Xaa = A, V
 <220><221> VARIANT
 <222> 27
 <223> Xaa = A, I, L
 <220><221>
 > VARIANT
 <222> 31
 <223> Xaa = I, T, S, F
 <220><221> VARIANT
 <222> 47
 <223> Xaa = E, V, L
 <220><221> VARIANT
 <222> 53
 <223> Xaa = K, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 54
 <223> Xaa = E, Q
 <220><221> VARIANT
 <222> 56
 <223> Xaa = H, P, R
 <220><221> VARIANT
 <222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 42

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 43

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222>

> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 43

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

[illegible]

<210> 44

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

$\langle 223 \rangle$ $X_{aa} = A, I, L$

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

$\langle 223 \rangle$ $X_{aa} = E, V, L$

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 44

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60
Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80
Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 45

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<400> 45

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

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

115

<210> 46

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220>

><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 103

<223> Xaa = F, V

<400> 46

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = E, G

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = L, I, V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = S, F

<220><221> VARIANT

<222> 14

<223> Xaa = L, S

<220><221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa = S, T

<220><221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = A, V

<220><221> VARIANT

<222> 22

<223> Xaa = I, T

<220><221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa = H, R, L

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 45

<223>

Xaa = A, G

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 65

<223> Xaa = D, E

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 68

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 70

<223> Xaa = E, N

<220><221> VARIANT

<222> 75

<223> Xaa = S, P

<220><221> VARIANT

<222> 77

<223> Xaa = S, R

<220><221> VARIANT

<222> 79

<223> Xaa = S, G

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 94

<223> Xaa = F, L, V

<220><221> VARIANT

<222> 101

<223> Xaa = D or absent

<220><221> VARIANT

<222> 102

<223> Xaa = T, V

<220><221> VARIANT

<222> 104

<223> Xaa = F, V

<220><221> VARIANT

<222> 116

<223> Xaa = A, G

<

400> 47

Glu Glu Xaa Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Xaa Xaa Thr Xaa Arg Xaa Asn Met Asp Phe Xaa Ile Xaa Ile Xaa Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Xaa Xaa Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110

Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
 115

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 14

<223> Xaa = L, S

<220><221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa = T, S

<220><221> VARIANT

<222> 22

<223> Xaa = T, I

<220><221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa = R, H

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, V, I

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, R, Y, K, F

<220><221> VARIANT

<222> 45

<223> Xaa = G, A

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, D, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P

<220><221> VARIANT

<222> 65

<223> Xaa = D, E

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, L, T

<220><221> VARIANT

<222> 70

<223> Xaa = N, E

<220><221> VARIANT

<222> 77

<223> Xaa = R, S

<220><221> VARIANT

<222> 79

<223> Xaa = G, S

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 98

<223> Xaa = S, I, M

<220><221> VARIANT

<222> 99

<223> Xaa = P or absent

<220><221> VARIANT

<222> 100

<223> Xaa = D, P

<220><221> VARIANT

<222> 102

<223> Xaa = V, T

<400> 48

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Xaa Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Ala Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Xaa Xaa Thr Lys Arg Xaa Asn Met Asp Phe Ser Ile Xaa Ile Xaa Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, F, S, T

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V, L

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, S, G

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = A

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<400> 49

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 50

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E, Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<400> 50

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100

105

110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, I

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, V

<220><221> VARIANT

<222>

> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V, I

<400> 51

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = L, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A

<400> 52

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 53

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 54

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 54

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

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

 50 55 60
 Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
 100 105 110
 Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 55

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 55

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

 50 55 60
 Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 56

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 56

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

50 55 60
Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 57

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 57

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 58

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 58

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100

105

110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 59

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Lys Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100

105

110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 60

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 60

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 61

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 61

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

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

<210> 62

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 62

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

50 55 60
Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 63

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 63

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

50 55 60
Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 64

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 64

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 65

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 65

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100

105

110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 66

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 66

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100

105

110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 67

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 67

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 68

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 68

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

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

<210> 69

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 69

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

50 55 60
Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 70

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 70

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

50 55 60
Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 71

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 71

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 72

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 72

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 73

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 73

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 74

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 75

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 75

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

<210> 76

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 76

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

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 77

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 77

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

50 55 60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 78

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 78

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 79

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 79

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 80

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 80

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 81

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 81

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 82

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 82

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

<210> 83

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 83

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 84

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 84

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

50 55 60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 85

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 85

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 86

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 86

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 87

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 88

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 88

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

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

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 89

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 89

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

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

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

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

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

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

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

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

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

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

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 260 265 270
 Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 275 280 285
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 290 295 300
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 90

