(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0107223
(43) 공개일자 2022년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/17 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01) *A61K 31/635* (2014.01)
A61K 33/243 (2019.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/1774 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7021105
(22) 출원일자(국제) 2020년11월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/062402
(87) 국제공개번호 WO 2021/108693
국제공개일자 2021년06월03일
(30) 우선권주장
62/941,390 2019년11월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알렉소 온콜로지 인크.
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 알러톤 애비뉴 323
(72) 발명자
완 홍
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 알러톤 애비뉴 323 알렉소 온콜로지 인크. 내
심 방 재닛
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 알러톤 애비뉴 323 알렉소 온콜로지 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 병용 요법**

(57) 요 약

SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 적어도 하나의 화학요법제 및/또는 적어도 하나의 치료 항체와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한 관련 키트가 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/555 (2013.01)
A61K 31/635 (2020.08)
A61K 33/243 (2022.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자
랜돌프 소피아
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 알러톤 애비뉴 323 알렉소 온콜로지 인크. 내
폰스 자우메
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 알러톤 애비뉴 323 알렉소 온콜로지 인크. 내
쿠오 트레이시 치아-치엔
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 알러톤 애비뉴 323 알렉소 온콜로지 인크. 내

(30) 우선권주장
63/022,998 2020년05월11일 미국(US)
63/030,686 2020년05월27일 미국(US)
63/106,225 2020년10월27일 미국(US)
63/109,044 2020년11월03일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) Bcl-2 억제제를 투여하는 것을 포함하고;

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 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 영역인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암이 백혈병, 다발성 골수종 또는 비호지킨 림프종인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 비호지킨 림프종이 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 또는 여포성 림프종 (FL)인, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 또는 골수이형성 증후군 (MDS)인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스, ABT-737, 나비토클락스, BCL201, 또는 AZD-0466인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스인, 방법.

청구항 8

개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 백금 기반 화학요법제를 투여하는 것을 포함하고;

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 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 영역인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 암이 고형 종양인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 고형 종양이 결장암, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 위식도 접합부 암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 결장암이 결장 암종인 방법.

청구항 12

개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, (b) PD-1 억제제, (c) 항대사물질, 및 (d) 백금 기반 화학요법제를 투여하는 것을 포함하고;

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 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 Fc영역; 또는

(iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인, 인간 IgG4 Fc 영역이고,

상기 암은 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)이고, 상기 개체는 HNSCC에 대한 사전 치료를 받은 적이 없는 것인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 HNSCC가 진행성 및/또는 전이성 HNSCC인, 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 PD-1 억제제는 항-PD-1 항체인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 또는 BMS-936559인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙인, 방법.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항대사물질이 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 카페시타빈, 시타라빈, 플록슈리딘, 플루다라빈, 젬시타빈, 히드록시카르바미드, 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 포토트렉세이트인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 항대사물질이 5-플루오로우라실인, 방법.

청구항 19

제8항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금 기반 화학요법제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 또는 사트라플라틴인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 백금 기반 화학요법제가 시스플라틴인, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 백금 기반 화학요법제가 카르보플라틴인, 방법.

청구항 22

개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, (b) 항-HER2 항체, 및 (c) 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하고;

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 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 영역인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 암이 고형 종양인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 고형 종양이 결장암, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 위식도 접합부 암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종인, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 고형 종양이 $HER2^{+}$ 고형 종양인, 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 종양이 결장암인, 방법.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙인, 방법.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 더발루맙인, 방법.

청구항 29

개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, (b) 항-HER2 항체, (c) 항-VEGF2 항체, 및 (d) 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하고;

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 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,

상기 암은 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 암이고, 상기 개체는 위암 또는 GEJ 암에 대해 적어도 하나의 사전 요법을 받은 적이 있는 것인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 개체가 항-HER2 항체, 항-HER2 항체 및 플루오로피리미딘, 또는 항 HER2 항체 및 백금 기반 화학요법제로 사전 요법을 받은 것인, 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙인, 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 라무시루맙인, 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위암 또는 GEJ 암이 $HER2^+$ 위암 또는 $HER2^+$ GEJ 암인, 방법.

청구항 34

제12항 내지 제21항 및 제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 주 1회 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 35

제12항 내지 제21항 및 제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 주 1회 15 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 36

개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포

함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-TROP2 항체를 투여하는 것을 포함하고;

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 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 영역인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 암은 고형 종양, 위암, 비인두암, 담낭암, 자궁경부암, 림프절외 NK/T 세포 림프종, 폐암, 후두편평세포암, 결장암, 간문부담도암, 췌장암, 구강의 편평 세포 암종, 자궁내막양 자궁내막 암종, 또는 난소 암종인, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체가 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체가 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체가 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제38항 및 제40항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제37항 및 제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 동종이량체를 형성하는 것인, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 인간인 방법.

청구항 46

암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위해 Bcl-2 억제제와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

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 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;

상기 키트는 이를 필요로 하는 개체에게 Bcl-2 억제제와 조합된 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 암이 백혈병, 다발성 골수종 또는 비호지킨 림프종인, 키트.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스인, 키트.

청구항 49

암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한 백금 기반 화학요법제와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

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 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;

상기 키트는 이를 필요로 하는 개체에게 백금 기반 화학요법제와 조합하여 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 것인, 키트.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 암이 고형 종양인 키트.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 고형 종양은 결장암, 결장 암종, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종인, 키트.

청구항 52

암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한 PD-1 억제제, 항대사물질, 및 백금 기반 화학요법제와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

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 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,

상기 키트는 HNSCC에 대한 사전 치료를 받지 않은, 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)이 있는 개체에 PD-1 억제제, 항대사물질, 및 백금 기반 화학요법제와 조합하여 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제는 펨브롤리주맙인, 키트.

청구항 54

제49항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항대사물질이 5-플루오로우라실인, 키트.

청구항 55

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금 기반 화학요법제가 시스플라틴 또는 카르보플라틴인, 키트.

청구항 56

항-HER2 항체, 항-VEGFR2 항체, 및 파클리탁셀과 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

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 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,

상기 키트는 위암 또는 GEJ 암에 대해 이전에 적어도 하나의 치료를 받은 적이 있는 위암 또는 위식도 (GEJ) 암 개체에 항-HER2 항체, 항-VEGFR2 항체, 및 파클리탁셀과 조합된 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 위암 또는 GEJ 암이 $HER2^+$ 위암 또는 $HER2^+$ GEJ 암인, 키트.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙인, 키트.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-VEGFR2 항체는 라무시루맙인, 키트.

청구항 60

제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 항-HER2 항체, 항-HER2 항체 및 플루오로피리미딘, 또는 항-HER2 항체 및 백금 기반 화학요법제로 사전 요법을 받은 것인, 키트.

청구항 61

암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위해 항-TROP2 항체와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

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 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;

상기 키트는 이를 필요로 하는 개체에게 항-TROP2 항체와 조합된 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 암은 고형 종양, 위암, 비인두암, 담낭암, 자궁경부암, 림프절외 NK/T 세포 림프종, 폐암, 후두편평세포암, 결장암, 간문부담도암, 췌장암, 구강의 편평 세포 암종, 자궁내막양 자궁내막 암종, 또는 난소 암종인, 키트.

청구항 63

암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위해 항-HER2 항체 및 항-PD-L1 항체와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트로서,

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 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;

상기 키트는 이를 필요로 하는 개체에게 항-HER2 항체 및 항-PD-L1 항체와 조합된 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 암이 결장암인, 키트.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 결장암이 $HER2^{+}$ 결장암인, 키트.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙인, 키트.

청구항 67

제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 더발루맙인, 키트.

청구항 68

제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체가 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 키트.

청구항 69

제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체가 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 키트.

청구항 70

제46항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체는 L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인, 키트.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체가 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 키트.

청구항 72

제46항 내지 제68항 및 제70항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 키트.

청구항 73

제46항 내지 제67항 및 제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 키트.

청구항 74

제46항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 동종이량체를 형성하는, 키트.

청구항 75

제46항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 인간인, 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 11월 27일에 출원된 미국 가출원 62/941,390; 2020년 5월 11일에 출원된 미국 가출원 63/022,998; 2020년 5월 27일에 출원된 미국 가출원 63/030,686; 2020년 10월 27일에 출원된 미국 가출원 63/106,225; 및 2020년 11월 3일에 출원된 미국 가출원 63/109,044의 우선권 이익을 주장하고, 이들 각각의 내용은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

[0003] **ASCII 텍스트 파일 상의 서열 목록의 제출**

[0004] ASCII 텍스트 파일 상의 하기 제출 내용은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능 형식 (CRF) (파일 이름: 757972001140SEQLIST.TXT, 기록 날짜: 2020년 11월 25일, 크기: 333 KB).

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 발명은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제를 화학요법제 및 적어도 하나의 추가 항암제 및/또는 암 치료법의 적어도 하나의 추가 모드와 함께 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] **배경**

[0008] 많은 암은 이용 가능한 치료제로 치료하더라도 좋지 않은 예후를 갖는다. 추가 치료 옵션을 제공하고 특허에 대한 결과를 개선하기 위한 새로운 치료법이 당 업계에 필요하다.

[0009] 종양 세포는 항종양 숙주 면역 반응을 회피하기 위해 골수 구획을 조작한다 (Gabrilovich *et al.*, Nat Rev Immunol (2012) 12(4):253-68). 예를 들어, 정상 세포의 표면에 발현된 CD47은 대식세포의 SIRPα에 결합하고 "나를 먹지 마" 신호를 제공하지만, 종양 세포는 면역 감시의 대식세포 구성성분을 회피하기 위해 CD47을 과발현하는 것으로 또한 밝혀졌다 (Oldenborg, ISRN Hematol (2013) 614619).

[0010] 암 세포의 대식세포 매개 파괴는 "나를 먹지 마" 신호 (예를 들어, CD47- SIRPα)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 SIRPα와 상호 작용하여 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.

[0011] 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

[0012] **발명의 요약**

[0013] 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) Bcl-2 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 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 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 인덱스에 따르는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 백혈병, 다발성 골수종, 또는 비호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 상기 비호지킨 림프종은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 또는 여포성 림프종 (FL)이다. 일부 구현예에서, 상기 백혈병은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 골수이형성 증후군 (MDS)이다. 일부 구현예에서, 상기 백혈병은 급성 림프모구성 백혈병이다. 일부 구현예에서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스, ABT-737, 나비토클락스, BCL201, 또는 AZD-0466이다. 일부 구현예에서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스이다.

[0014] 또한, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 백금 기반 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 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 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 인덱스에 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 상기 고형 종양은 결장암, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 위식도 접합부 암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 결장암은 결장 암종이다. 일부 구현예에서, 상기 백금 기반 화학요법제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 상기 백금 기반 화학요법제는 시스플라틴 또는 카르보플라틴이다.

[0015] 또한, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, (b) PD-1 억제제, (c) 항대사물질, 및 (d) 백금 기반 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 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 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, 여기서 암은 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)이고, 여기서 개체는 HNSCC에 대한 사전 치료를 받지 않았다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 주 1회 (qw) 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 주 1회 (qw) 15 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0016] 일부 구현예에서, 상기 HNSCC는 진행성 및/또는 전이성 HNSCC이다. 일부 구현예에서, 상기 PD-1 억제제는 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 또는 BMS-936559이다. 일부 구현예에서, 상기 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 상기 항대사물질은 5-플루오로우라실, 6-메르캅토퓨린, 카페시타빈, 시타라빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 젬시타빈, 히드록시카르바미드, 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 포토트렉세이트이다. 일부 구현예에서, 상기 항대사물질은 5-플루오로우라실이다. 일부 구현예에서, 상기 백금 기반 화학요법제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 상기 백금 기반 화학요법제는 시스플라틴 또는 카르보플라틴이다.

[0017] 또 다른 양태에서, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, (b) 항-HER2 항체, 및 (c) 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 항-PD-L1 길항제 항체)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고; 상기 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미

노산 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 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 인덱스에 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 상기 고형 종양은 결장암, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 위식도 접합부 암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 고형 종양은 $HER2^+$ 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 상기 고형 종양은 결장암 (예를 들어, $HER2^+$ 결장암)이다. 일부 구현예에서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙이다. 일부 구현예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 더발루맙이다.

[0018] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, (b) 항-HER2 항체, (c) 항-VEGF2 항체, 및 (d) 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 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 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, 여기서 암은 위암 또는 위식도 접합부(GEJ) 암이고, 그리고 여기서 개체는 위암 또는 GEJ 암에 대해 적어도 하나의 사전 요법을 받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 상기 위암 또는 GEJ 암은 HER2-과발현 (예를 들어, $HER2^+$) 위암 또는 HER2-과발현 GEJ 암이다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 항-HER2 항체, 항-HER2 항체 및 플루오로피리미딘, 또는 항 HER2 항체 및 백금 기반 화학요법제로 사전 요법을 받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙이다. 일부 구현예에서, 상기 항-VEGF 항체는 라무시루맙이다. 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 주 1회 (qw) 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 주 1회 (qw) 15 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0019] 또한, 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드, 및 (b) 항-TROP2 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 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 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 인덱스에 따르는 것인 인간 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 고형 종양, 위암, 비인두암, 담낭암, 자궁경부암, 림프절외 NK/T 세포 림프종, 폐암, 후두 편평세포암, 결장암, 간문부담도암, 췌장암, 구강의 편평세포암종, 자궁내막양 자궁내막 암종(endometrioid endometrial carcinoma), 또는 난소 암종이다.

[0020] 본원에 기재된 임의의 방법의 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 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르는 것인 인간 IgG1 Fc 영역이다. 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. 일부 구현예에서, 상기 개체는 인간이다.

[0021] 또 다른 양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위해 Bcl-2 억제제와 조합하여 사용하기

위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 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 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; 상기 키트는 Bcl-2 억제제와 조합된 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 이를 필요로 하는 개체에게 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 암은 백혈병, 다발성 골수종, 또는 비호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스이다.

[0022] 또한, 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한 백금 기반 화학요법제와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 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 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; 상기 키트는 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 화학요법제와 조합하여 이를 필요로 하는 개체에게 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 암은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 상기 고형 종양은 결장암, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 뇌 종양, 중피종 또는 신경모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 백금 기반 화학요법제는 시스플라틴 또는 카르보플라틴이다.

[0023] 일부 구현예에서, 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한 PD-1 억제제, 항대사물질, 및 백금 기반 화학요법제와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 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 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, 상기 키트는 HNSCC에 대한 사전 치료를 받은 적이 없는 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC) 개체에 항-PD-1 항체, 항대사물질 및 백금 기반 화학요법제와 조합하여 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 PD-1 억제제는 펨브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 상기 항대사물질은 5-플루오로우라실이다. 일부 구현예에서, 상기 백금 기반 화학요법제는 시스플라틴 또는 카르보플라틴이다.

[0024] 일부 구현예에서, 항-HER2 항체, 항-VEGFR2 항체, 및 파클리탁셀과 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 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 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, 상기 키트는 위암 또는 GEJ 암에 대해 적어도 하나의 사전 요법을 받은 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 암을 갖는 개체에 항-HER2 항체, 항-VEGFR2 항체, 및 파클리탁셀과 조합하여 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 위암 또는 GEJ 암은 $HER2^{+}$ 위암 또는 $HER2^{+}$ GEJ 암이다. 일부 구현예에서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙이다. 일

부 구현예에서, 상기 항-VEGFR2 항체는 라무시루맙이다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙) 및/또는 플루오로피리미딘, 및/또는 백금 기반 화학요법제를 사용한 사전 요법 (또는 요법들)을 받았다. 일부 구현예에서, 상기 개체의 위암 또는 GEJ 암은 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙) 및/또는 플루오로피리미딘, 및/또는 백금 기반 화학요법제를 포함하는 사전 요법 (또는 요법들) 동안 또는 이후에 진행되었다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙) 및/또는 플루오로피리미딘, 및/또는 백금 기반 화학요법제를 포함하는 사전 요법 (또는 요법들)에 실패 (예를 들어, 재발하거나 이에 반응하지 않음)하였다. 일부 구현예에서, 상기 사전 요법 (또는 요법들)은 항-HER2 항체 및 플루오로피리미딘을 포함하였다 (예를 들어, 동일한 요법 라인 동안 또는 상이한 요법 라인 동안 투여됨). 일부 구현예에서, 상기 사전 요법 (또는 요법들)은 항-HER2 항체 및 백금 기반 화학요법제를 포함하였다 (예를 들어, 동일한 요법 라인 동안 또는 상이한 요법 라인 동안 투여됨).

[0025] 또한, 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위해 항-TROP2 항체와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 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 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; 상기 키트는 이를 필요로 하는 개체에게 항-TROP2 항체와 조합하여 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 암은 고형 종양, 위암, 비인두암, 담낭암, 자궁경부암, 림프절외 NK/T 세포 림프종, 폐암, 후두 편평세포암, 결장암, 간문부담도암, 췌장암, 구강의 편평세포암종, 자궁내막양 자궁내막 암종, 또는 난소 암종이다.

[0026] 또한, 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위해 항-HER2 항체 및 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 항 PD-L1 항체)와 조합하여 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 담체에 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키트가 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 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; 상기 키트는 이를 필요로 하는 개체에게 항-HER2 항체 및 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체)와 조합된 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장암이다. 일부 구현예에서, 상기 결장암은 $HER2^{+}$ 결장암이다. 일부 구현예에서, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주맙이다. 일부 구현예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 더발루맙이다.

[0027] 키트의 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 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따르는 인간 IgG1 Fc 영역이다. 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. 일부 구현예에서, 상기 개체는 인간이다.

도면의 간단한 설명

[0028] **도 1a**는 이식 후 표시된 시간에 약물 A, 베네토클락스, 베네토클락스/약물 A 조합 또는 비히클 (PBS)로 처리한 후 RS4;11 백혈병 세포를 주사한 NOD-SCID 암컷 마우스에서 종양 부피 (mm^3)를 제공한다. 파선 화살표는 3일 간

격으로 총 2회 경구 위관영양법에 의한 베네토클락스 (250μg)의 투여를 나타낸다. 점선 화살표는 3-4일 간격으로 총 4회 약물 A (10mg/kg)의 투여를 나타낸다. SEM = 평균의 표준 오차; TF = 무종양.

도 1b는 치료 베네토클락스를 받고, 후속적으로 단일 제제 베네토클락스 또는 베네토클락스/약물 A 조합으로 재치료된 RS4;11 백혈병 세포가 주사된 NOD-SCID 암컷 마우스에서 이식 후 표시된 시간에 종양 부피 (mm^3)를 제공한다.