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 90

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

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

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

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

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 91
 <211> 226
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 91

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Pro Gly
 225
 <210> 92
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 92
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 1 5 10 15

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

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

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

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
180 185 190
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 93

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 93

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

35 40 45

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
65 70 75 80

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

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

100 105 110

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
115 120 125

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

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

145 150 155 160
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

 165 170 175
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 180 185 190
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

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

 210 215 220

<210> 94

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 94

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

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

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

225

<210> 95

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 95

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 100 105 110
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 115 120 125
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 130 135 140
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 145 150 155 160
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 165 170 175
 Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 180 185 190
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 195 200 205
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 210 215 220
 Ser Pro Gly
 225
 <210> 96
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 96
 Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30
 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

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

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

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

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

 275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 290 295 300
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 97

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 97

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

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

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

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

305 310 315 320
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 98

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 98

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

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

225 230 235 240
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 245 250 255
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 260 265 270

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 275 280 285
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 290 295 300
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

 <210> 99
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 99

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

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

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

325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 100

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 100

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

180

185

190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

195

200

205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

210

215

220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

225

230

235

240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

245

250

255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

260

265

270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

275

280

285

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

290

295

300

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

305

310

315

320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

325

330

335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

345

<210> 101

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 101

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

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

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

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

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

325 330 335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 102

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 102

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 103

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 103

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

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

195 200 205
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 210 215 220
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 225 230 235 240
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 245 250 255
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 260 265 270

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 275 280 285
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 290 295 300
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345
 <210> 104
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 104
 Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30
 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

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

 100 105 110
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 115 120 125
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 130 135 140
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 145 150 155 160
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

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

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

290

295

300

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

305

310

315

320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

325

330

335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

345

<210> 105

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 105

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115

120

125

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala

180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

195 200 205

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

210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

<210> 106

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 106

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala

180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

195 200 205

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

210 215 220

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

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 290 295 300
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 305 310 315 320
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 325 330 335
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340

<210> 107

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 107

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

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

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

325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

<210> 108

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 108

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

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

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

275 280 285
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 109

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 109

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

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

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

305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 110

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 110

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

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

85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 111

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 111

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala

180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 210 215 220
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 225 230 235 240
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 245 250 255
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 260 265 270
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 275 280 285
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 290 295 300
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 305 310 315 320
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 325 330 335
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340
 <210> 112
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 112
 Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30
 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

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

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

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

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

 275 280 285
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 305 310 315 320
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 325 330 335
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340

<210> 113

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 113

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

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

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

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

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

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

305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

<210> 114

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 114

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

245 250 255
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 260 265 270
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

275 280 285
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 290 295 300
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 305 310 315 320
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 325 330 335
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 115

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 115

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

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

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

340 345

<210> 116

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 116

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro

115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 117

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 117

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

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro

115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

275 280 285
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

290 295 300
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 118

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 118

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

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

115 120 125
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 130 135 140
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 165 170 175
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 180 185 190

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

 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 260 265 270
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 275 280 285
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 290 295 300
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 305 310 315 320

 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 325 330 335
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 119

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 119

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro

115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

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

275 280 285
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 120

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 120

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro

115

120

125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130

135

140

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

145

150

155

160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

165

170

175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

180

185

190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

195

200

205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

275

280

285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

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

305 310 315 320
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

325 330 335
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 121

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 121

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

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130 135 140
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 165 170 175
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 180 185 190
 Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 195 200 205

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

 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 275 280 285
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 290 295 300
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 305 310 315 320
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 325 330 335

 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345
 <210> 122
 <211> 347
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 122

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro

115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 123

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 123

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

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

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

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

305					310				315				320				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr		
				325				330				335					
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
				340				345									
<210> 124																	
<211> 346																	
<212> PRT																	
<213> Artificial Sequence																	
<220>																	
<223> Synthetic Construct																	
<400> 124																	
Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Ile	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala		
				5				10				15					
Ala	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Phe	Pro		
				20				25				30					
Val	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Val	Leu		
				35				40				45					
Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Gln	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser		
				50				55				60					
Asp	Thr	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Asn		
				65				70				75				80	
Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ile	Lys	Phe	Arg	Lys		
				85				90				95					
Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu		
				100				105				110					
Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys		
				115				120				125					
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro		
				130				135				140					
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys		

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

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

 275 280 285
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 290 295 300
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 340 345

<210> 125

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 125

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

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

305 310 315 320
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 126

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 126

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

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 115 120 125
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 130 135 140