도 2a-2d는 이식 후 표시된 시간에 약물 A, 시스플라틴, 시스플라틴/약물 A 조합 또는 비히클 (PBS)로 처리한 후 CT26 종양 세포가 주사된 BALB/c 암컷 마우스의 종양 부피 (mm^3) 및 체중을 제공한다. **도 2a**는 표시된 치료에 대한 평균 종양 부피 (+/- SEM)를 제공한다. 파선 화살표는 시스플라틴의 투여를 나타낸다 (10일 간격으로 2회 5mg/kg 투여량 제공). 점선 화살표는 약물 A의 투여를 나타낸다 (10일 간격으로 2회 30mg/kg 투여량 제공). 두 약물 모두 복강 내 투여되었다. 두 약제로 처리된 마우스에 시스플라틴 처리 하루 후 약물 A를 투여하였다. **도 2b**는 **도 2a**에 도시된 요법에 따라 처리된 마우스에서 7일 (D7)로부터 체중의 평균 백분율 변화를 제공한다. **도 2c**는 표시된 치료에 대한 평균 종양 부피 (+/- SEM)를 제공한다. 파선 화살표는 시스플라틴의 투여를 나타낸다 (1회 10mg/kg 투여량). 점선 화살표는 약물 A의 투여를 나타낸다 (10일 간격으로 2회 30mg/kg 투여량 제공). 두 약물 모두 복강 내 투여되었다. 두 약제로 처리된 마우스에 시스플라틴 처리 하루 후 약물 A를 투여하였다. **도 2d**는 도 2c에 도시된 요법에 따라 처리된 마우스에서 7일 (D7)로부터 체중의 평균 백분율 변화를 제공한다.

도 3은 인간 단핵구-유래 대식세포에 의한 CFSE-표지된 DLD-1 종양 세포의 식균 작용에 대한 항-TROP2 항체와 조합된 약물 A의 효과를 측정하기 위해 수행된 실험 결과를 제공한다.

도 4는 MC38 m/h 결장암 모델에서 종양 성장에 대한 (a) 항-HER2 항체, (b) 항-PD-L1 항체, 또는 (c) 항-HER2 항체 및 항-PD-L1과 조합된 약물 A의 효과를 측정하기 위해 수행된 실험 결과를 제공한다.

도 5a는 *시험관 내* 분석에서 대식세포에 의한 HL60 세포의 식균 작용에서 약물 A, 베네토클락스, 또는 약물 A와 베네토클락스 모두의 첨가 효과를 평가하기 위해 수행된 실험 결과를 제공한다. **도 5b**는 *시험관 내* 분석에서 대식세포에 의한 OCI-AML3 세포의 식균 작용에서 약물 A, 베네토클락스, 또는 약물 A와 베네토클락스 모두의 첨가 효과를 평가하기 위해 수행된 실험 결과를 제공한다.

도 6a는 $CD8^+$ 수지상 세포 활성화에 대한 약물 A 또는 약물 C의 효과를 평가하기 위해 수행된 실험 결과를 제공한다. **도 6b**는 $CD8^-$ 수지상 세포 활성화에 대한 약물 A 또는 약물 C의 효과를 평가하기 위해 수행된 실험 결과를 제공한다.

도 7a는 $CD8^+$ 수지상 세포 활성화에 대한 약물 A 또는 약물 B의 효과를 평가하기 위해 수행된 실험 결과를 제공한다. **도 7b**는 $CD8^-$ 수지상 세포 활성화에 대한 약물 A 또는 약물 B의 효과를 평가하기 위해 수행된 실험 결과를 제공한다.

도 8a는 hCD47에 대한 약물 A, F59/마그로리맙, TTI-621, 및 TTI-622의 결합을 평가하기 위해 수행된 실험의 결과를 제공한다. **도 8b**는 SIRPα 신호전달에 대한 약물 A, F59/마그로리맙, TTI-621, 및 TTI-622의 효과를 평가하기 위해 수행된 정량적 실험의 결과를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 다음 설명은 예시적인 방법, 매개변수 등을 설명한다. 그러나, 그러한 설명은 본 개시내용의 범위를 제한하려는 것이 아니라 예시적인 구현예의 설명으로서 제공된다는 것을 인식해야 한다.

[0030] ***정의***

[0031] 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.

[0032] 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 나타내지 않는 한 복수 형태도 포함하는 것으로 의도된다. 더욱이, 용어 "포함하는(including)", "포함하다(includes)", "갖는", "가지다", "와 함께", 또는 이들의 변형이 상세한 설명 또는 청구범위에서 사용되는 한, 이러한 용어는 용어 "포함하는(comprising)"과 유사한 방식으로 포함하도록 의도된다.

[0033] 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.

[0034] 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.

[0035] 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.

[0036] 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).

[0037] 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, SIRPα D1 도메인 또는 이의 변이체를 갖는 폴리펩티드를 함유하는 폴리펩티드 또는 약학 조성물의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 유효량의 폴리펩티드는 부작용을 피할 것이다.

[0038] 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.

[0039] 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 애완 동물을 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.

[0040] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "친화도" 또는 "결합 친화도"는 두 분자 간의 결합 상호 작용의 강도를 지칭한다. 일반적으로, 결합 친화도는 분자와 이의 결합 파트너, 예를 들어 SIRPα D1 도메인 변이체와 CD47 사이의 비공유 상호 작용의 총계의 강도를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 결합 친화도는 결합 쌍의 구성원 간의 1:1 상호 작용을 반영하는, 고유 결합 친화도를 지칭한다. 두 분자 사이의 결합 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_D) 또는 결합 상수 (K_A)로 기술된다. 서로에 대한 결합 친화도가 낮은 두 분자는 일반적으로 천천히 결합하고, 쉽게 해리되는 경향이 있고, 큰 K_D를 나타낸다. 서로에 대해 높은 친화도를 갖는 두 분자는 일반적으로 쉽게 결합하고, 길게 결합된 상태로 유지되는 경향이 있고, 작은 K_D를 나타낸다. 일부 구현예에서, 2개의 상호 작용하는 분자의 K_D는 공지된 방법 및 기술, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용하여 결정된다. K_D는 koff/kon의 비율로 계산할 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "K_D 미만"은 인용된 K_D 값에 비해 수치적으로 더 작은 K_D 값 및 증가하는 결합 친화도를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "K_D 초과"는 인용된 K_D 값에 비해 수치적으로 더 큰 K_D 값

및 감소하는 결합 친화도를 지칭한다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이, "와 함께(in conjunction with)"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.

[0043] ***개요***

[0044] 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 및 (b) 화학요법제 (예를 들어, 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 화학요법제)를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서 방법은 개체에 유효량의 치료 항체 (예를 들어, 적어도 하나의 치료 항체, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 치료 항체)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 추가로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서 방법은 개체에 유효량의 면역치료제 (예를 들어, 적어도 하나의 면역치료제, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 면역치료제)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 추가로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서, 방법은 예를 들어, 방사선 요법, 수술, 동결절제, 및 골수 이식을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 추가 요법 모드와 조합하여 폴리펩티드 및 화학요법제를 투여하는 것을 포함한다.

[0045] 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 CD47-SIRPα 경로 (예를 들어, RRX-001 및 기타)의 소분자 억제제이다. 예를 들어, Miller *et al.* (2019) "Quantitative high-throughput screening assays for the discovery and development of SIRPα-CD47 interaction inhibitors." *PLoS ONE* 14(7): e0218897 및 Sasikumar *et al.* ACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics; October 26-30, 2017; Philadelphia, PA; Abstract B007 참조.

[0046] 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합한다. 일부 구현예에서, 제제는 약 10 nM 이상의 K_D (예컨대 적어도 약 9 nM, 8 nM, 7nM, 6nM, 5nM, 3nM, 2nM, 1nM, 750 pM, 500pM, 250pM, 200pM, 100pM, 50 pM, 25 pM, 20 pM 10pM 또는 10 pM 미만 중 어느 하나)로 CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합한다. 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합하는 제제는 인간 대상체에서 적어도 약 50% CD47 수용체 점유율 (예를 들어, 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 중 어느 하나)을 나타낸다. 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합하는 제제는 약 80 ng/ml 이하, 예를 들어, 약 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5 ng/ml 중 어느 하나의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합하는 제제는 항-CD47 항체 (예를 들어, 치료 항-CD47 항체) 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, scFv, 외팔 항체(one-armed anibody), 또는 디아바디이다. 일부 구현예에서, 항-CD47 항체는 단일특이적 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD47 항체는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체이다. 일부 구현예에서 용어 "항-CD47 항체"는 트리오맙, DART (즉, 이중-친화성 재표적화 항체), TandAb (즉, 탠덤 디아바디), 탠덤 scFv, CrossMab, DNL (즉, 도킹 및 잠금 항체), DVD-Ig (즉, 이중 가변 도메인 면역글로불린), 4가 이중특이적 IgG, 나노바디, 이중 표적화 도메인, 및 ART-Ig (즉, 비대칭 리엔지니어링 기술-면역글로불린)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 항체 기반 작제물 (예를 들어 다중특이적 작제물)을 포함한다. 예시적인 항체 작제물 (단일특이적 및 다중특이적 모두)에 관한 추가 세부사항은 Husain *et al.* (2018) *Biodrugs* 32(5): 441-464 및 Spiess *et al.* (2015) *Molecular Immunology* 67(2): 95-106에 제공되어 있다. 일부 구현예에서, 항-CD47 항체는 Hu5F9-G4, B6H12.2, BRIC126, CC-90002, SRF231, 또는 IBI188 (Innovent Biologics)이다 (이러한 항-CD47 항체에 대한 추가 정보는 예를 들어, Zhao *et al.* (2011), *PNAS USA* 108:18342-18347; *Chao et al.* (2010) *Cell* 142:699-713, Kim *et al.* (2012) *Leukemia* 26:2538-2545; Chao *et al.* (2011) *Blood* 118:4890-4891; Goto *et al.* (2014) *Eur J. Cancer* 50:1836-1846; 및 Edris *et al.* (2012) *PNAS USA* 109:6656-61 참조).

[0047] 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 SIRPα (예를 들어, hSIRPα)에 결합한다. 일부 구현예에서, 제제는 약 10 nM 이상의 K_D (예를 들어 적어도 약 9nM, 8 nM, 7nM, 6nM, 5nM, 3nM, 2nM, 1nM, 750 pM, 500pM, 250pM, 200pM, 100pM, 50 pM, 25 pM, 20 pM 10pM 또는 10 pM 미만 중 어느 하나)로 SIRPα (예를 들어, hSIRPα)에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα (예를 들어, hSIRPα)에 결합하는 제제는 인간 대상체에서 적어도 약 50% SIRPα 수용체 점유율 (예를 들어, 적어

도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 중 어느 하나)을 나타낸다. 일부 구현예에서, SIRPα (예를 들어, hSIRPα)에 결합하는 제제는 약 80 ng/ml 이하, 예를 들어, 약 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5 ng/ml 중 어느 하나의 EC50를 갖는다. 일부 구현예에서, SIRPα (예를 들어, hSIRPα)에 결합하는 제제는 항-SIRPα 항체 (예를 들어, 치료 항-SIRPα 항체) 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, scFv, 외팔 항체, 또는 디아바디이다. 일부 구현예에서, 항-SIRPα 항체는 단일특이적 항체 또는 단일특이적 항체 작제물 (상기 기재된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)이다. 일부 구현예에서, 항-SIRPα 항체는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 또는 다중특이적 항체 작제물 (상기 기재된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)이다. 일부 구현예에서, 항-SIRPα 항체는 KWAR23, SE12C3, 040, 또는 MY-1이다 (이러한 항-SIRPα 항체에 대한 추가 정보는 예를 들어, Ring et al. (2017) *PNAS USA* 114(49): E10578-E10585); Murata et al. (2018) Cancer Sci 109(5):1300-1308; 및 Yanigata et al. (2017) JCI Insight 2:e89140 참조). 일부 구현예에서, 항-SIRPα 항체는 WO 2018/057669; US-2018-0105600-A1; US20180312587; WO2018107058; WO2019023347; US20180037652; WO2018210795; WO2017178653; WO2018149938; WO2017068164; 및 WO2016063233에 기재된 항체이고, 그 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0048] 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 항-SIRPβ 항체 또는 항-SIRPγ 항체 (예를 들어, SIRPα에 결합할 수 있는 항-SIRPβ 항체 또는 항-SIRPγ 항체), 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα, SIRPβ, 및 SIRPγ 중 2개 이상에 결합할 수 있는 항체 (또는 이의 항원 결합 단편)이다. 일부 구현예에서, 이러한 항체는 약 10 nM 이상의 K_D (예를 들어 적어도 약 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 3nM, 2 nM, 1 nM, 750 pM, 500 pM, 250 pM, 20 0pM, 100 pM, 50 pM, 25 pM, 20 pM, 10 pM 또는 10 pM 미만 중 어느 하나)로 SIRPα (예를 들어, hSIRPα)에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 대상체에서 적어도 약 50% SIRPα 수용체 점유율 (예를 들어, 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 중 어느 하나)을 나타낸다. 일부 구현예에서, 항체는 약 80 ng/ml 이하, 예를 들어, 약 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5 ng/ml 중 어느 하나의 EC50를 갖는다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, scFv, 외팔 항체, 또는 디아바디이다. 일부 구현예에서, 항체는 단일특이적 항체 또는 단일특이적 항체 작제물 (상기 기재된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)이다. 일부 구현예에서, 항체는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체 또는 다중특이적 항체 작제물 (상기 기재된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)이다.

[0049] 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 CD47에 결합하는 모이어티를 포함하는 융합 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 항체 Fc 영역 및 CD47에 결합하는 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합하는 융합 폴리펩티드의 부분은 약 10 nM 이상의 K_D (예를 들어 적어도 약 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 3nM, 2 nM, 1 nM, 750 pM, 500 pM, 250 pM, 20 0pM, 100 pM, 50 pM, 25 pM, 20 pM, 10 pM 또는 10 pM 미만 중 어느 하나)로 CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합한다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 인간 대상체에서 적어도 약 50% CD47 수용체 점유율 (예를 들어, 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 중 어느 하나)을 나타낸다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 약 80 ng/ml 이하, 예를 들어, 약 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5 ng/ml 중 어느 하나의 EC50를 갖는다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 WT 인간 항체 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 WT Fc 영역과 비교하여 감소된 (예를 들어, 예컨대, 절제된) 효과기 기능을 나타내는 Fc 변이체 (예를 들어, WT 인간 항체 Fc 영역의 변이체)를 포함한다. 예시적인 Fc 변이체는 WO 2017/027422 및 US 2017/0107270에 기재되어 있고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합하는 모이어티는 WT SIRPα (예를 들어, hSIRPα), 또는 WT SIRPγ (예를 들어, hSIRPγ)이다. 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합하는 모이어티는 WT SIRPα (예를 들어, hSIRPα), 또는 WT SIRPγ (예를 들어, hSIRPγ)의 CD47-결합 단편 (예를 들어, d1 도메인)이다. 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합하는 모이어티는 SIRPα 변이체, SIRPγ 변이체, SIRPβ 변이체, 또는 이의 CD47-결합 단편 (예를 들어, d1 도메인)이다. 예시적인 SIRPγ 변이체, SIRPβ1 변이체, 및 SIRPβ2 변이체는 예를 들어, WO 2013/109752; US 2015/0071905; USP 9,944,911; WO 2016/023040; WO 2017/027422; US 2017/0107270; USP 10,259,859; US9845345; WO2016187226; US20180155405; WO2017177333; WO2014094122; US2015329616; US20180312563; WO2018176132; WO2018081898; WO2018081897; PCT/US2019/048921; US20180141986A1; 및 EP3287470A1에 기재되

어 있고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0050] 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 항체 Fc 영역 및 SIRPα 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, SIRPα 변이체는 약 10 nM 이상의 K_D (예를 들어 적어도 약 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 3nM, 2 nM, 1 nM, 750 pM, 500 pM, 250 pM, 20 0pM, 100 pM, 50 pM, 25 pM, 20 pM, 10 pM 또는 10 pM 미만 중 어느 하나)로 CD47 (예를 들어, hCD47)에 결합한다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 인간 대상체에서 적어도 약 50% CD47 수용체 점유율 (예를 들어, 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 중 어느 하나)를 나타낸다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 약 80 ng/ml 이하, 예를 들어, 약 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5 ng/ml 중 어느 하나의 EC50를 갖는다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 WT 인간 항체 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 WT Fc 영역, 예를 들어, 본원에 인용된 참고 문헌에 기재된 것과 비교하여 감소된 (예를 들어, 절제된) 효과기 기능을 나타내는 Fc 변이체 (예를 들어, WT 인간 항체 Fc 영역의 변이체)를 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 폴리펩티드는 WO 2013/109752; US 2015/0071905; WO 2016/023040; WO 2017/027422; US 2017/0107270; USP 10,259,859; US9845345; WO2016187226; US20180155405; WO2017177333; WO2014094122; US2015329616; US20180312563; WO2018176132; WO2018081898; WO2018081897; US20180141986A1; 및 EP3287470A1에 기재된 SIRPα 변이체를 포함하고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 일부 구현예에서, 항체 Fc 영역 및 SIRPα 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드는 TTI-621, TTI-622, 또는 IMM01이다 (예를 들어, Petrova et al. (2017) Clin Cancer Res 23:1086-1079; Russ et al. (2018) Blood Rev S0268-960X(17)30093-0; Zhang, X, Chen, W, Fan, J et al. Disrupting CD47-SIRPα axis alone or combined with autophagy depletion for the therapy of glioblastoma. Carcinogenesis 2018; 39: 689-99 참조).

[0051] 일부 구현예에서, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 융합 폴리펩티드이다.

[0052] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 및 (b) BCL2 억제제 (예를 들어 베네토클락스와 같은 선택적 BCL2 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암 (예를 들어, 급성 림프구성 백혈병과 같은 백혈병)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드이고) 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 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 인간 IgG4 Fc 영역이다.

[0053] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제, 및 (b) 백금 기반 화학요법제 (예를 들어, 시스플라틴)를 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암 (예를 들어, 결장암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 제제는 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드이고, 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고; 여기서 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 인덱스에 따르는 인간 IgG4 Fc 영역이다.

[0054] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (b) PD-1 억제제, (c) 항대사물질, 및 (d) 백금 기반 화학요법 제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종과 같은 두경부암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 SIRPα D1 도메인 변이

체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드이고) 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 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 인덱스에 따르는 인간 IgG4 Fc 영역이다.

[0055] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호작용을 차단하는 제제 (b) 항-HER2 항체, (c) 항-VEGFR2 항체, 및 (d) 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 (예를 들어, 위암 또는 위식도암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드이고) 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 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 인덱스에 따르는 인간 IgG4 Fc 영역이다.

[0056] SIRPα D1 도메인 변이체 및 Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드로 치료하는 방법에 관한 추가 세부사항은 하기에 기재되어 있다. 또한, WO 2017/027422 및 미국 특허 번호 10,259,859 참조, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0057] ***신호 조절 단백질 α (SIRPα) D1 도메인 및 이의 변이체***

[0058] 일부 구현예에서, 야생형 SIRPα D1 도메인 (예를 들어, 서열 번호 1 또는 2에 제시된 야생형 SIRPα D1 도메인)에 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 잔기에서 야생형 SIRPα D1 도메인 (예를 들어, 서열 번호 1 또는 2에 제시된 야생형 SIRPα D1 도메인)에 관하여 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 포함하는, SIRPα D1 도메인, 또는 이의 단편을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) D1 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

[0059] 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.

[0060] 신호 조절 단백질 α ("SIRP-α" 또는 "SIRP-알파")는 골수 세포의 막에서 널리 발현되는 Ig 수퍼패밀리에 속하는 막관통 당단백질이다. SIRPα는 신체의 많은 세포 유형에서 광범위하게 발현되는 단백질, CD47과 상호 작용한다. SIRPα와 CD47의 상호 작용은 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.

[0061] 천연 SIRPα는 3개의 고도로 상동성인 면역글로불린 (Ig)-유사 세포외 도메인—D1, D2, 및 D3을 포함한다. SIRPα D1 도메인 ("D1 도메인")은 SIRPα의 막 원위, 세포외 도메인을 지칭하고 CD47에 대한 SIRPα의 결합을 매개한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "SIRPα 폴리펩티드"는 CD47에 결합할 수 있는 임의의 SIRPα 폴리펩티드 또는 이의 단편을 지칭한다. 야생형 인간 SIRPα의 적어도 10개의 변이체가 있다. ***표 1***은 자연 발생 야생형 인간 SIRPα D1 도메인 변이체 (서열 번호 1 및 2)의 D1 도메인의 아미노산 서열을 나타낸다. 일부 구현예에서, SIRPα 폴리펩티드는 SIRPα D1 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα 폴리펩티드는 서열 번호 1 및 2에 제공된 것들과 같은, 야생형 D1 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα 폴리펩티드는 야생형 인간 SIRPα의 D2 또는 D3 도메인 (또는 D2 및 D3 도메인 모두) (표 3 참조)을 포함한다.

[0062] ***표 1. 야생형 SIRPα D1 도메인의 서열***

서열 번호	기술	아미노산 서열
1	야생형 D1 도메인 변이체 1	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPI QWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRN NMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPS
2	야생형 D1 도메인 변이체 2	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQ WFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENM DFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAG TELSVRAKPS
11	야생형 범-D1 도메인	EEX$_1$LQVIQPDKX$_2$VX$_3$VAAGEX$_4$AX5LX$_6$CTX$_7$TSLIP VGPIQWFRGAGPX$_8$RELIYNQKEGHFPRVTTVSX$_9$X$_1$ $_0$TKRX$_{11}$NMDFX$_{12}$IX$_{13}$IX$_{14}$NITPADAGTYYCVKFRKG SX$_{15}$X$_{16}$DX$_{17}$EFKSGAGTELSVRX$_{18}$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

[0063]

[0064] 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.

[0065] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 SIRPα D1 도메인 변이체는 SIRPα D1 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 1 및 2에 나타낸 야생형 D1 도메인에 대해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 첨가, 또는 결실을 포함한다. ***표 2***는 각 SIRPα D1 도메인 변이체 (서열 번호 13-14)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.

[0066] 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 친화도보다 적어도 1배 (예를 들어, 적어도 10배, 100배, 1000배 또는 1000배 초과) 친화도로 인간 CD47에 결합한다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "최적화된 친화도" 또는 "최적화된 결합 친화도"는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는, 본원에 개시된 폴리펩티드와 CD47 사이의 결합 상호 작용의 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 상호 작용이 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, SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 최대 달성 가능한 것보다 CD47에 대해 더 낮은 결합 친화도를 갖도록 개발된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 SIRPα D1 도메인 변이체는 설치류, 비인간 영장류 (NHP), 및 인간 CD47과 교차 반응한다.

[0068] 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.

[0069] 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.

[0070] 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 최소 면역원성을 입증한다. 일부 구현예에서, 대상체에 투여된 본 개시내용의 SIRPα 폴리펩티드는 SIRPα D1 도메인 변이체의 친화도를 증가시키는 아미노산 변화를 제외하고, 대상체의 생물학적 샘플에서 SIRPα 폴리펩티드의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 폴리펩티드 변이체는 항-CD47 항체 또는 야생형 SIRPα에 비해 부작용의 위험을 낮춘다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 폴리펩티드 변이체는 항-CD47 항체 또는 야생형 SIRPα에 비해 빈혈의 위험을 낮춘다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 폴리펩티드 변이체는 설치류 또는 비인간 영장류 (NHP) 연구에서 급성 빈혈을 유발하지 않는다.

[0071] ***표 2***는 각각의 D1 도메인 서열에 대한 SIRPα D1 도메인 변이체의 특정 아미노산 치환을 나열한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 대해 최대 14개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 대해 최대 10개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 대해 최대 7개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인의 서열에 대해 적어도 90% (예를 들어, 적어도 92%, 95%, 97% 또는 97% 초과) 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0072] 일부 구현예에서, SIRPα 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 SIRPα D1 도메인 변이체이다. 일부 구현예에서, 키메라 SIRPα 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 SIRPα D1 도메인 변이체는 ***표 2***에 열거된 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함한다.

[0073] *표 2. SIRPα D1 도메인 변이체의 아미노산 치환*

서열 번호	기술	아미노산 서열
13	D1 도메인 v1	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVG PIQWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$T X$_{11}$RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPD DVEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 13에 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$_4$TSLX$_5$PVG PIQWFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$T X$_{11}$RENMDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDT EX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 14에 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	EEX$_1$X$_2$QX$_3$IQPDKX$_4$VX$_5$VAAGEX$_6$X$_7$X$_8$LX$_9$CTX$_{10}$TSL X$_{11}$PVGPIQWFRGAGPX$_{12}$RX$_{13}$LIYNQX$_{14}$X$_{15}$GX$_{16}$FPRV TTVSX$_{17}$X$_{18}$TX$_{19}$RX$_{20}$NMDFX$_{21}$IX$_{22}$IX$_{23}$NITPADAGTY YCX$_{24}$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

[0074]

[0075] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0076] EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDDVEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 13), 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 L, T, 또는 G이고; X$_{11}$은 K 또는 R이고; X$_{12}$는 V 또는 I이고; X$_{13}$은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X$_{14}$은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1의 서열을 포함하는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0077] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 13의 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 X$_1$은 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X$_2$는 V, L, 또는 I이다. 일부 구현예에서, X$_3$은 A 또는 V이다. 일부 구현예에서, X$_4$는 A, I, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X$_5$는 I, T, S, 또는 F이다. 일부 구현예에서, X$_6$은 E, V, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X$_7$은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X$_8$은 E 또는 Q이다. 일부 구현예에서, X$_9$는 H, P 또는 R이다. 일부 구현예에서, X$_{10}$은 L, T, 또는 G이다. 일부 구현예에서, X$_{11}$은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X$_{12}$는 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, X$_{13}$은 F, L, V이다. 일부 구현예에서, X$_{14}$은 F 또는 V이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 포함하는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 6개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0078] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 포함하는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 포함하는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 포함하는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1 x 10^{-8} M 미만, 5 x 10^{-9} M

미만, 1 x 10^{-9} M 미만, 5 x 10^{-10} M 미만, 1 x 10^{-10} M 미만 또는 1 x 10^{-11} M 미만의 K_D로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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.

[0079] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0080] $EEEX_1QX_2IQPDKSVSVAAGESX_3ILHCTX_4TSLX_5PVGPIQWFRGAGPARX_6LIYNQX_7X_8GX_9FPRVTTVSEX_{10}TX_{11}RENMDFSISISNITPADAGTYYCX_{12}KX_{13}RKGSPDTEX_{14}KSGAGTELSVRAKPS$ (서열 번호 14), 여기서 X_1은 L, I, 또는 V이고; X_2는 V, L, 또는, I이고; X_3는 A 또는 V이고; X_4는 V, I, 또는 L이고; X_5는 I, T, S, 또는 F이고; X_6는 E, V, 또는 L이고; X_7은 K 또는 R이고; X_8은 E 또는 Q이고; X_9은 H, P, 또는 R이고; X_{10}은 S, T, 또는 G이고; X_{11}은 K 또는 R이고; X_{12}는 V 또는 I이고; X_{13}은 F, L, 또는 V이고; 그리고 X_{14}은 F 또는 V이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 2의 서열을 포함하는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0081] 본 개시내용의 이러한 양태의 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 14의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 L, I, 또는 V이다. 일부 구현예에서, X_2는 V, L, 또는 I이다. 일부 구현예에서, X_3은 A 또는 V이다. 일부 구현예에서, X_4는 V, I, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X_5는 I, T, S, 또는 F이다. 일부 구현예에서, X_6은 E, V, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X_7은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_8은 E 또는 Q이다. 일부 구현예에서, X_9는 H, P 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{10}은 S, T, 또는 G이다. 일부 구현예에서, X_{11}은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{12}는 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, X_{13}은 F, L, 또는 V이다. 일부 구현예에서, X_{14}은 F 또는 V이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 포함하는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 6개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0082] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1 x 10^{-8} M 미만, 5 x 10^{-9} M 미만, 1 x 10^{-9} M 미만, 5 x 10^{-10} M 미만, 1 x 10^{-10} M 미만 또는 1 x 10^{-11} M 미만의 K_D로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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.

[0083] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0084] $EEX_1X_2QX_3IQPDKX_4VX_5VAAGEX_6X_7X_8LX_9CTX_{10}TSLX_{11}PVGPIQWFRGAGPX_{12}RX_{13}LIYNQX_{14}X_{15}GX_{16}FPRVTTVSX_{17}X_{18}TX_{19}RX_{20}NMDFX_{21}IX_{22}IX_{23}NITPADAGTYYCX_{24}KX_{25}RKGSPDX_{26}X_{27}EX_{28}KSGAGTELSVRX_{29}KPS$ (서열 번호 23), 여기서 X_1은 E 또는 G이고; X_2는 L, I, 또는 V이고; X_3는 V, L, 또는, I이고; X_4는 S 또는 F이고; X_5는 L 또는 S이고; X_6는 S 또는 T이고; X_7은 A 또는 V이고; X_8은 I 또는 T이고; X_9은 H 또는 R이고; X_{10}은 A, V, I, 또는 L이고; X_{11}은 I, T, S, 또는 F이고; X_{12}는 A 또는 G이고; X_{13}는 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 G; X_{19}은 K 또는 R이고; X_{20}는 E 또는 D이고; X_{21}은 S 또는 P이고; X_{22}는 S 또는 R이고; X_{23}는 S 또는 G이고; X_{24}는 V 또는 I이고; X_{25}는 F, L, V이고; X_{26}는 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 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0085] 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 V, L, 또는, I이다. 구현예에서, X_4는 S 또는 F이다. 일부 구현예에서, X_5는 L 또는 S이다.

일부 구현예에서, X_6는 S 또는 T이다. 일부 구현예에서, X_7은 A 또는 V이다. 일부 구현예에서, X_8은 I 또는 T이다. 일부 구현예에서, X_9은 H 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{10}은 A, V, I, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X_{11}은 I, T, S, 또는 F이다. 일부 구현예에서, X_{12}는 A 또는 G이다. 일부 구현예에서, X_{13}은 E, V, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X_{14}은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{15}은 E 또는 Q이다. 일부 구현예에서, X_{16}은 H, P, 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{17}은 D 또는 E이다. 일부 구현예에서, X_{18}은 S, L, T, 또는 G이다. 일부 구현예에서, X_{19}은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{20}는 E 또는 D이다. 일부 구현예에서, X_{21}은 S 또는 P이다. 일부 구현예에서, X_{22}는 S 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{23}는 S 또는 G이다. 일부 구현예에서, X_{24}는 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, X_{25}는 F, L, V이다. 일부 구현예에서, X_{26}는 D이거나 없다. 일부 구현예에서, X_{27}은 T 또는 V이다. 일부 구현예에서, X_{28}은 F 또는 V이다. 일부 구현예에서, X_{29}은 A 또는 G이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 6개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0086] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα 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.

[0087] 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 ***표 3***에 나타낸 바와 같이 야생형 인간 SIRPα의 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, SIRPα D1 도메인 변이체는 D2 도메인의 단편 또는 변이체 또는 D3 도메인의 단편 또는 변이체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 D2 도메인의 단편 또는 변이체 및 D3 도메인의 단편 또는 변이체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 링커를 거쳐 D2 또는 D3 도메인에 연결된다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 링커를 거쳐 D2 및 D3 도메인에 연결된다.

[0088] ***표 3. SIRPα D2 및 D3 도메인의 아미노산 서열***

서열 번호	기술	아미노산 서열
24	SIRPα D2 도메인	APVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGN ELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIR
25	SIRPα D3 도메인	VPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENG NVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLT CQVEHDGQPAVSKSHDLKVS

[0089]

[0090] 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 폴리펩티드의 약동학적 특성을 개선하기 위해, 예를 들어, 혈청 반감기를 증가시키기 위해 Fc 도메인 변이체에 부착된다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 ***표 4***에 나타낸 서열 번호 26-36 중 어느 하나의 서열도 포함하지 않는다.

[0091] ***표 4.***

서열 번호	아미노산 서열
26	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGHFPRVTTVSETTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEVK SGAGTELSVRAKPS
27	EEEVQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTLTSLIPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGHFPRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
28	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESVILHCTITSLTPVGPIQWFRGAGPARLLIYNQR EGPFPRVTTVSETTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKLRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
29	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLSPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKLRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
30	EEEIQVIQPDKSVSVAAGESVIIHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGRFPRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKVRKGSPDTEVK SGAGTELSVRAKPS
31	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESIILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR EGRFPRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKLRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
32	EEEVQLIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQ REGPFPRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEVK SGAGTELSVRAKPS
33	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
34	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARLLIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
35	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQK QGPFPRVTTISETTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
36	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLTPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEVKS GAGTELSVRAKPS

[0092]

[0093] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드 및 폴리펩티드 작제물은 결합 검정, 예를 들어 면역 검정을 위해 *시험관 내*에서 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.

[0094] 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, 덱스트란, 나일론, 아밀라아제, 천연 및 변형 셀룰로오스, 폴리아크릴아미드, 아가로스, 및 자철석을 포함한다. 담체의 성질은 용해성 또는 불용성일 수 있다.

[0095] 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.

[0096] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 저분자량 합텐에 커플링된다. 그런 다음 이러한 합텐은 두 번째 반응을 통해 특

이적으로 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.

[0097] ***변경된 당화 패턴을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체***

[0098] 일부 구현예에서, 야생형 SIRPα D1 도메인 (예를 들어, 서열 번호 1 또는 2에 제시된 야생형 SIRPα D1 도메인)에 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 SIRPα D1 도메인 (예를 들어, 서열 번호 1 또는 2에 제시된 야생형 SIRPα D1 도메인)에 비해 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 갖는, SIRPα D1 도메인, 또는 이의 단편을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) D1 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

[0099] 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.

[0100] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 중 폴리펩티드는 글리코실화가 감소되거나 최소인 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. ***표 1***의 서열 번호 1 및 2의 D1 도메인 각각은 서열 N80ITP의 아미노산 N80에서 단일 잠재적 N-연결된 글리코실화 부위를 함유한다. 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 SIRPα D1 도메인의 발현은 16 kDa의 메이저 밴드 (글리코실화되지 않음) 및 Endo Hf에 의해 제거된 고분자량의 마이너 밴드를 생성한다. Endo Hf는 엔도글리코시다제 H와 말토스 결합 단백질의 재조합 단백질 융합이다. Endo Hf는 고만노오스의 키토비오스 코어와 N-연결된 당단백질의 일부 하이브리드 올리고당을 절단한다. 이는 아미노산 위치 83의 프롤린이 글리코실화 효율을 감소시켜, 글리코실화 정도가 다르고 따라서 이질성을 갖는 단백질을 유도할 수 있음을 의미한다. 약물 개발의 경우, 이질성으로 인해 프로세스 개발에 문제가 발생할 수 있다. 따라서, SIRPα D1 도메인 변이체의 균질한, 비글리코실화 형태의 생성 가능성을 조사하기 위해, 일부 구현예에서, SIRPα D1 변이체의 아미노산 N80은 Ala로 돌연변이된다. 일부 구현예에서, 비글리코실화, SIRPα D1 도메인 변이체를 제조하기 위해, SIRPα D1 도메인 변이체의 아미노산 N80은 임의의 자연 및 비천연 발생 아미노산, 예를 들어, N80A 및 N80Q를 포함하는, 임의의 아미노산으로 대체된다. 일부 구현예에서, SIRPα 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.

[0101] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 중 폴리펩티드는 야생형 SIRPα D1 도메인에 비해 증가된 글리코실화를 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 최종 생성물의 균질성을 증가시키는 또 다른 옵션은 아미노산 N80에서 글리코실화의 효율을 향상시키고 야생형에 비해 글리코실화가 증가된 SIRPα 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, SIRPα D1 도메인 변이체에서 아미노산 P83은 자연 및 비천연 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 키푸넨신의 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.

[0102] ***표 5***는 각각의 D1 도메인 변이체 서열에 대한 SIRPα D1 도메인 변이체에서 특정 아미노산 치환을 나열한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα D1 도메인 변이체는 글리코실화되지 않거나 최소한으로 글리코실화된다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 완전히 글리코실화되거나 거의 완전히 글리코실화된다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 비해 최대 14개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인이 비해 최대 10개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인에 비해 최대 7개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 SIRPα D1 도메인 변이체는 야생형 D1 도메인의 서

열에 대해 적어도 90% (예를 들어, 적어도 92%, 95%, 97% 또는 97% 초과) 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0103] 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 키메라 SIRPα 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)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 SIRPα 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 SIRPα D1 도메인 변이체는 ***표 5***에 열거된 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함한다.