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

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

 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 275 280 285
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 290 295 300
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 305 310 315 320
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 325 330 335

 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 127

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 127

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

180 185 190

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345
<210> 128
<211> 347
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 128
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45
 Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60

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

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

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

 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 260 265 270
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 290 295 300
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 325 330 335
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 129

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 129

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

20 25 30
 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60

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

85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 115 120 125
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

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

 145 150 155 160
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

 165 170 175
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

 180 185 190
 Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

 195 200 205
 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

 210 215 220
 Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 225 230 235 240
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

 245 250 255
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

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

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

 325 330 335
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 340 345

<210> 130

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 130

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser

115 120 125

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

180 185 190

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

195 200 205

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

225 230 235 240
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu

245 250 255
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

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

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

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

305 310 315 320
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

325 330 335
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

340 345

<210> 131

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 131

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

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

325

330

335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

340

345

<210> 132

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 132

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

115

120

125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

130

135

140

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

145

150

155

160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

210 215 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

275 280 285

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

290 295 300

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

340 345

<210> 133

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 133

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

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

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

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

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

340 345

<210> 134

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 134

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

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

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

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

 275 280 285
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 290 295 300
 Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

345

<210> 135

<211> 345

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 135

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

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

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

305 310 315 320
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 340 345

<210> 136

<211> 345

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 136

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

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

275 280 285
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 290 295 300
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

340 345

<210> 137

<211> 345

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 137

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

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

100 105 110
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340 345
<210> 138
<211> 346
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 138

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 225 230 235 240
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 260 265 270
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 275 280 285
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 290 295 300
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 325 330 335
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 139

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 139

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

20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 140

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 140

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1
5
10
15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

245 250 255

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

260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

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

290 295 300
Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

325 330 335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 141

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 141

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 142

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 142

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

325

330

335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

345

<210> 143

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 143

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115

120

125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130

135

140

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

145

150

155

160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

245 250 255

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

260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 144

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 144

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

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

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

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

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

Lys

<210> 145

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 145

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Lys Thr His Thr Cys Pro Glu Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

225	230								235								240							
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu									
245				250				255																
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr									
260				265				270																
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn									
275				280				285																
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe									
290				295				300																
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn									
305				310				315				320												
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr									
325				330				335																
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys															
340				345																				
<210> 146																								
<211> 346																								
<212> PRT																								
<213> Artificial Sequence																								
<220>																								
<223> Synthetic Construct																								
<400> 146																								
Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala									
1				5				10				15												
Ala	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ala	Thr	Ser	Leu	Phe	Pro									
20				25				30																
Val	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Glu	Leu									
35				40				45																
Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Gln	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser									
50				55				60																
Asp	Leu	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Asn									

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

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

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

 260 265 270
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 275 280 285
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 290 295 300
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

325

330

335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

345

<210> 147

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 147

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1

5

10

15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20

25

30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35

40

45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50

55

60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65

70

75

80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

Pro Gly Lys

225

<210> 148

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 148

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

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115	120	125	
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
130	135	140	
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
145	150	155	160
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
165	170	175	
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
180	185	190	
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
195	200	205	
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
210	215	220	
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
225	230	235	240
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
245	250	255	
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr			
260	265	270	
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
275	280	285	
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
290	295	300	
Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
305	310	315	320
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
325	330	335	
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
340	345		
<210> 149			
<211> 227			
<212> PRT			

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 149

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210	215	220
Pro Gly Lys		
225		
<210> 150		
<400> 150		
000		
<210> 151		
<400> 151		
000		
<210> 152		
<400> 152		
000		
<210> 153		
<400> 153		
000		
<210> 154		
<400> 154		
000		
<210> 155		
<400> 155		
000		
<210> 156		
<400> 156		
000		
<210> 157		
<400> 157		
000		
<210> 158		
<400> 158		
000		
<210> 159		
<400>		
> 159		
000		
<210> 160		