[0104] ***표 5. SIRPα D1 도메인 변이체의 아미노산 치환***

서열 번호	기술	아미노산 서열
37	D1 도메인 v1	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVG PIQWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$T X$_{11}$RNNMDFSIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGS PDDVEX$_{16}$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$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVG PIQWFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$T X$_{11}$RENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSP DTEX$_{16}$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
47	범 D1 도메인	EEX$_1$X$_2$QX$_3$IQPDKX$_4$VX$_5$VAAGEX$_6$X$_7$X$_8$LX$_9$CTX$_{10}$TSL X$_{11}$PVGPIQWFRGAGPX$_{12}$RX$_{13}$LIYNQX$_{14}$X$_{15}$GX$_{16}$FPRV TTVSX$_{17}$X$_{18}$TX$_{19}$RX$_{20}$NMDFX$_{21}$IX$_{22}$IX$_{23}$X$_{24}$ITX$_{25}$ADAG TYYCX$_{26}$KX$_{27}$RKGSPDX$_{28}$X$_{29}$EX$_{30}$KSGAGTELSVRX$_{31}$ KPS
-	서열 번호 47에 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$_1$ $_3$X$_{14}$TKRX$_{15}$NMDFSIX$_{16}$IX$_{17}$X$_{18}$ITPADAGTYYCX$_{19}$KFR KGX$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$DX$_{23}$EFKSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 48에 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;

[0105]

		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_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGP IQWFRGAGPGRX_4LIYNQ$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSD$X_8$TKR NNMDFSIRIG$X_9$ITPADAGTYYC$X_{10}$KFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 49에 대한 아미노산 치환	X_1=V, I, L; X_2=A, I, V, L; X_3=I, F, S, T; X_4=E, V, L; X_5=K, R; X_6=E, Q; X_7=H, P, R; X_8=L, T, S, G; X_9= A; 및 X_{10}=V, I
50	범 D1 도메인	EEELQX_1IQPDKSVSVAAGESAILHCTX_2TSLX_3PVGPI QWFRGAGPARX_4LIYNQ$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSE$X_8$TKR ENMDFSISIS$X_9$ITPADAGTYYC$X_{10}$KFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 50에 대한 아미노산 치환	X_1=V, I; X_2=V, I; X_3=I, F; X_4=E, V; X_5=K, R; X_6=E, Q; X_7=H, P; X_8 =S, T; X_9=N, A; 및 X_{10}=V, I
51	범 D1 도메인	EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGP IQWFRGAGPGRX_4LIYNQX_5EGX_6FPRVTTVSDX_7TKR NNMDFSIRIGX_8ITPADAGTYYCX_9KFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 51에 대한 아미노산 치환	X_1=V, I; X_2=A, I; X_3=I, F; X_4=E, V; X_5=K, R; X_6=H, P; X_7=L, T; X_8=N, A; 및 X_9=V, I
52	범 D1 도메인	EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGP IQWFRGAGPGRELIYNQX_4EGX_5FPRVTTVSDX_6TKRN NMDFSIRIGX_7ITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 52에 대한 아미노산 치환	X_1=V, L, I; X_2=A, I, L; X_3=I, T, S, F; X_4=K, R; X_5=H, P, R; X_6=L, T, G; 및 X_7=N, A
212	범 D1 도메인	EEELQX_1IQPDKSVSVAAGESAILHCTX_2TSLX_3PVGPI QWFRGAGPARELIYNQX_4EGX_5FPRVTTVSEX_6TKRE NMDFSISISX$_7$ITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
-	서열 번호 212에 대한 아미노산 치환	X_1=V, L, I; X_2=V, I, L; X_3=I, T, S, F; X_4=K, R; X_5=H, P, R; X_6=S, T, G; 및 X_7=N, A
218	범 D1 도메인	EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGP IQWFRGAGPGRX_4LIYNQ$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSD$X_8$TKR NNMDFSIRIG$X_9$$X_{10}$$X_{11}$$X_{12}$ADAGTYYC$X_{13}$KFRKGSPD DVEFKSGAGTELSVRAKPS

[0106]

-	서열 번호 218에 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_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGP IQWFRGAGPGRX_4LIYNQ$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSD$X_8$TKR NNMDFSIRIG$X_9ITX_{10}$ADAGTYYCX$_{11}$KFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
-	서열 번호 219에 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}= P이외 임의의 아미노산; 및 X_{11}=V 또는 I

[0107]

[0108] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0109] EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYC X$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDDVEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 37), 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 L, 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 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0110] 본 개시내용의 이러한 양태의 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 37의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 X$_1$은 L, I, 또는 V이다. 일부 구현예에서, X$_2$는 V, L, 또는, I이다. 일부 구현예에서, X$_3$는 A 또는 V이다. 일부 구현예에서, X$_4$는 A, I, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X$_5$는 I, T, S, 또는 F이다. 일부 구현예에서, X$_6$는 E, V, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X$_7$은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X$_8$은 E 또는 Q이다. 일부 구현예에서, X$_9$은 H, P, 또는 R이다. 일부 구현예에서, X$_{10}$은 L, T, 또는 G이다. 일부 구현예에서, X$_{11}$은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X$_{12}$는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 일부 구현예에서, X$_{13}$은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 일부 구현예에서, X$_{14}$은 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, X$_{15}$은 F, L, V이다. 일부 구현예에서, X$_{16}$은 F 또는 V이다.

[0111] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0112] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 이의 단편은 1 x 10^{-8} M 미만, 5 x 10^{-9} M 미만, 1 x 10^{-9} M 미만, 5 x 10^{-10} M 미만, 1 x 10^{-10} M 미만 또는 1 x 10^{-11} M 미만의 K_D로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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.

[0113] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0114] EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYC X$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDTEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 38), 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 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0115] 본 개시내용의 이러한 양태의 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 38의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 X$_1$은 L, I, 또는 V이다. 일부 구현예에서, X$_2$는 V, L, 또는, I이다. 일부 구현예에서, X$_3$는 A 또는 V이다. 일부 구현예에서, X$_4$는 V, I, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X$_5$는 I, T, S, 또는 F이다. 일부 구현예에서, X$_6$는 E, V, 또는 L이다. 일부 구현예에서, X$_7$은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X$_8$은 E 또는 Q

이다. 일부 구현예에서, X_9은 H, P, 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{10}은 S, T, 또는 G이다. 일부 구현예에서, X_{11}은 K 또는 R이다. 일부 구현예에서, X_{12}는 N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 일부 구현예에서, X_{13}은 P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y이다. 일부 구현예에서, X_{14}은 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, X_{15}은 F, L, 또는 V이다. 일부 구현예에서, X_{16}은 F 또는 V이다.

[0116] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다.

[0117] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα 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.

[0118] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0119] $EEX_1X_2QX_3IQPDKX_4VX_5VAAGEX_6X_7X_8LX_9CTX_{10}TSLX_{11}PVGPIQWFRGAGPX_{12}RX_{13}LIYNQX_{14}X_{15}GX_{16}FPRVTTVSX_{17}X_{18}TX_{19}RX_{20}NMDFX_{21}IX_{22}IX_{23}X_{24}ITX_{25}ADAGTYYCX_{26}KX_{27}RKGSPDX_{28}X_{29}EX_{30}KSGAGTELSVRX_{31}KPS$ (서열 번호 47), 여기서 X_1은 E 또는 G이고; X_2는 L, I, 또는 V이고; X_3는 V, L, 또는, I이고; X_4는 S 또는 F이고; X_5는 L 또는 S이고; X_6는 S 또는 T이고; X_7은 A 또는 V이고; X_8은 I 또는 T이고; X_9은 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 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0120] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 47의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 E 또는 G이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 L, I, 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 V, L, 또는, I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4는 S 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5는 L 또는 S이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6는 S 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 I 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9은 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}는 E 또는 N이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{21}은 S 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{22}는 S 또는 R이다. 전술한 구현예

중 임의의 것에서, X_{23}는 S 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{24}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_{25}는 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}는 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.

[0121] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0122] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα 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.

[0123] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다:

[0124] EEELQX_1IQPDKSVX_2VAAGEX_3AX_4LX_5CTX_6TSLX_7PVGPIQWFRGAGPX_8RX_9LIYNQ$X_{10}$$X_{11}GX_{12}$FPRVTTVS$X_{13}$$X_{14}TKRX_{15}$NMDFSI$X_{16}IX_{17}$$X_{18}$ITPAD AGTYYC$X_{19}$KFRKG$X_{20}$$X_{21}$$X_{22}DX_{23}$EFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 48), 여기서 X_1은 V 또는 I이고; X_2는 L 또는 S이고; X_3는 T 또는 S이고; X_4는 T 또는 I이고; X_5는 R 또는 H이고; X_6는 A, V, 또는 I이고; X_7은 I, R, Y, K 또는 F이고; X_8은 G 또는 A; X_9은 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.

[0125] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0126] EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYNQ$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSD$X_8$TKRNNMDFSIRIG$X_9$ITPADAGTYYC$X_{10}$KFR KGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 49), 여기서 X_1은 V, L, 또는 I이고; X_2는 A, I, V, 또는 L이고; X_3는 I, F, S, 또는 T이고; X_4는 E, V, 또는 L이고; X_5는 K 또는 R이고; X_6는 E 또는 Q이고; X_7은 H, P, 또는 R이고; X_8은 L, T, S, 또는 G이고; X_9은 A이고; 그리고 X_{10}은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0127] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 49의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 V, L 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 A, I, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 I, F, S, 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4는 E, V, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6는 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 H, P, 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 L, T, S 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9은 A이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{10}은 V 또는 I이다.

[0128] 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 SIRPα 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.

[0129] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1 중 어느 하나의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 갖는다.

[0130] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα 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.

[0131] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0132] EEELQX_1IQPDKSVSVAAGESAILHCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPARX_4LIYNQ$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSE$X_8$TKRENMDFSISIS$X_9$ITPADAGTYYC$X_{10}$KFR KGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS, (서열 번호 50), 여기서 X_1은 V 또는 I이고; X_2는 V 또는 I이고; X_3는 I 또는 F이고; X_4는 E 또는 V이고; X_5는 K 또는 R이고; X_6는 E 또는 Q이고; X_7은 H 또는 P이고; X_8은 S 또는 T이고; X_9은 N 또는 A이고; 그리고 X_{10}은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0133] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 50의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4는 E 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6는 E 또는 Q이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 S 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9은 N 또는 A이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_{10}은 V 또는 I이다.

[0134] 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 SIRPα 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.

[0135] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0136] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα 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.

[0137] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0138] EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYNQX_5EGX_6FPRVTTVSDX_7TKRNNMDFSIRIGX_8ITPADAGTYYCX_9KFRK GSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 51), 여기서 X_1은 V 또는 I이고; X_2는 A 또는 I이고; X_3는 I 또는 F이고; X_4는 E 또는 V이고; X_5는 K 또는 R이고; X_6는 H 또는 P이고; X_7은 L 또는 T이고; X_8은 N 또는 A이고; 그리고 X_9은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0139] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 51의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 A 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4는 E 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 L 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 N 또는 A이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9은 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, X_4는 V가 아니다.

[0140] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 51의 서열을 포함하고, 여기서 X_8은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_1은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_2는 A 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_3는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_4는 E 또는 V이다. 일부 구현예에서, X_4는 V가 아니다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_5는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_6는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_7은 A 또는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_9은 V 또는 I이다.

[0141] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 51의 서열을 포함하고, 여기서 X_8은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_1은 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_2는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_3는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_4는 V이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_5는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_6는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_7은 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_8은 A이고 X_9은 I이다.

[0142] 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 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 각각의 X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, 및 X_9은 야생형 아미노산이 아니다.

[0143] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0144] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 1000배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα 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.

[0145] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0146] EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRELIYNQX_4EGX_5FPRVTTVSDX_6TKRNNMDFSIRIGX_7ITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 222), 여기서 X_1은 V, L, 또는 I이고; X_2는 A, I, 또는 L이고; X_3는 I, T, S, 또는 F이고; X_4는 K 또는 R이고; X_5는 H 또는 P이고; X_6는 L, T, 또는 G이고; X_7은 N 또는 A이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 1에 따른 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0147] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 V, L, 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 A, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6는 L, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 N 또는 A이다.

[0148] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 A 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6는 L 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 N 또는 A이다.

[0149] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222의 서열을 포함하고, 여기서 X_7은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_1은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_2는 A 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_3는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_4는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_5는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_6는 L 또는 T이다.

[0150] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 222의 서열을 포함하고, 여기서 X_7은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_1은 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_2는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_3는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_4는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_5는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_6는 T이다.

[0151] 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 SIRPα D1 도메인을 포함하고, 여기서 각각의 X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, 및 X_7은 야생형 아미노산이 아니다.

[0152] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0153] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1의 서열을 갖는 야생형 SIRPα 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 길

이, 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, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드 및 이의 단편은 SIRPα 폴리펩티드가 CD47에 결합하는 것보다 더 높은 친화도로 CD47에 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα 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.

[0154] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드를 특징으로 한다:

[0155] EEELQX_1IQPDKSVSVAAGESAILHCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPARELIYNQX_4EGX_5FPRVTTVSEX_6TKRENMDFSISISX_7ITPADAGTYYCVKFRKGS PDTEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 212), 여기서 X_1은 V, L, 또는 I이고; X_2는 V, I, 또는 L이고; X_3는 I, T, S, 또는 F이고; X_4는 K 또는 R이고; X_5는 H, P, 또는 R이고; X_6는 S, T, 또는 G이고; X_7은 N 또는 A이고; 그리고 여기서 변이체는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다.

[0156] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 V, L, 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 V, I, 또는 L이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 I, T, S, 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6는 S, T, 또는 G이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 N 또는 A이다.

[0157] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X_1은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_2는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_3는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_4는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_5는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_6는 S 또는 T이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 N 또는 A이다.

[0158] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X_7은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_1은 V 또는 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_2는 V 또는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_3는 I 또는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_4는 K 또는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_5는 H 또는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_6는 S 또는 T이다.

[0159] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X_7은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_1은 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_2는 I이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_3는 F이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_4는 R이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_5는 P이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_7은 A이고 X_6는 T이다.

[0160] 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 SIRPα D1 도메인을 포함하고, 여기서 각각의 X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, 및 X_7은 야생형 아미노산이 아니다.

[0161] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도

메인에 대해 10개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이러한 양태의 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 7개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.

[0162] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 10배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인보다 적어도 100배 더 큰 결합 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 2의 서열을 갖는 야생형 SIRPα 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, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드 및 이의 단편은 SIRPα 폴리펩티드가 CD47에 결합하는 것보다 더 높은 친화도로 CD47에 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, SIRPα 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, SIRPα 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.

[0163] 일부 구현예에서, 하기에 따른 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 기술된다:

[0164] EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYNQ$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSD$X_8$TKRNNMDFSIRIG$X_9$$X_{10}$$X_{11}$$X_{12}$ADAGTYYC$X_{13}$KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 218), 여기서 X_1은 V, L, 또는 I; X_2는 A, V, L, 또는 I이고; X_3는 I, S, T, 또는 F이고; X_4는 E, L, 또는 V이고; X_5는 K 또는 R이고; X_6는 E 또는 Q이고; X_7은 H, R, 또는 P이고; X_8은 S,G, L, 또는 T이고; X_9은 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 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 1에 따른 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 2개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0165] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 서열 번호 212의 서열을 포함하고, 여기서 X_1, 여기서 X_9은 A이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서, X_9은 N이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_{10}은 I이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_9은 N이고 X_{10}은 P이다. 본 개시내용의 이러한 양태에서 전술한 구현예 중 임의의 것에서 X_9은 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_9은 N이고 X_{12}는 P 이외의 아미노산이다.

[0166] 일부 구현예에서, 하기에 따른 서열을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 기술된다:

[0167] EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYNQ$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSD$X_8$TKRNNMDFSIRIG$X_9ITX_{10}$ADAGTYYC$X_{11}$KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 219), 여기서 X_1은 V, L, 또는 I이고; X_2는 A, V, L, 또는 I이고; X_3는 I, S, T, 또는 F이고; X_4는 E, L, 또는 V이고; X_5는 K 또는 R이고; X_6는 E 또는 Q이고; X_7은 H, R, 또는 P이고; X_8은 S, G, L, 또는 T이고; X_9은 N이고; X_{10}은 P 이외의 임의의 아미노산이고; 그리고 X_{11}은 V 또는 I이고; 그리고 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 1에 따른 서열을 갖는 야생형 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 2개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0168] 본 개시내용의 또 다른 양태에서, 서열 번호 48의 아미노산 서열, 또는 이의 단편을 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드

또는 이의 단편은 SIRPα 폴리펩티드가 CD47에 결합하는 친화도에 비해 더 높은 친화도로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드는 1 x 10^{-8}M 미만, 또는 1 x 10^{-9}M 미만, 1 x 10^{-10}M 미만 또는 1 x 10^{-11}M 미만의 K_D로 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 언급된 SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드는 제2 폴리펩티드에 부착되거나 융합된다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 Fc 폴리펩티드, Fc 변이체 또는 전술한 것의 단편을 제한 없이, 포함한다.

[0169] 전술한 내용을 제한하지 않고, 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드는 ***표 6***에 나타낸 서열 번호 53-87 및 213 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0170] ***표 6. SIRPα 변이체 폴리펩티드***

서열 번호	아미노산 서열
53	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
54	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ RQGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS
55	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
56	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
57	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
58	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
59	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQK QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
60	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR EGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
61	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGHFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
62	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
63	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS

[0171]

64	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
65	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ REGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS
66	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
67	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
68	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
69	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
70	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
71	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPS
72	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
73	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
74	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
75	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS

[0172]

76	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPS
77	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
78	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
79	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPS
80	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
81	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPS
82	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
83	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
84	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
85	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
86	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
87	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ KEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS

[0173]

195	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTMTSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
196	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLKPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
197	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
198	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
199	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
200	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
201	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGMPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
202	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDVEFK SGAGTELSVRAKPS
203	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSSEPDVE FKSGAGTELSVRAKPS
204	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
205	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
206	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS

[0174]

207	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
208	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
209	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
210	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
213	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITVADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPS

[0175]

[0176] 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 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다.

[0177] 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%, 또는 100% 서열 동일성)을 갖는 SIRPα D1 도메인을 포함한다.

[0178] ***Fc 도메인 변이체 및 이를 포함하는 융합 폴리펩티드***

[0179] 일부 구현예에서, 야생형 SIRPα D1 도메인 (예를 들어, 서열 번호 1 또는 2에 제시된 야생형 SIRPα D1 도메인)에 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 SIRPα D1 도메인 (예를 들어, 서열 번호 1 또는 2에 제시된 야생형 SIRPα D1 도메인)에 대해 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 갖는, SIRPα D1 도메인, 또는 이의 단편을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) D1 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

[0180] 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.

[0181] 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.

[0182] 일부 구현예에서, SIRPα D1 폴리펩티드 작제물은 제거되거나 감소된 효과기 기능을 갖는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 도메인 변이체에 연결된 비천연 발생 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다.

[0183] 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 상호 작용을 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.

[0184] 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 상호 작용, 뿐만 아니라 2개의 이량체화된 Fc 도메인의 힌지 도메인 사이에 형성되는 하나 이상의 이황화 결합에 의해 이량체화된다.

[0185] 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 FcγR), FcαR), 또는 FcεR) 사이의 상호 작용 또는 결합을 감소시키기 위해 CH2 항체 불변 도메인에서 아미노산 치환을 포함한다.

[0186] 일부 구현예에서, SIRPα 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.

[0187] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 SIRPα 폴리펩티드 또는 작제물은 제1 Fc 도메인 변이체에 연결된 SIRPα 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 상호 작용에 의해 이량체화되는 2개의 Fc 도메인을 포함한다. 야생형 Fc 도메인 이량체는 Fc 수용체, 예를 들어, FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb, 및 FcγRIV에 결합하는 최소 구조를 형성한다.

[0188] 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 SIRPα 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 SIRPα 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 SIRPα 작제물은 인간 FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIB, 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 SIRPα 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 (카밧의 EU 인덱스를 따른 넘버링 (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))).

[0189] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 비천연 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 천연 Fc 영역을 포함하는 폴

리펩티드 작제물과 비교하여 Fcɣ 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 Fcɣ 수용체에 대해 감소되거나 제거된 결합을 나타낸다.

[0190] 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 비천연 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 무시할 만한 CDC를 나타낸다.

[0191] 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-Xaa3을 파괴함으로서 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 et al., 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.

[0192] 일부 구현예에서, 항체 IgG 불변 영역의 변이체 (예를 들어, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체)는 Fcɣ 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 Fcɣ 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 Fcɣ 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 et al., 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.

[0193] 서열 번호 161:

[0194] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0195] 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, et al. (1991)에 따라 정의된다. 아미노산 잔기의 카밧 넘버링은 "표준" 카밧 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, et al. (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 et al. (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).

[0196] 서열 번호 162:

[0197] ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0198] Fc 도메인 변이체가 IgG4 Fc 도메인 변이체인 경우, 일부 구현예에서, 이러한 Fc 도메인 변이체는 S228P 돌연변이를 포함한다 (Kabat, et al. (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, et al. (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, et al. (1991)에 따른 EU 넘버링 시스템에 따라 지정된 바와 같음.

[0199] 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.

[0200] 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.

[0201] 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 나타낸 바와 같은 서열 번호 90-95의 임의의 변이체이다.

[0202] *표 7. Fc 도메인 변이체의 아미노산 서열*

서열 번호	아미노산 서열
88	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
91	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
92	VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
93	VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
94	ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0203]

95	ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0204]

[0205] 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 나타낸

다. 일부 구현예에서, 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.

[0206] 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 포함하는 폴리펩티드 작제물과 비교하여 무시할 수 있는 CDC를 나타낸다.

[0207] 본원에서 Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 FcɣR 수용체에 감소된 결합을 나타내는 것들을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 실시예에 기술된 바와 같이, FcɣR 수용체에 대해 야생형 인간 IgG Fc 영역에 의해 나타나는 결합보다 적은 FcɣR 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 FcɣR 수용체에 대해 감소된 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 감소된 결합은 임의의 하나 이상의 FcɣR 수용체, 예를 들어, CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, 또는 CD64에 대한 것이다.

[0208] 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% 만큼이다. 일부 예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 그의 야생형 인간 IgG Fc 영역과 비교하여 제거된 식세포작용을 나타낸다.

[0209] 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 결합의 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.

[0210] 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.

[0211] 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, Ni+2 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.

[0212] 일부 구현예에서, 이러한 태그는 정제, 선별, 또는 둘 다에 유용하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체는 Ni+2 친화도 컬럼에 고정함으로써 His-태그를 사용하여 정제한 다음, 정제 후 동일한 His-태그를 항체를 Ni+2 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.

[0213] 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.

[0214] 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 변이체 또는 Fc 도메인 이량체 변이체에 커플링된 치료 폴리펩티드의 비제한적 예시는 SIRPα 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 SIRPα 또는 이의 단편과 같은 CD47의 리간드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. CD47 결합 폴리펩티드의 추가 예시는 SIRPα의 자연 발생 형태뿐만 아니라 이의 돌연변이를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0215] 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, delG236, 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 Fcɣ 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 Fcɣ 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, delG236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 야생형 인간 IgG4 Fc 영역과 비교하여 Fcɣ 수용체에 대해 제거된 또는 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 그의 인간 IgG4 Fc 영역의 야생형 버전과 비교하여 CD16a 및 CD32b Fcɣ 수용체에 대해 제거된 또는 감소된 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 약 5×10^{-6} M 초과의 K_D를 갖는Fcɣ 수용체에 결합한다.

[0216] 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 CD47 결합 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체 변이체는 인간 IgG Fc 영역의 야생형 버전과 비교하여 Fcɣ 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.

[0217] 일부 구현예에서, CD47 결합 폴리펩티드는 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) 폴리펩티드 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, SIRPα 폴리펩티드는 아미노산 서열,

[0218] EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYNQX_5EGX_6FPRVTTVSDX_7TKRNNMDFSIRIGX_8ITPADAGTYYCX_9KFRK GSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (서열 번호 221)를 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하고, 여기서 X_1은 V 또

는 I이고; X_2는 A 또는 I이고; X_3는 I 또는 F이고; X_4는 E 또는 V이고; X_5는 K 또는 R이고; X_6는 H 또는 P이고; X_7은 L 또는 T이고; X_8은 N 이외의 임의의 아미노산이고; 그리고 X_9은 V 또는 I이다. 일부 구현예에서, SIRPα 폴리펩티드는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하고 여기서 X_1은 V 또는 I이고; X_2는 A 또는 I이고; X_3는 I 또는 F이고; X_4는 E이고; X_5는 K 또는 R이고; X_6는 H 또는 P이고; X_7은 L 또는 T이고; X_8은 N이 아니고; 그리고 X_9은 V이다.

[0219] 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시되고, 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 비천연 발생 고친화도 SIRPα D1 도메인이고, 여기서 SIRPα 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, 비천연 발생 고친화도 SIRPα D1 도메인은 잔기 80에서 아미노산 돌연변이를 포함한다.

[0220] 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체가 본원에 개시되고, 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 250 nM 미만의 K_D를 갖는 제1종으로부터의 CD47에 결합하고; 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 250 nM 미만의 K_D를 갖는 제2종으로부터의 CD47에 결합하고; 제1종으로 CD47에 대한 K_D 및 제2종의 CD47에 대한 K_D는 서로 100배 이내이고; 여기서 제1종 및 제2종은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 인간, 설치류, 및 비인간 영장류. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체는 적어도 3가지 상이한 종의 CD47에 결합한다. 일부 구현예에서, 비인간 영장류는 시노몰구스 원숭이이다.

[0221] 일부 구현예에서, (a) 250 nM 미만의 K_D를 갖는 인간 CD47에 결합하는 SIRPα D1 도메인; 및 (b) SIRPα 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-α의 비천연 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.

[0222] 본 개시내용의 SIRPα 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 SIRPα 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 (예를 들어, 스페이서)는 폴리펩티드와 Fc 도메인 또는 이의 변이체 사이에 삽입된다. 일부 구현예에서, SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 본 개시내용의 폴리펩티드는 이량체를 형성할 수 없는 Fc 도메인 변이체에 융합된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드는 이량체, 예를 들어, 이종이량체를 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, SIRPα 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 이종이량체를 형성한다.

[0223] 전술한 내용을 제한하지 않고, 일부 구현예에서, SIRPα 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. SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드 및 융합된 Fc 도메인 변이체 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드의 예는 ***표 8***에 나타낸 서열 번호 96-137, 214, 및 216을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0224] *표 8. Fc 도메인 변이체에 융합된 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드*

서열 번호	아미노산 서열
96	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS

[0225]

	VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
102	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVH

[0226]

	QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
112	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
113	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVV

[0227]

	HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVV SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVL TVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
117	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVV SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVV SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS

[0228]

	VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV

[0229]

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
127	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
129	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ KEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEF KSGAGTELSVRAKPSESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
131	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS

[0230]

	VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
132	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
133	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
134	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSAAAPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
136	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
137	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL

[0231]

	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
211	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
214	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDV EFKSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVV SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
216	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
217	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSEKTHTCPECPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0232]

[0233] 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 SIRPα D1 변이체 도메인을 포함한다.

[0234] 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 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다.

[0235] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 (a) 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) D1 변이체를 포함하고, 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 아미노산 서열, EEX$_1$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$_{16}$FPRVTTVSX$_{17}$X$_{18}$TX$_{19}$RX$_{20}$NMDFX$_{21}$IX$_{22}$IX$_{23}$X$_{24}$ITX$_{25}$ADAGTYYCX$_{26}$KX$_{27}$RKGSPDX$_{28}$X$_{29}$EX$_{30}$KSGAGTELSVRX$_{31}$KPS (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, 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 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열 번호 1 내지 10 중 어느 하나에 따른 서열을 갖는 야생형 SIRPα 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.

[0236] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함하고 여기서 SIRPα D1 도메인 변이체는 서열번호 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.

[0237] ***Fc 도메인의 이량체화***

[0238] 일부 구현예에서, SIRPα 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 이종이량체화를 촉진하는 아미노산 치환을 포함한다.

[0239] 일부 구현예에서, Fc 도메인 이량체에서 2개의 Fc 도메인 각각은 2개의 단량체의 이종이량체화를 촉진하는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, SIRPα 작제물은 예를 들어, 제1 Fc 도메인에 융합된 SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드를 포함하는 제1 서브유닛 및 제2 Fc 도메인 (예를 들어, SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드 또는 임의의 다른 폴리펩티드 없이)을 포함하는 제2 서브유닛으로부터 형성된다. 일부 구현예에서, 작제물은 Fc 도메인 이량체에 연결된 단일 SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드를 갖는다 (예를 들어, 단일 팔(single arm). 일부 구현예에서, 작제물은 Fc 도메인 이량체에 연결된 2개의 SIRPα D1 도메인 변이체 폴리펩티드를 갖는다 (예를 들어, 이중 팔(double arm)). 일부 구현예에서, 약 500 nM의 K_D를 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물에 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 약 50 nM의 K_D를 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물에 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 약 5 nM의 K_D를 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다. 일부 구현예에서, 약 500 pM의 K_D를 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다. 일부 구현예에서, 약 100 pM의 K_D를 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다. 일부 구현예에서, 약 50 pM의 K_D를 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다. 일부 구현예에서, 약 10 pM의 K_D를 갖는 SIRPα D1 도메인 변이체는 이중 팔 작제물 및 단일 팔 작제물에서 유용하다.

[0240] 일부 구현예에서, Fc 도메인의 이종이량체화는 2개의 Fc 도메인에서 상이하지만 양립 가능한 치환, 예를 들어 "노브-인투-홀(knob-into-hole)" 잔기 쌍 및 전하 잔기 쌍을 도입함으로써 촉진된다. 노브와 홀 상호 작용은 이종이량체 형성을 선호하는 반면, 노브-노브 및 홀-홀 상호 작용은 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 융기를 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 이종이량체화를 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 상호 작용을 형성하도록 생성된다.

[0241] 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. 일

부 구현예에서, SIRPα 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 9***에 제한 없이 포함되고 노브-인투-홀 Fc 도메인 변이체 및 SIRPα - Fc 융합의 예는 ***표 10***에 제공된다.

[0242] ***표 9. 노브-인투-홀 아미노산 쌍***

제1 Fc 도메인	Y407T	Y407A	F405A	T394S	T366S L358A Y407V	T394W Y407T	T394S Y407A	T366W T394S
제2 Fc 도메인	T366Y	T366W	T394W	F405W	T366W	T366Y F405A	T366W F405W	F405W Y407A

[0243]

[0244] ***표 10. 예시적인 Fc 도메인 변이체 및 SIRPα D1 도메인 변이체 - Fc 도메인 변이체 융합 폴리펩티드***

서열 번호	아미노산 서열
138	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQ RQGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
140	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQ RQGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
142	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

[0245]

	PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
144	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGV IWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTY YDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCRKTHTCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
145	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSEKTHTCPECPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
147	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
148	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QRQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0246]

[0247] 노브-인투-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 상호 작용의 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 상호 작용이 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 상호 작용하는 CH3 항체 불변 도메인 중 하나, 또는 둘 다에 도입된다. 일부 구현예에서, 2개의 Fc 도메인의 상호 작용하는 CH3 항체 불변 도메인으로 하전된 아미노산을 도입하는 것은 하전된 아미노산 사이의 상호 작용으로부터 야기되는 정전기 조정 효과에 의해 제어되는 바와 같이 Fc 도메인의 이종이량체의 선택적인 형성을 촉진한다. 정전기 조정 아미노산 쌍의 예는 제한 없이 ***표 11***에 포함된다.

[0248] *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

[0249]

[0250] 특히 이중특이적 항체를 구성하는 맥락에서, Fc 도메인의 이종이량체화를 제어하기 위해 사용되는 다른 방법을 사용할 수 있다.

[0251] 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.

[0252] 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; 및 (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.

[0253] 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.

[0254] ***링커***

[0255] 일부 구현예에서, 야생형 SIRPα 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 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 갖는, SIRPα D1 도메인, 또는 이의 단편을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) D1 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

[0256] 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.

[0257] 본 개시내용에서, 링커는 폴리펩티드 또는 단백질 도메인 또는 연관된 비-단백질 모이어티 사이의 결합 또는 연결을 기술하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 링커는 Fc 도메인 (또는 이의 변이체)과 SIRPα D1 도메인 변이체 사이의 결합 또는 연결이다. 일부 구현예에서, 링커는 SIRPα D1 도메인 변이체의 C-말단과 Fc 도메인 변이체의 N-말단을 연결하여, 2개의 폴리펩티드가 직렬로 서로 연결된다.

[0258] 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 SIRPα 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.

[0259] 링커가 합성 중합체인 경우, 일부 구현예에서, 중합체는 각 말단에서 반응성 화학 작용기로 작용화되어 2개의 단백질의 연결 말단에서 말단 아미노산과 반응한다.

[0260] 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.

[0261] ***스페이서***

[0262] 본 개시내용에서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 Fc 도메인 단량체와 SIRPα D1 변이체 폴리펩티드 사이의 링커는 약 1-200개 아미노산을 포함하는 아미노산 스페이서이다. 적합한 펩티드 스페이서는 글리신 및 세린과 같은 가요성 아미노산 잔기를 함유하는 펩티드 링커를 포함한다. 링커 서열의 예는 ***표 12***에 제공된다. 일부 구현예에서, 스페이서는 모티프, 예를 들어, GS, GG, GGS, GGG, GGGGS (서열 번호 163), GGSG (서열 번호 164), 또는 SGGG (서열 번호 165)의 다중 또는 반복 모티프를 함유한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 GS, 예를 들어, GS, GSGS (서열 번호 166), GSGSGS (서열 번호 167), GSGSGSGS (서열 번호 168), GSGSGSGSGS (서열 번호 169), 또는 GSGSGSGSGSGS (서열 번호 170)의 모티프를 포함하는 2 내지 12개 아미노산을 함유한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 GGS, 예를 들어, GGS, GGSGGS (서열 번호 171), GGSGGSGGS (서열 번호 172), 및 GGSGGSGGSGGS (서열 번호 173)의 모티프를 포함하는 3 내지 12개 아미노산을 함유한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 GGSG (서열 번호 164), 예를 들어, GGSG (서열 번호 164), GGSGGGSG (서열 번호 174), 또는 GGSGGGSGGGSG (서열 번호 175)의 모티프를 포함하는 4 내지 12개 아미노산을 함유한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 GGGGS (서열 번호 163), 예를 들어, GGGGSGGGGSGGGGS (서열 번호 176)의 모티프를 함유한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 글리신 및 세린 이외의 아미노산, 예를 들어, AAS (서열 번호 177), AAAL (서열 번호 178), AAAK (서열 번호 179), AAAR (서열 번호 180), EGKSSGSGSESKST (서열 번호 181), GSAGSAAGSGEF (서열 번호 182), AEAAAKEAAAKA (서열 번호 183), KESGSVSSEQLAQFRSLD (서열 번호 184), GGGGAGGGG (서열 번호 185), GENLYFQSGG (서열 번호 186), SACYCELS (서열 번호 187), RSIAT (서열 번호 188), RPACKIPNDLKQKVMNH (서열 번호 189), GGSAGGSGSGSSGGSSGASGTGTAGGTGSGSGTGSG (서열 번호 190), AAANSSIDLISVPVDSR (서열 번호 191), 또는 GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGS (서열 번호 192)를 함유한다.

[0263] 일부 구현예에서, 스페이서는 EAAAK (서열 번호 193)의 모티프, 예를 들어, 다중 또는 반복 모티프를 함유한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 (XP)n 및 PAPAP (서열 번호 194)과 같은 프롤린-풍부 서열의 모티프, 예를 들어, 다중 또는 반복 모티프를 함유하고, 여기서 X는 임의의 아미노산 (예를 들어, A, K, 또는 E)이고 n은 1-5이다.

[0264] *표 12. 링커 서열*

서열 번호	아미노산 서열
163	GGGGS
164	GGSG
165	SGGG
166	GSGS
167	GSGSGS
168	GSGSGSGS
169	GSGSGSGSGS
170	GSGSGSGSGSGS
171	GGSGGS
172	GGSGGSGGS
173	GGSGGSGGSGGS
174	GGSGGGSG
175	GGSGGGSGGGSG
176	GGGGSGGGGSGGGGS
177	AAS
178	AAAL
179	AAAK
180	AAAR
181	EGKSSGSGSESKST
182	GSAGSAAGSGEF
183	AEAAAKEAAAKA
184	KESGSVSSEQLAQFRSLD
185	GGGGAGGGG

[0265]

186	GENLYFQSGG
187	SACYCELS
188	RSIAT
189	RPACKIPNDLKQKVMNH
190	GGSAGGSGSGSSGGSSGASGTGTAGGTGSGSGTGSG
191	AAANSSIDLISVPVDSR
192	GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGS
193	EAAAK
194	PAPAP

[0266]

[0267] 일부 구현예에서, 펩티드 스페이서 및 사용된 아미노산의 길이는 관련된 2개의 단백질 및 최종 단백질 융합 폴리펩티드에서 원하는 유연성 정도에 따라 조정된다. 일부 구현예에서, 스페이서의 길이는 적절한 단백질 접힘을 보장하고 응집체 형성을 방지하도록 조정된다. 일부 구현예에서, 스페이서는 A 또는 AAAL (서열 번호 178)이다.

[0268] ***벡터, 숙주 세포, 및 단백질 생산***

[0269] 일부 구현예에서, 야생형 SIRPα 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 SIRPα D1 도메인에 대해 적어도 하나의 추가 아미노산 돌연변이를 갖는, SIRPα D1 도메인, 또는 이의 단편을 포함하는 신호 조절 단백질 α (SIRP-α) D1 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시된다.

[0270] 일부 구현예에서, 또한 Fc 변이체를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 개시되고, 여기서 Fc 변이체는 2개의 Fc 도메인 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, delG236, 및 N297A를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 독립적으로 선택된다.