<400> 160

000

<210> 161

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 161

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly

225

<210> 162

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

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

20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

35 40 45
His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

65 70 75 80
Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro

100 105 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly

225

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 163

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 164

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 164

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 165

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 165

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 166

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 166

Gly Ser Gly Ser

1

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 167

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 168

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 169

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 170

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 170

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 171

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 171

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 172

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 173

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 173

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1

5

10

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 174

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1

5

<210> 175

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 175

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1

5

10

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 176

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 177

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 177

Ala Ala Ser

1

<210> 178

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 178

Ala Ala Ala Leu

1

<210> 179

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 179

Ala Ala Ala Lys

1

<210> 180

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 180

Ala Ala Ala Arg

1

<210> 181

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 181

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

1

5

10

<210> 182

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 182

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe

1

5

10

<210> 183

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 183

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

1

5

10

<210> 184

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 184

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

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 185

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 186

Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 187

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 187

Ser Ala Cys Tyr Cys Glu Leu Ser

1 5

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 188

Arg Ser Ile Ala Thr

1 5

<210> 189

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 189

Arg Pro Ala Cys Lys Ile Pro Asn Asp Leu Lys Gln Lys Val Met Asn

1 5 10 15

His

<210> 190

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 190

Gly Gly Ser Ala Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser

1 5 10 15

Gly Ala Ser Gly Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Gly Ser Gly Ser Gly

20 25 30

Thr Gly Ser Gly

35

<210> 191

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 191

Ala Ala Ala Asn Ser Ser Ile Asp Leu Ile Ser Val Pro Val Asp Ser

1 5 10 15

Arg

<210> 192

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 192

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Ser

35

<210> 193

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 193

Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 194

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 194

Pro Ala Pro Ala Pro

1 5

<210> 195

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 195

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Met Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 196

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 196

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

<210> 197

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 197

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1	5	10	15

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

<210> 198

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 198

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 199

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 199

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Arg Asp Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala

65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 200

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 200

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

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

<210> 201

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 201

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

50 55 60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala

65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95
Gly Met Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 202

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 202

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala

65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95
Gly Ser Pro Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 203

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 203

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

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

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 204

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1	5	10	15

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

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

<210> 205

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 205

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

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95
 Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 206

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 206

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

50 55 60
 Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 207

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 207

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Tyr Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 208

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 208

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Tyr Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

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

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 209

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 209

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Tyr Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85

90

95

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

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 210

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 210

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

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

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 211

<211> 345

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 211

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

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

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

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

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

 245 250 255

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

305 310 315 320
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340 345

<210> 212

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, I

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = V, I, L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, T, S, F

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K, R

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, P, R

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S, T, G

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N, A

<400> 212

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 213

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 213

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 214

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 214

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

	85	90	95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu			
	100	105	110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro			
	115	120	125
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro			
	130	135	140
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
145	150	155	160
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
	165	170	175
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
	180	185	190
Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
	195	200	205
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
210	215	220	
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys			
225	230	235	240
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu			
	245	250	255
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe			
	260	265	270
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu			
275	280	285	
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe			
290	295	300	
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly			
305	310	315	320
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr			
	325	330	335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

340

345

<210> 215

<400> 215

000

<210> 216

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 216

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20

25

30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu

35

40

45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50

55

60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65

70

75

80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100

105

110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115

120

125

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

130

135

140

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

145

150

155

160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 217
<211> 346
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 217

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

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

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

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

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 218

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L, or I

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, V, L, or I

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, S, T, or F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, L, or V

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K or R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E or Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, R or P

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S,G, L or T

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220><221> VARIANT

<222> 81

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220><221> VARIANT

<222> 82

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = V or I

<400> 218

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 219

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = V, L or I

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = A, V, L, or I

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = I, S, T or F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = E, L, or V

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = K or R

<220><221> VARIANT

<222> 54

<223> Xaa = E or Q

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = H, R or P

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = S,G, L, or T

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = N

<220><221> VARIANT

<222> 83

<223> Xaa = Any Amino Acid other than P

<220><221> VARIANT

<222>

92

<223> Xaa = V or I

<400> 219

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 220

<400> 220

000

<210> 221

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = X1 is V or I

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = X2 is A or I

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = X3 is I or F

<220><221> VARIANT

<222> 47

<223> Xaa = X4 is E or V

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = X5 is K or R

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = X6 is H or P

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = X7 is L or T

<220><221> VARIANT

<222>

> 80

<223> Xaa = X8 is Any Amino Acid other than N

<220><221> VARIANT

<222> 92

<223> Xaa = and X9 is V or I

<400> 221

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 222

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = X1 is V, L, or I

<220><221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa = X2 is A, I, or L

<220><221> VARIANT

<222> 31

<223> Xaa = X3 is I, T, S, or F

<220><221> VARIANT

<222> 53

<223> Xaa = X4 is K or R

<220><221> VARIANT

<222> 56

<223> Xaa = X5 is H or P

<220><221> VARIANT

<222> 66

<223> Xaa = X6 is L, T, or G

<220><221> VARIANT

<222> 80

<223> Xaa = X7 is N or A

<400> 222

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 223

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 223

His His His His His His

1 5

<210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 224

His His His His His His His His His His

1 5 10