[0271] 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.

[0272] 일부 구현예에서, 폴리펩티드, 예를 들어 SIRPα 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 키푸넨신의 첨가와 같은 세포 배양 조건의 변형에 의해 또는 원핵생물 (*대장균* 등)과 같은 자연적으로 글리코실화되지 않는 숙주를 사용함으로써 이러한 세포에 의해 발현되는 단백질을 글리코실화하지 않는데 최적화된 세포에서 발현되고, 그리고 일부 경우에, Fc에서 글리코실화 서열의 변형은 필요하지 않다.

[0273] ***핵산 벡터 구성 및 숙주 세포***

[0274] 본 개시내용의 폴리펩티드의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 올리고뉴클레오티드 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 SIRPα D1 도메인을 암호화하는 핵산 분자는 표준 기법, 예를 들어, QuikChange™ 돌연변이유발을 사용하여 특정 아미노산 치환을 포함하도록 돌연변이된다. 일부 경우에, 핵산 분자는 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기법을 사용하여 합성된다.

[0275] 일부 구현예에서, 폴리펩티드 작제물, 예를 들어 SIRPα 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, 염색체외 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.

[0276] 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.

[0277] 일부 구현예에서, 포유동물 세포는 본 개시내용의 폴리펩티드를 생산하기 위해 숙주 세포로서 사용된다. 포유동물 세포 유형의 예는, 인간 배아 신장 (HEK) (예를 들어, HEK293, HEK 293F), 중국 햄스터 난소 (CHO), HeLa, COS, PC3, Vero, MC3T3, NSO, Sp2/0, VERY, BHK, MDCK, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20, T47D, NSO (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.

[0278] 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. 벡터가 단백질 생산을 위해 숙주 세포에 도입되면, 숙주 세포는 프로모터 유도, 형질전환체 선택, 또는 원하는 서열을 암호화하는 유전자 증폭에 적합하게 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양된다.

[0279] 일부 구현예에서, 폴리펩티드 작제물, 예를 들어 SIRPα 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 저캇 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, *에스쉐리키아 콜리* (*대장균*), *바실루스 서브틸리스*, *스트렙토코커스 크레모리스*, 및 *스트렙토코커스 리비단스*를 포함한다. 일부 경우에, Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 Sf9 및 Sf21 세포와 같지만 이에 한정되지 않는 곤충 세포 또는 *사카로마이세스*, *피치아*, *클루이베로마이세스*, *한세눌라* 및 *야로위아* 속의 유기체와 같지만 이에 한정되지 않는 효모 *세포*에서 생산된다. 일부 경우에, Fc 도메인 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 무세포 번역 시스템을 사용하여 *시험관 내*에서 발현된다. 원핵 (예를 들어, 대장균) 및 진핵 (예를 들어, 밀 배아, 토끼 망상적혈구) 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.

[0280] 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 설폭시드, 메티오닌 메틸 설포늄과 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.

[0281] ***단백질 생산, 회수 및 정제***

[0282] 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℃ 내지 약 39℃, 예를 들어, 약 25℃ 내지 약 37℃, 바람직하게는 37℃, 및 CO_2 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 벡터에 유도성 프로모터를 사용하면, 프로모터의 활성화에 적합한 조건에서 단백질 발현을 유도할 수 있다.

[0283] 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 헥사-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.

[0284] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 폴리펩티드, 예를 들어 SIRPα 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 앙카라 (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.

[0285] ***암을 치료하는 방법***

[0286] 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이 상호 작용을 차단하는 제제 및 (b) 화학요법제 (예를 들어, 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 화학요법제)를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 개체에 유효량의 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 및 (b) 화학요법제 (예를 들어, 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 화학요법제)를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 개체에 유효량의 치료 항체 (예를 들어, 적어도 하나의 치료 항체, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 치료 항체)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 부가적으로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서 방법은 개체에 유효량의 면역치료제 (예를 들어, 적어도 하나의 면역치료제, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 면역치료제)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 부가적으로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서, 방법은 예를 들어, 방사선 요법, 수술, 동결절제 및 골수 이식을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 추가 요법 모드와 조합하여 폴리펩티드 및 화학요법제를 투여하는 것을 포함한다.

[0287] ***화학요법제를 포함하는 병용 요법, 및 예시적인 화학요법제***

[0288] 본 명세서에 기재된 암을 치료하는 방법에 사용될 수 있는 예시적인 화학요법제(들)는 예를 들어, 메토트렉세이

트 (RHEUMATREX®, 아메톱테린), 사이클로포스파미드 (CYTOXAN®), 아비라테론, 아베마시클립, 알트레타민, 탈리도마이드 (THALIDOMID®), 아크리딘 카복사미드, actimid®, 악티노마이신, 악티노마이신-D, 아파티닙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알렉티닙, 알펠리십, 아미노프테린, 암사크린, 안로티닙, 안트라사이클린, 항종양성, 안티네오플라스톤, 아파르티닙, 5-아자시티딘, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 아라비노실시토신, 악시티닙, 아자시티딘, 아자티오프린, BL22, 벤다무스틴, 비니메티닙, 비리코다르, 블레오마이신, 보르테조밉, 보수티닙, 브리가티닙, 브리오스타틴, 부설판, 카보잔티닙, 칼리쿨린, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세리티닙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 코비메티닙, 크리조티닙, 시타라빈, 다브라페닙, 다카르바진, 다코미티닙, 다사티닙, 다우노루비신, 덱사메타손, 디클로로아세트산, 디스코더몰리드, 도세탁셀, 독소루비신, 엔코라페닙, 에피루비신, 엔트렉티닙, 엔잘루타마이드, 에포틸론, 에르다피티닙, 에리불린, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 에베롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 플록슈리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실 (예를 들어 5-플루오로우라실), 폴린산, 포스페스트롤, 포테무스틴, 프루퀸티닙, 간시클로비르, 제피티닙, 젬시타빈, 길테리티닙, 고세렐린, 헥사메틸멜라민, 히드록시카르바미드, 히드록시우레아, IT-101, 이브루티닙, 이코티닙, 이다루비신, 이델라리십, 이포스파미드, 이마티닙, 이리노이미퀴모드, 이리노테칸, 이로풀벤, 아이보시데닙, 익사베필론, 라니퀴다르, 라파티닙, 라로트렉티닙, 레날리도마이드, 렌바티닙, 로라티닙, 로무스틴, 루르토테칸, 마포스파미드, 마소프로콜, 메클로레타민, 멜팔란, 메르캅토푸린, 메토트렉세이트, 메틸프레드니솔론, 미토마이신, 미토탄, 미토산트론, 넬라라빈, 네라티닙, 니라파립, 닐로티닙, 닌테다닙, 오블리머센, 올라파립, 오시머티닙, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 페난트리플라틴, 피코플라틴, PAC-1, 파클리탁셀, 팔보시클립, 파조파닙, 페메트렉세드, 페그필그라스팀, 펜토스타틴, 피포브로만, 픽산트론, 플리카마이신, 프레드니손, 포나티닙, 프로카바진, 프로테아좀 억제제 (예를 들어, 보르테조밉), 피로티닙, 랄티트렉세드, 레베카마이신, revlimid®, 레고라페닙, 리보시클립, 루비테칸, 루카파립, 룩소리티닙, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사트라플라틴, 시롤리무스, 소니데깁, 소라페닙, 스트렙토조신, 스트렙토조토신, 수니티닙, 스와인소닌, 탈라조파립, 타리퀴다르, 탁산, 테가푸르-우라실, 템시롤리무스, 테니포사이드, 테모졸로미드, 테스토락톤, 티오TEPA, 티오구아닌, 토포테칸, 트라벡테딘, 트라메티닙, 트레티노인, 트리플루리딘, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라실 머스타드, 발루비신, 반데타닙, 베무라페닙, 베네토클락스 (ABT-199), 나비토클락스 (ABT-263), 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 비스모데깁, 보리노스타트, 지브-애플리버셉트 (ZALTRAP®), 조스퀴다르 등을 제한 없이, 포함한다.

[0289] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호작용을 차단하는 제제를 특정 부류의 화학요법제(들)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이 상호 작용을 차단하는 제제는 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드; SIRPγ 변이체, SIRPβ1 변이체, 또는 SIRPβ2 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)를 부신 억제제 (본원에 기재된 부신 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 안트라사이클린 (본원에 기술된 안트라사이클린을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)과 조합하여 본원에 기술된 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 알킬화제 (본원에 기재된 알킬화제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 안드로겐 억제제 (본원에 기재된 안드로겐 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 항대사물질, 예를 들어, 퓨린 유사체 (본원에 기재된 대사물질, 예를 들어 퓨린 유사체를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 항종양 항생제 (본원에 기재된 항종양 항생제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 BLC-2 억제제 (본원에 기재된 BLC-2 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 BTK 억제제 (본원에 기재된 BTK 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 CDK 4/6 억제제 (본원에 기재된 CDK 4/6 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 콜로니 자극 인자 (본원에 기재된 콜로니 자극 인자를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 코르티코스테로이드 (본원에 기재된 코르티코스테로이드를 포함하지만, 이에 제한되지

않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 EGFR 억제제 (본원에 기재된 EGFR 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 성선자극호르몬 방출 호르몬 (GnRH) 작용제 (본원에 기재된 GnRH 작용제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 유사분열 억제제/미세관 억제제 (본원에 기재된 유사분열 억제제/미세관 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 본원에 기재된 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 mTOR 키나제 억제제 (본원에 기재된 mTOR 키나제 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 프로테아좀 억제제 (본원에 기재된 프로테아좀 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 신호 전달 억제제, 예를 들어 단백질-티로신 키나제 억제제, PAK4 억제제, PI3K 억제제 (본원에 기재된 신호 전달 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 토포이소머라제 억제제 (본원에 기재된 토포이소머라제 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 티로신 키나제 억제제 (본원에 기재된 티로신 키나제 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 VEGF 억제제, 예를 들어 VEGF1 억제제, VEGF2 억제제 및/또는 VEGF3 억제제 (본원에 기재된 VEGF 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 예를 들어, Bcl-2, Mcl1, Bcl-lx 등의 활성을 조절함으로써 세포자멸사를 조절하는 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 Bcl-2, Mcl1, Bcl-1x 등의 활성을 조절함으로써 세포자멸사를 조절하는 제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 백금 기반 제제 (본원에 기재된 백금 기반 제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 NTRK1, NTRK2, 및/또는 NTRK3의 억제제, ALK 억제제, ROS 억제제, FLT3 억제제, BRAF 억제제, MEK1 및/또는 MEK2의 억제제, HER2, HER3, 및/또는 HER 4의 억제제, RET/PTC의 억제제, BCR-ABL의 억제제, c-KIT 억제제, PDGFR-알파 및/또는 PDGFR-베타의 억제제, FGFR1, FGFR2, FGFR3, 및/또는 FGFR4의 억제제, 평활화 억제제 및/또는 PARP1, PARP2, 및/또는 PARP3의 억제제 (본원에 기재된 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제제는 안티센스 폴리뉴클레오티드 (예를 들어 siRNA 또는 RNAi)이다. 일부 구현예에서, 억제제는 하기에 추가로 상세히 기재된 바와 같은 소분자 억제제이다.

[0290] 일부 구현예에서 화학요법제는 소분자 항암제 (예를 들어 소분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드를 VEGFR 및/또는 PDGFR의 소분자 억제제, 소분자 EGFR 억제제, 소분자 ALK 억제제, 소분자 CDK4/6 억제제, 소분자 PARP 억제제, 소분자 PAK4 억제제, 소분자 mTOR 억제제, 소분자 KRAS 억제제, 소분자 TRK 억제제, 소분자 BCL2 억제제, 소분자 B-raf 억제제, 소분자 IDH 억제제, 소분자 PI3K 억제제, 소분자 DDR (DNA 손상 반응) 억제제, 또는 소분자 저메틸화제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 다른 경우에, 표적화된 소분자는 CD47을 발현하는 세포의 세포 신호전달 경로, 예를 들어, IDO/TDO 억제제, AhR 억제제, 아르기나제 억제제, A2a R 억제제, TLR 작용제, STING 작용제, 또는 Rig-1 작용제를 조절한다.

[0291] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)를 적어도 하나, 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 화학요법제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 2종 이상의 화학요법제가 투여되는 일부 구현예에서, 2종 이상의 화학요법제는 (상기 기재된 바와 같이) 상이한 부류로부터 유래하고/하거나 상이한 작용 기전을 통해 그의 항암 효과를 발휘한다.

[0292] 본원에 기술된 융합 폴리펩티드에 대한 예시적인 약제학적 조성물 및 제제, 예시적인 투여량, 및 예시적인 투여 경로에 관한 추가 세부사항은 WO 2017/027422 및 미국 특허 번호 10,259,859에 제공되고, 이들 각각의 내용은 전체가 참조로 포함된다.

[0293] ***치료 항체를 포함하는 병용 요법, 및 예시적인 치료 항체***

[0294] 일부 구현예에서 본원에서 제공되는 암을 치료하는 방법은 개체에 유효량의 치료 항체 (예를 들어, 적어도 하나의 치료 항체, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 치료 항체)를 즉, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 융합 폴리펩티드) 및 본원에 기

재된 화학요법제 (예를 들어, 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 화학요법제)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 항체는 약물에 접합된다 (즉, 항체-약물 접합체, 또는 "ADC").

[0295] 본원의 방법에 사용하기 위한 예시적인 치료 항체 (예를 들어, 치료 단일클론 항체)는 예를 들어, 3F8, 8H9, 아바고보맙, 압식시맙, 아비투주맙, 아브릴루맙, 악톡수맙, 아달리무맙, 아데카투무맙, 아두카누맙, 아퀠리모맙, 아푸투주맙, 알라시주맙 페골, ALD518, 알렘투주맙, 알리로쿠맙, 알투모맙 펜테테이트, 아마툭시맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아네투맙 라브탄신, 아니프롤루맙, 안루킨주맙 (IMA-638), 아폴리주맙, 아르시투모맙, 아스크린바쿠맙, 아셀리주맙, 아테졸리주맙, 아티누맙, 아틀리주맙 (토실리주맙), 아토로리무맙, 아벨루맙, 바피뉴주맙, 바실릭시맙, 바비툭시맙, 벡투모맙, 베겔로맙, 벨리무맙, 벤랄리주맙, 베르틸리무맙, 베실레소맙, 베바시주맙, 베즐로톡주맙, 비시로맙, 비마그루맙, 비메키주맙, 비바투주맙 메르탄신, 블리나투모맙, 블로소주맙, 보코시주맙, 브렌툭시맙 베도틴, 브리아키누맙, 브로달루맙, 브롤루시주맙, 브론틱투주맙, 카비랄리주맙 (FPA008), 캠렐리주맙, 카나키누맙, 칸투주맙 메르탄신, 칸투주맙 라브탄신, 카플라시주맙, 카프로맙 펜데티드, 카루맙, 카투막소맙, cBR96-독소루비신 면역접합체, CC49, 세델리주맙, 세르톨리주맙 페골, 세툭시맙, Ch.14.18, 시타투주맙 보가톡스, 시수투무맙, 클라자키주맙, 클레놀릭시맙, 클리바투주맙 테트라세탄, 코드리투주맙, 콜툭시맙 라브탄신, 코나투무맙, 콘시주맙, 크레네주맙, CR6261, 다세투주맙 다클리주맙, 달로투주맙, 다피로리주맙 페골, 다라투무맙, 덱트레쿠맙, 뎀시주맙, 데닌투주맙 마포도틴, 데노수맙, 데를로툭시맙 비오틴, 데투모맙, 디누툭시맙, 디리다바브루맙, 도리모맙 아리톡스, 드로지맙, 둘리고투맙, 두필루맙, 더발루맙, 두시기투맙, 에크로멕시맙, 에쿨리주맙, 에도바코맙, 에드레콜로맙, 에팔리주맙, 에푼구맙, 엘델루맙, 엘젬투맙, 엘로투주맙, 엘실리모맙, 에막투주맙 (RG7155), 에미베투주맙, 에나바투주맙, 엔포르투맙 베도틴, 엔리모맙 페골, 에노블리투주맙, 에노키주맙, 에노티쿠맙, 엔시툭시맙, 에피투모맙 시툭세탄, 에프라투주맙, 에를리주맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 에트롤리주맙, 에비나쿠맙, 에볼로쿠맙, 엑스비비루맙, 파놀레소맙, 파라리모맙, 팔레투주맙, 파시누맙, FBTA05, 펠비주맙, 페자키누맙, 피클라투주맙, 피기투무맙, 피리부맙, 플란보투맙, 플레티쿠맙, 폰톨리주맙, 포랄루맙, 포라비루맙, 프레솔리무맙, 풀라누맙, 푸툭시맙, 갈릭시맙, 가니투맙, 간테네루맙, 가빌리모맙, 젬투주맙 오조가미신, 게보키주맙, 지렌툭시맙, 글렘바투무맙 베도틴, 골리무맙, 고밀리시맙, 구셀쿠맙, 이발리주맙, 이브리투모맙 티욱세탄, 이크루쿠맙, 이다루시주맙, 이고보맙, IMAB362, 이말루맙, 임시로맙, 임가투주맙, 인클라쿠맙, 인다툭시맙 라브탄신, 인두사투맙 베도틴, 인플릭시맙, 인테투무맙, 이놀리모맙, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 이라투무맙, 이사툭시맙, 이톨리주맙, 익세키주맙, 켈릭시맙, 라베투주맙, 람브롤리주맙, 람팔리주맙, 레브리키주맙, 레말레소맙, 렌질루맙, 레르델리무맙, 렉사투무맙, 리비비루맙, 리파투주맙 베도틴, 리게리주맙, 릴로토맙 사테트라크세탄, 린투주맙, 리릴루맙, 로델시주맙, 로키벳맙, 로보투주맙 메르탄신, 루카투무맙, 룰리주맙 페골, 루미리시맙, 룸레투주맙, MSB0010718C (아벨루맙), 마파투무맙, 마르게툭시맙, 마슬리모맙, 마브릴리무맙, 마투주맙, MEDI6469, MEDI0680, MEDI6383, 메폴리주맙, 메텔리무맙, 밀라투주맙, 민레투모맙, 미투모맙, 모가물리주맙, 모로리무맙, 모타비주맙, 목세투모맙 파수도톡스, 뮤로모나브-CD3, 나콜로맙 타페나톡스, 나밀루맙, 나프투모맙 에스타페나톡스, 나르나투맙, 나탈리주맙, 네바쿠맙, 네시투무맙, 네몰리주맙, 네렐리모맙, 네스바쿠맙, 니모투주맙, 니볼루맙, 노페투모맙 메르펜탄, 오빌톡시맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오크렐리주맙, 오둘리모맙, 오파투무맙, 오라라투주맙, 올로키주맙, 오말리주맙, 오나르투주맙, 온툭시주맙, 오피시누맙, 오포르투주맙 모나톡스, 오레고보맙, 오르티쿠맙, 오텔릭시주맙, 오틀레투주맙, 옥셀루맙, 오자네주맙, 오조랄리주맙, 파기박시맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 판코맙, 파노바쿠맙, 파르사투주맙, 파스콜리주맙, 파소툭시주맙, 파테클리주맙, 파트리투맙, 펨브롤리주맙, 펨투모맙, 페라키주맙, 페르투주맙, 펙셀리주맙, 피딜리주맙, 피나투주맙 베도틴, 핀투모맙, 플라쿨루맙, 폴라투주맙 베도틴, 포네주맙, 프릴릭시맙, 프리톡사시맙, 프리투무맙, PRO 140, 퀼리주맙, 라코투모맙, 라드레투맙, 라피비루맙, 랄판시주맙, 라무시루맙, 라니비주맙, 락시바쿠맙, 레파네주맙, 레가비루맙, 레슬리주맙, 릴로투무맙, 리누쿠맙, 리툭시맙, 로바투무맙, 롤레두맙, 로모소주맙, 론탈리주맙, 로벨리주맙, 루플리주맙, 사시투주맙 고비테칸, 사말리주맙, SAR650984 (이사툭시맙) 사릴루맙, 사투모맙 펜데티드, 세쿠키누맙, 세리반투맙, 세톡사시맙, 세비루맙, 시브로투주맙, SGN-CD19A, SGN-CD33A, 시팔리무맙, 실툭시맙, 심투주맙, 신틸리맙, 시플리주맙, 시루쿠맙, 소피투주맙 베도틴, 솔라네주맙, 솔리토맙, 소네피주맙, 손투주맙, 스타물루맙, 술레소맙, 수비주맙, 타발루맙, 타카투주맙 테트라세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 타네주맙, 타플리투모맙 팝톡스, 타렉스투맙, 테피바주맙, 텔리모맙 아리톡스, 테나투모맙, 테네릭시맙, 테플리주맙, 테프로투무맙, 테시돌루맙, TGN1412, 티실리무맙 (트레멜리무맙), 틸드라키주맙, 티가투주맙, TNX-650, 토실리주맙 (아틀리주맙), 토랄리주맙, 토리팔리맙, 토사톡수맙, 토시투모맙, 토베투맙, 트랄로키누맙, 트라스투주맙, 트라스투주맙-엠탄신, TRBS07, 트레갈리주맙, 트레멜리무맙, 투코투주맙 셀몰류킨, 투비루맙, 유블리툭시맙, 울로쿠플루맙, 우렐루맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 우토밀루맙 (PF-

05082566), 반도르투주맙 베도틴, 반틱투맙, 바누시주맙, 바팔릭시맙, 바릴루맙, 바텔리주맙, 베돌리주맙, 벨투주맙, 베팔리모맙, 베센쿠맙, 비실리주맙, 볼로식시맙, 본레롤리주맙 (RG7888), 보르세투주맙 마포도틴, 보투무맙, 잘루투무맙, 자놀리무맙, 자툭시맙, 지랄리무맙, 또는 졸리모맙 아리톡스, 전술한 치료 항체 중 임의의 것의 바이오시밀러를 비롯하여 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0296] 본원의 방법에서 사용될 수 있는 다른 예시적인 치료 항체 (예를 들어, 치료 단일클론 항체)는 예를 들어, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-Her2/Neu (ERBB2) 항체, 항-EPCAM 항체, 항-GL2 항체, 항-GD2, 항-GD3, 항-CD2, 항-CD3, 항-CD4, 항-CD8, 항-CD I 9, 항-CD22, 항-CD30, 항-CD33, 항-CD39, 항-CD45, 항-CD47, 항-CD52, 항-CD56, 항-CD70, 항-CD73, 항CD117, 항-SIRPα 항체, 항-LILRB1, 항-LILRB2, 항-LILRB4 항체, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 항 PD-1 길항제 항체), 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체), 항-PD-L2 항체, 또는 종양 세포, 바이러스 또는 세균 감염 세포, 면역 세포 또는 건강한 정상 세포, 또는 임의의 종류의 사이토카인, 케모카인 또는 호르몬에 결합하도록 설계된 임의의 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 항체이다.

[0297] 일부 구현예에서, 본원의 방법에 사용된 치료 항체는 예를 들어, CS1/SLAMF7, Trop-2, VWF, 비멘틴, VEGFR2, VEGFR-1, VEGF, VEGF-A, TYRP1 (당단백질 75), TWEAK 수용체, MUC1의 종양 특이적 글리코실화, 종양 항원 CTAA16.88, TRAIL-R2, TRAIL-R1, TNF-알파, TGF-베타, TGF 베타 2, TGF 베타 1, TFPI, 테나신 C, TEM1, TAG-72, T 세포 수용체, STEAP1, 스핑고신-1-포스페이트, SOST, SLAMF7, BCL-2, 셀렉틴 P, SDC1, 스클레로스틴, RTN4, RON, 레수스 인자, RHD, 호흡기 세포융합 바이러스, RANKL, 광견병 바이러스 당단백질, 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타, 포스파티딜세린, 인산염-나트륨 공동 수송체, PDGF-R 알파, PDCD1, PD-1, PD-L1, PCSK9, oxLDL, OX-40, NRP1, 노치 수용체 4, 노치 수용체 3, 노치 수용체 2, 노치 수용체 1, NOGO-A, NGF, 신경 세포 자살 조절 단백질분해효소 1, NCA-90 (과립구 항원), NARP-1, N-글리콜릴뉴라민산, 미오스타틴, 미엘린 결합 당단백질, 뮤신 CanAg, MUC1, MSLN, MS4A1, MIF, 메조텔린, MCP-1, LTA, LOXL2, 리포테이코산, LINGO-1, LFA-1 (CD11a), 루이스-Y 항원, L-셀렉틴 (CD62L), KIR2D, ITGB2 (CD18), ITGA2, 인터페론 알파/베타 수용체, 인터페론 수용체, 인터페론 감마 유도 단백질, 인테그린 αvβ3, 인테그린 αIIβ3, 인테그린 α7β7, 인테그린 α5β1, 인테그린 α4β7, 인테그린 α4, 인슐린 유사 성장 인자 I 수용체, 인플루엔자 A 혈구응집소, ILGF2, IL9, IL6, IL4, IL3 IRA, IL23, ILI 7A, IL-6 수용체, IL-6, IL-S, IL-4, IL-23, IL-22, IL- I , IL- I 7A, IL-I 7, IL-13, IL- I 2, IL- I, IL 20, IGHE, IgG4, IGF-I, IGF-I 수용체, IgE Fc 영역, IFN-감마, IFN-알파, ICAM-1 (CD54), 인간 TNF, 인간 산란 인자 수용체 키나제, Hsp90, HNGF, HLA-DR, HIV-1, 히스톤 복합체, HHGFR, HGF, HER3, HER2, HER2/neu, HER1, B형 간염 표면 항원, 혈구응집소, GUCY2C, GPNMB, GMCSF 수용체 알파-사슬, 글리피칸 3, GD3 강글리오사이드, GD2, 강글리오사이드 GD2, 프리즐드 수용체, 엽산 수용체 1, 엽산 가수분해효소, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, 피브린 II, 베타 사슬, FAP, 호흡기 세포융합 바이러스의 F 단백질, ERBB3, 에피시알린, EpCAM, 내독소, EGFR, EGFL7, 대장균 시가 독소 2형, 대장균 시가 독소 I형, DRS, DPP4, DLL4, 다비가트란, 거대세포바이러스 당단백질 B, CTLA-4, CSF2, CSF1R, 응집 인자 A, CLDN18.2, ch4DS, CFD, CEA- 관련 항원, CEA, CD80, CD79B, CD74, CD73, CD70, CD6, CD56, CD52, CD51, CD5, CD44 v6, CD41, CD40 리간드, CD40, CD4, CD39, CD38, CD37, CD33, CD30 (TNFRSF8), CD123, CD138, CD3 입실론, CD3, CD28, CD274, CD27, CD2S (IL-2 수용체의 사슬), CD23 (IgE 수용체), CD221, CD22, CD200, CD20, CD2, CD19, CD137, CD154, CD152, CD15, CD147 (베시긴), CD140a, CD125, CD11, CD-18, CCR5, CCR4, CCL11 (에오탁신-I), 심장 미오신, 탄산 탈수효소 9 (CA-IX), 캐니스 루푸스 파밀리아리스 IL31, CA-125, C5, C242 항원, C-X-C 케모카인 수용체 유형 4, 베타-아밀로이드, BAFF, B7-H3, B-림프종 세포, AOC3 (VAP-I), 탄저균 독소, 보호 항원, 안지오포이에틴 3, 안지오포이에틴 2, 알파-태아단백질, AGS-22M6, 선암 항원, ACVR2B 액티빈 수용체 유사 키나제 I, 5T4, 5AC, 4-IBB 또는 1-40-베타-아밀로이드에 결합하는 항체이다.

[0298] 일부 구현예에서, 본원의 방법에 사용된 치료 항체는 암 세포에 의해 발현된 (예를 들어, 암 세포의 표면 상에서 발현되는) 항원에 결합한다. 암에 의해 발현되는 예시적인 항원은 당 업계에 공지되어 있고 예를 들어, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD38, CD52, CD56, CD70, CD74, CD79b, CD123, CD138, CS1/SLAMF7, Trop-2, 5T4, BCMA, 뮤신 1, 뮤신 16, PTK7, PD-L1, STEAP1, 엔도텔린 B 수용체, 메조텔린, EGFRvIII, ENPP3, SLC44A4, GNMB, 넥틴 4, NaPi2b, LIV-1A, 구아닐릴 고리화효소 C, DLL3, EGFR, HER2, VEGF, VEGFR, 인테그린 αVβ3, 인테그린 α5β1, MET, IGF1R, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, 테나신, Le^y, EpCAM, CEA, gpA33, PSMA, TAG72, 뮤신, CAIX, EPHA3, 엽산 수용체 α, GD2, GD3, 및 NY-ESO-1/LAGE로부터의 펩티드를 포함하는 MHC/펩티드 복합체, SSX-2, MAGE 계열 단백질, MAGE-A3, gp100/pmel17, Melan-A/MART1, gp75/TRP1, 티로시나아제, TRP2, CEA, PSA, TAG-72, 미성숙 라미닌 수용체, MOK/RAGE-1, WT-1, SAP-1, BING-4, EpCAM, MUC1, PRAME, 서바이빈, BRCA1, BRCA2, CDK4, CML66, MART-2, p53, Ras, β-카테닌, TGF-βRII, HPV E6, 또는 HPV E7를 제한 없이, 포

함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩티드는 화학요법제 (예를 들어 적어도 하나의 화학요법제) 및 CD123 (IL-3 수용체 알파로도 알려짐), 예를 들어 탈라코투주맙 (CSL362 및 JNJ-56022473로도 알려짐)에 결합하는 단일클론 항체와 조합하여 투여된다.

[0299] 일부 구현예에서, 본원의 방법에 사용된 치료 항체 (예를 들어, 치료 단일클론 항체)는 NK 세포에 의해 발현되는 항원에 결합하는 항체이다. NK 세포에 의해 발현되는 예시적인 항원은 NKR-P1A (KLRB1), CD94 (NKG2A), KLRG1, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DS1, KIR2DS1, CD94 (NKG2C/E), NKG2D, CD160 (BY55), CD16 (FcɣRIIIA), NKp46 (NCR1), NKp30 (NCR3), NKp44 (NCR2), DNAM1 (CD226), CRTAM, CD27, NTB-A (SLAMF6), PSGL1, CD96 (Tactile), CD100 (SEMA4D), NKp80 (KLRF1, CLEC5C), SLAMF7 (CRACC, CS1, CD319), 및 CD244 (2B4, SLAMF4)를 제한 없이, 포함한다.

[0300] ***면역 치료제를 포함하는 병용 요법, 및 예시적인 면역 치료제***

[0301] 일부 구현예에서 본원에 제공된 암을 치료하는 방법은 개체에 유효량의 면역치료제 (예를 들어, 적어도 하나의 면역치료제, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 면역 치료제)를 즉, CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 폴리펩티드) 및 본원에 기재된 화학요법제 (예를 들어, 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 화학요법제)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0302] 일부 구현예에서, 면역치료제는 면역계를 표적으로 하고 면역계의 치료적 재지향을 촉진하는 임의의 치료제, 예를 들어 공동자극 경로의 조절제, 암 백신, 재조합적으로 변형된 면역 세포 등을 지칭한다 예시적 및 비제한적 면역치료제는 하기에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 항체이거나 이를 포함한다. 면역치료 항체의 예시적인 표적은 당 업계에 공지되어 있고 BDCA2, BDCA4, ILT7, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, Siglec-3, Siglec-7, Siglec-9, Siglec-10, Siglec-15, FGL-1, CD200, CD200R, CSF-1R, CD24, CD40, CD40L, CD163, CD206, DEC205, CD47, CD123, 아르기나제, IDO, TDO, AhR, EP2, COX-2, CCR2, CCR-7, CXCR1, CX3CR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, TGF-β RI, TGF-β RII, c-Kit, CD244, L-셀렉신/CD62L, CD11b, CD11c, CD68, 41BB, CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, CCR4, CD25, CD103, KIrg1, Nrp1, CD278, Gpr83, TIGIT, CD154, CD160, TNFR2, PVRIG, DNAM, 및 ICOS를 제한 없이, 포함한다.

[0303] 승인되었거나 후기 임상 시험 중인 면역치료제는 이필리무맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 등을 제한 없이, 포함한다. 특정 구현예에서, CD47와 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어 본원에 기재된 폴리펩티드)는 PD-L1/PD-1 경로의 억제제, 예를 들어, 항체, 소분자, 또는 PD-L1과 PD-1 사이의 상호 작용을 차단하는 폴리펩티드 (예를 들어, PD-1 또는 PD-L1에 결합함으로써)와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, PD-L1/PD-1 경로의 억제제는 안티센스 폴리뉴클레오티드이다. 일부 구현예에서, PD-L1/PD-1 경로의 억제제는 항-PD-L1 또는 항-PD-1 길항제 항체 (예를 들어, 본원의 다른 곳에서 기재된 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 항체)이다. 본원에서 입증된 바와 같이, CD47와 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어 본원에 기재된 폴리펩티드)와 PD-L1/PD-1 경로의 억제제의 병용 투여는 상승적 항종양 활성을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 백신, 종양용해성 바이러스, 입양 세포 요법, 사이토카인, 또는 소분자 면역치료제이거나 이를 포함한다. 이러한 면역치료제의 예는 당 업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 입양 세포 요법 및 치료제는 키메라 항원 수용체 T-세포 요법 (CAR-T), 종양 침윤 림프구 (TIL), TCR 조작된 T 세포, TCR 조작된 NK 세포, 및 대식세포 세포 생성물을 제한 없이 포함할 수 있다. 백신은 폴리뉴클레오티드 백신, 폴리펩티드 백신, 또는 세포 기반 (예를 들어, 종양 또는 수지상 세포 기반) 백신을 제한 없이 포함할 수 있다. 암 치료에 유용한 다양한 사이토카인이 알려져 있고 IL-2, IL-15, IL-7, IL-10, IL-12, IL21, TNFa, IFN, GM-CSF, 및 조작된 사이토카인 돌연변이를 제한 없이 포함한다. 소분자 면역치료제는 IDO/TDO 억제제, AhR 억제제, 아르기나제 억제제, A2a R 억제제, TLR 작용제, STING 작용제, 및 Rig-1 작용제를 제한 없이 포함할 수 있다.

[0304] CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어 본원에 기재된 폴리펩티드) 및 화학요법제 (예를 들어, 적어도 하나의 화학요법제)가 본원에 기재된 추가 제제(들) (예를 들어, 치료 항체, 소분자 억제제, 면역치료제 등)와 조합하여 투여되는 일부 구현예에서, 추가 제제(들)는 상이한 부류로부터 유래하고/하거나 상이한 작용 기전을 통해 항암 효과를 발휘한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어 본원에 기재된 폴리펩티드)를 화학요법제 (본원에 기재된 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않음) 및 치료 항체 (본원에 기재된 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않음, 예를

들어, 항-HER2 항체)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어 본원에 기재된 폴리펩티드)는 화학요법제 (본원에 기재된 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않음) 및 소분자 억제제 (본원에 기재된 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 조합하여 투여된다. 다른 조합도 또한 고려된다.

[0305] 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어 본원에 기재된 폴리펩티드)는 제한 없이, 예를 들어, 항 지사제, 항구토제, 진통제, 오피오이드 및 /또는 비스테로이드성 소염제를 비롯한 하나 이상의 제제와 조합하여 투여된다.

[0306] ***추가 요법 모드(들)를 포함하는 병용 요법***

[0307] 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 (예를 들어 본원에 기재된 폴리펩티드)는 적어도 하나의 화학요법 제제 및 적어도 하나의 추가 요법 모드와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 모드 요법은 방사선 요법 (예를 들어, 감마선, X-선, 및/또는 종양 세포에 대한 방사성 동위원소의 유도 전달, 마이크로파, UV 방사선, 또는 유전자 요법을 포함한다. 예를 들어 유전자 요법을 위한 치료 유전자는 안티센스 버전의 세포 증식 유도인자 (종양유전자), 세포 증식 억제제 (종양 억제인자), 또는 프로그램된 세포 사멸 유도인자 (세포사멸-유도 유전자)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 병용 요법 중 임의의 하나 이상은 수술 (예를 들어, 절제)과 함께 투여된다.

[0308] ***예시적인 치료 조합***

[0309] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제를 니볼루맙 및 레날리도마이드, 이브루티닙, 팔보시클립, 엔잘루타미드, 페메트렉세드, 닐로티닙, 아비라테론, 이마티닙, 팔보시클립, 에를로티닙, 보르테조밉, 엔잘루타미드, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 시타라빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 에토포시드, 이리노테칸, 테니포사이드, 토포테칸, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 덱사메타손으로부터 선택된 하나 또는 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)이다.

[0310] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제를 펨브롤리주맙 및 레날리도마이드, 이브루티닙, 팔보시클립, 엔잘루타미드, 페메트렉세드, 닐로티닙, 아비라테론, 이마티닙, 팔보시클립, 에를로티닙, 보르테조밉, 엔잘루타미드, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 시타라빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 에토포시드, 이리노테칸, 테니포사이드, 토포테칸, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 덱사메타손으로부터 선택된 하나 또는 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)이다.

[0311] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제를 트라스투주맙 및 레날리도마이드, 이브루티닙, 팔보시클립, 엔잘루타미드, 페메트렉세드, 닐로티닙, 아비라테론, 이마티닙, 팔보시클립, 에를로티닙, 보르테조밉, 엔잘루타미드, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 시타라빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 에토포시드, 이리노테칸, 테니포사이드, 토포테칸, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 덱사메타손으로부터 선택된 하나 또는 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)이다.

[0312] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제를 베바시주맙 및 레날리도마이드, 이브루티닙, 팔보시클립, 엔잘루타미드, 페메트렉세드, 닐로티닙, 아비라테론, 이마티닙, 팔보시클립, 에를로티닙, 보르테조밉, 엔잘루타미드, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 시타라빈, 젬시타빈,

메토트렉세이트, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 에토포시드, 이리노테칸, 테니포사이드, 토포테칸, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 덱사메타손으로부터 선택된 하나 또는 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)이다.

[0313] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제를 리툭시맙 및 레날리도마이드, 이브루티닙, 팔보시클립, 엔잘루타미드, 페메트렉세드, 닐로티닙, 아비라테론, 이마티닙, 팔보시클립, 에를로티닙, 보르테조밉, 엔잘루타미드, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 시타라빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 에토포시드, 이리노테칸, 테니포사이드, 토포테칸, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 덱사메타손으로부터 선택된 하나 또는 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)이다.

[0314] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제를 페르투주맙 및 레날리도마이드, 이브루티닙, 팔보시클립, 엔잘루타미드, 페메트렉세드, 닐로티닙, 아비라테론, 이마티닙, 팔보시클립, 에를로티닙, 보르테조밉, 엔잘루타미드, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 시타라빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 에토포시드, 이리노테칸, 테니포사이드, 토포테칸, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 덱사메타손으로부터 선택된 하나 또는 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)이다.

[0315] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제를 데노수맙 및 레날리도마이드, 이브루티닙, 팔보시클립, 엔잘루타미드, 페메트렉세드, 닐로티닙, 아비라테론, 이마티닙, 팔보시클립, 에를로티닙, 보르테조밉, 엔잘루타미드, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 시타라빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 에토포시드, 이리노테칸, 테니포사이드, 토포테칸, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 덱사메타손으로부터 선택된 하나 또는 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CD47과 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드)이다.

[0316] ***예시적인 암***

[0317] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되는 암은 유방암, 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 두경부암, 중피종, 뇌암, 뇌종양, 복부암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 인두암, 위장관암, 신경교종, 간암, 위암, 구강암, 혀암, 신경모세포종, 골육종, 난소암, 신장 암, 방광암, 요로암, 췌장암, 망막모세포종, 자궁경부암, 자궁암, 윌름종양, 다발성골수종, 피부암, 림프종, 백혈병, 혈액암, 갑상선암, 골암, 샘낭종종양, 연골육종, 췌도 세포 종양, 신경내분비 종양, 전립선암, 교모세포종, 자궁내막암종, 자궁내막암, 평활근육종, 담낭암, 간세포암, 흑색종, 또는 고형 종양이다.

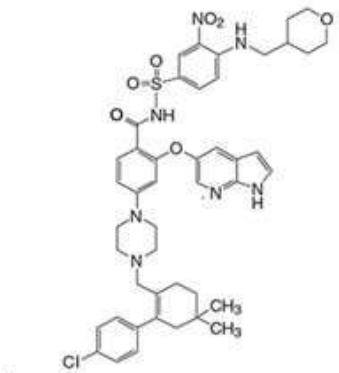
[0318] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되는 암은 혈액암이다. 일부 구현예에서, 혈액암은 예를 들어, 급성 또는 만성 골수성 백혈병 급성 또는 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수성 백혈병 (CML), 모양 세포 백혈병, 만성 골수단구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병 (JMML), 거대 과립 림프구성 (LGL) 백혈병, 형질세포종, 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), B 세포 전림프구성 백혈병 (B-PLL), T 세포 전림프구성 백혈병 (T-PLL), 다발성 골수종 (MM), 및 비호지킨 림프종 (예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 버킷 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 말초 T 세포 림프종 (PTCL), 림프형질구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 변연부 림프종 (MZL) 및 여포성 림프종 (FL)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다발성 골수종 또는 백혈병이다.

[0319] ***백혈병을 치료하는 방법***

[0320] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이 상호 작용을 차단하는 제제 및 (b) Bcl2 억제제를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 백혈병 (예를 들어, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수성 백혈병 (CML), 모양 세포 백혈병, 만성 골수단구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병 (JMML), 거대 과립 림프구성 (LGL) 백혈병, 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), B 세포 전림프구성 백혈병 (B-PLL), T 세포 전림프구성 백혈병 (T-PLL), 다발성 골수종 (MM), 및 비호지킨 림프종 (예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 버킷 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 말초 T 세포 림프종 (PTCL), 림프형질구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 변연부 림프종 (MZL) 및 여포성 림프종 (FL))을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, Bcl2 억제제는 베네토클락스 (ABT-199로도 알려짐), ABT-737, 나비토클락스 (ABT-263로도 알려짐), BCL201, 또는 AZD-0466이다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따른다. 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, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 Bcl2 억제제 (예를 들어, 베네토클락스)는 동시에, 같이(concurrently), 또는 순차적으로 투여된다.

[0321] Bcl2 억제제는 항세포사멸 계열 구성원의 표면에 있는 BH3 도킹 홈을 차지하기 위해 세포사멸 유도 Bcl2와 경쟁함으로써 세포독성 효과를 발휘하는 것으로 여겨지는 일종의 항암제이다. 하나 이상의 Bcl2계열 구성원에 결합함으로써, 이러한 억제제는 BCL-2및 다른 관련 단백질의 천연 길항제의 활성을 모방함으로써 세포사멸을 유도하고 종양 세포에서 세포사멸을 복원한다.

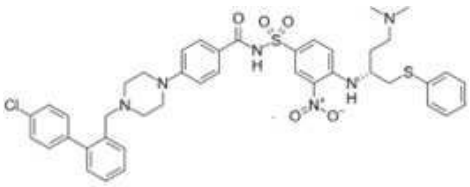
[0322] 베네토클락스 (GDC-0199, ABT-199, 및 RG7601로도 알려짐)는 본원에 기술된 방법에 사용되는 예시적인 선택적 Bcl2 억제제이다. 베네토클락스는 실험식이 $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$이고 분자량이 868.44 g/몰인 밝은 노란색에서 진한 노란색의 고체이다. 베네토클락스는 수용성이 매우 낮다. 베네토클락스는 화학적으로 4-(4-{[2-(4-클로로페닐)-4,4디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸}피페라진-1-일)-N-({3-니트로-4-[(테트라히드로-2H-피란-4일메틸)아미노]페닐}술포닐)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일옥시)벤즈아미드)로 기술되고 하기 화학 구조를 갖는다:

[0323] 

[0324] 베네토클락스의 CAS 등록 번호는 1257044-40-8이다. 베네토클락스는 경구 투여되고 상표명 Venclexta 및 Venclyxto로 판매된다. 베네토클락스 제조, 분배, 복용량 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는 지역 패키지 삽입물에서 찾을 수 있다 (분배, 복용량 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는, 예를 들어, www(dot)accessdata(dot)fda(dot)gov/drugsatfda_docs/label/2016/208573s000lbl(dot)pdf 참조; 유럽의 경우,

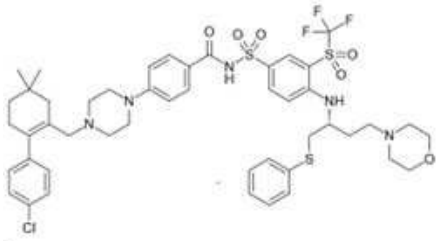
예를 들어, www(dot)ema(dot)europa(dot)eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto#product-information-section 참조). 일부 구현예에서, 베네토클락스는 지역 패키지 삽입물에서 권장되는 용량 및 빈도에 따라 투여된다.

[0325] ABT-737은 본원에 기재된 방법에 사용되는 또 다른 예시적인 선택적 Bcl2 억제제이다. Bcl2 및 Bcl-xL을 모두 억제하는, ABT-737은 실험식 $C_{42}H_{45}ClN_6O_5S_2$ 및 813.43 g/몰의 분자량을 갖는다. ABT-737의 CAS 등록 번호는 852-808-04-9이다. ABT-737은 화학적으로 4-{4-[(4'-클로로-2-비페닐릴)메틸]-1-피페라지닐}-N-[(4-{[(2R)-4-(디메틸아미노)-1-(페닐설파닐)-2-부타닐]아미노}-3-니트로페닐)술포닐] 벤즈아미드로 기술되고 하기 화학 구조를 갖는다:



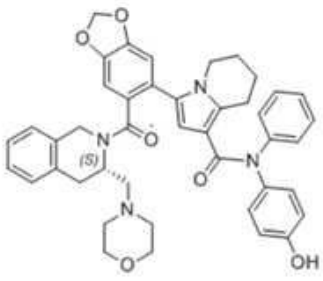
[0326]

[0327] 본원에 기술된 방법에 사용되는 또 다른 예시적인 선택적 Bcl2 억제제는 나비토클락스 (ABT-263으로도 알려짐)이다. Bcl2, Bcl-xL, 및 Bcl-w 모두를 억제하는, 나비토클락스는 실험식 $C_{47}H_{55}ClF_3N_5O_6S_3$ 및 974.6 g/몰의 분자량을 갖는다. 나비토클락스의 CAS 등록 번호는 923564-51-6이다. ABT-737은 4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥센-1-일]메틸]피페라진-1-일]-*N*-[4-[[(2*R*)-4-모르폴린-4-일-1-페닐설파닐부탄-2-일]아미노]-3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]술포닐벤즈아미드로 기술되고 하기 제공된 화학 구조를 갖는다. 나비토클락스에 관한 추가 세부사항은 예를 들어, Tse *et al.* (2008) *Cancer Res.* 68(9): 3421-3429에서 제공된다.



[0328]

[0329] 본원에 기술된 방법에 사용된 또 다른 예시적인 선택적 Bcl2 억제제는 S55746 (BCL201 및 Servier-1로도 알려짐)이다. S55746은 BCL-2의 소수성 홈을 차지한다. 이의 선택성 프로파일은 MCL-1, BFL-1에 대한 유의한 결합을 보여주지 않고 S55746은 BCL-2의 소수성 홈을 차지한다. 이의 선택성 프로파일은 MCL-1, BFL-1 (BCL2A1/A1)에 대한 유의한 결합을 보여주지 않고 BCL-XL에 대한 낮은 친화도를 입증한다. S55746은 혈소판과 같은 BCL-XL-의존성 세포에 대한 세포독성 활성이 없다 (예를 들어, Casara *et al.* (2008) Oncotarget. 9(28): 29975-20088). S55746은 실험식 $C_{43}H_{42}N_4O_6$ 및 710.82 g/몰의 분자량을 갖는다. S55746의 CAS 등록 번호는 1448584-12-0이다. S55746은 화학적으로 (S)-N-(4-히드록시페닐)-3-(6-(3-(모르폴리노메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-페닐-5,6,7,8-테트라히드로인돌리진-1-카르복사미드로 기술되고 하기 화학 구조를 갖는다:



[0330]

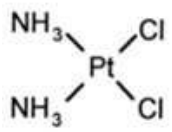
[0331] ***고형 종양을 치료하는 방법***

[0332] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호작용을 차단하는 제제 및 (b) 백금 기반 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 결장암 (예를 들어, 결장 암종), 폐

암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종이다. 일부 구현예에서, 백금 기반 화학요법제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 및/또는 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금 기반 화학요법제는 시스플라틴이다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 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 인덱스에 따르는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 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, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 백금 기반 화학요법제 (예를 들어, 시스플라틴)는 동시에, 함께, 또는 순차적으로 투여된다.

[0333] 백금 제제 (예를 들어 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 및 사트라플라틴)은 단일부가물, 가닥간 가교, 가닥내 가교 또는 DNA 단백질 가교로서 DNA의 가교를 일으키는 널리 사용되는 항종양 약물이다. 백금 제제는 일반적으로 구아닌의 인접한 N-7 위치에 작용하여 1, 2 가닥 내 가교를 형성한다 (*Poklar et al. (1996). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93 (15): 7606-11; Rudd et al. (1995). Cancer Chemother. Pharmacol. 35 (4): 323-6).* 생성된 가교는 암 세포에서 DNA 복구 및/또는 DNA 합성을 억제한다.

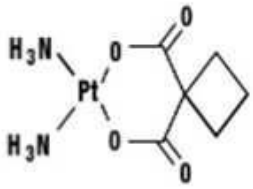
[0334] 시스플라틴은 본원에 기재된 방법에 사용되는 예시적인 백금 배위 화합물이다. 시스플라틴의 화학명은 디클로로백금 디암모네이트이고, 시스플라틴은 다음 구조식을 갖는다:



[0335]

[0336] 시스플라틴은 분자식이 $Pt(NH_3)_2Cl_2$이고 분자량이 300.046 인 무기 및 수용성 백금 착물이다. 가수분해를 거친 후, DNA와 반응하여 가닥내 및 가닥간 가교를 생성한다. 이러한 가교는 DNA의 복제 및 전사를 손상시키는 것으로 보인다. 시스플라틴의 세포독성은 세포 주기의 G2단계에서 세포 정지와 상관관계가 있다. CAS 등록 번호 15663-27-1로 지정된 시스플라틴은 PLATINOL®, PLATINOL®-AQ, CDDP, CISPLAN, CISPLAT, PLATIKEM, PLATIONCO, PRACTICIS, PLATICIS, BLASTOLEM, CISMAX, CISPLAN, CISPLATINUM, CISTEEN, DUPLAT, KEMOPLAT, ONCOPLATIN-AQ, PLATINEX, PLATIN, TEVAPLATIN, 및 기타로 시판된다. 시스플라틴 제조, 분배, 복용량 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는 지역 패키지 삽입물에서 찾을 수 있다 (미국의 경우, 예를 들어, www(dot)accessdata(dot)fda(dot)gov/drugsatfda_docs/label/2011/018057s080lbl(dot)pdf 및 www(dot)accessdata(dot)fda(dot)gov/drugsatfda_docs/label/2015/018057s083lbl(dot)pdf 참조). 일부 구현예에서, 시스플라틴은 지역 패키지 삽입물에서 권장되는 용량 및 빈도에 따라 투여된다.

[0337] 카르보플라틴은 본원에 기재된 방법에 사용되는 또 다른 예시적인 백금 배위 화합물이다. 카보플라틴의 화학명은 백금, 디암민 [1,1시클로부탄-디카르복실라토 (2-)-0,0]-,(SP-4-2)이고, 카르보플라틴은 다음 구조식을 갖는다:



[0338]

[0339] 카르보플라틴은 분자식이 $C_6H_{12}N_2O_4Pt$이고 분자량이 373.26인 수용성 백금 착물이다. 카르보플라틴은 CAS 등록 번호 41575-94-4로 지정되었고, 이의 작용 기전은 시스플라틴의 것과 유사하다. 카르보플라틴은 전형적으로 시스플라틴보다 더 일반적으로 처방된다. 카르보플라틴은 PARAPLATIN®, BLASTOCARB®, BLASTOPLATIN®, CARBOKEM®, CARBOMAX®, PARAPLATIN®, CARBOPA®, KARPLAT®, 및 기타로 시판된다. 카르보플라틴 제조, 분배, 복용량 및 투여 일정에 대한 완전한 정보는 지역 패키지 삽입물에서 찾을 수 있다 (미국의 경우, 예를 들어, www(dot)accessdata(dot)fda(dot)gov/drugsatfda_docs/label/2010/020452s005lbl(dot)pdf 및 www(dot)accessdata.fda(dot)gov/drugsatfda_docs/label/2012/077139Orig1s016lbl(dot)pdf 참조). 일부 구현예에서, 카르보플라틴은 지역 패키지 삽입물에서 권장되는 용량 및 빈도에 따라 투여된다.

[0340] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호작용을 차단하는 제제, (b) 항-HER 2 항체, 및 (c) 항-PDL1 항체를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서 항-HER2 항체는 트라스투주맙 (CAS 등록 번호 180288-69-1)이다. 일부 구현예에서 항-PDL1 항체는 아테졸리주맙 (CAS 등록 번호 1380723-44-3), 아벨루맙 (CAS 등록 번호 1537032-82-8), 또는 더발루맙 (CAS 등록 번호 1428935-60-7)이다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따르고; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따른다. 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, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드), 항-HER2 항체, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체)는 동시에, 함께, 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 결장암, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 위식도 접합부 암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종이다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 $HER2^+$ 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 결장암 (예를 들어, $HER2^+$ 결장암)이다.

[0341] ***위 또는 위식도 접합부 (GEJ)암을 치료하는 방법***

[0342] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호작용을 차단하는 제제, (b) 항-HER 2 항체, (c) 항-VEGFR2 항체, 및 (d) 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-HER2 항체는 트라스투주맙 (CAS 등록 번호 180288-69-1)이다. 일부 구현예에서 항-VEGFR2 항체는 라무시루맙 (CAS 등록 번호 947687-13-0)이다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 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 인덱스에 따르는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 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, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드), 항-HER2 항체, 항-VEGFR2 항체, 및 파클리탁셀은 동시에, 함께, 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)는 1주에 1회 10 mg/kg 또는 주 1회 15 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 치료를 받는 개체는 위 또는 GEJ 선암종을 갖는다. 일부 구현예에서, 치료를 받는 개체는 $HER2^+$ 위암 또는 $HER2^+$ GEJ 암 (예를 들어, HER2-과발현 위 또는 GEJ 암)을 갖는다. 일부 구현예에서, $HER2^+$ 위암 또는 $HER2^+$ GEJ 암은 진행성 및/또는 전이성이다. 일부 구현예에서, 치료를 받는 개체는 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙)를 포함하는 이전 치료(들) 동안 또는 이후에 진행된 위암 또는 GEJ 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 치료를 받는 개체는 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙) 및 플루오로피리미딘을 포함하는 이전 치료(들) 동안 또는 이후에 진행된 위암 또는 GEJ 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 치료를 받는 개체는 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙) 및 백금 기반 화학요법제를 포함하는 이전 치료(들) 동안 또는 이후에 진행된 위암 또는 GEJ 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 치료를 받는 개체는 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙) 및/또는 플루오로피리미딘, 및/또는 백금 기반 화학요법제를 포함하는 이전 치료(들) 동안 또는 이후에 진행된 위암 또는 GEJ 암 (예를 들어, $HER2^+$ 위암 또는 GEJ 암)을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-HER2 항체, 항-HER2 항체 및 플루오로피리미딘, 또는 항-HER2 항체 및 백금 기반 화학요법을 사용한 이전 요법에 실패하였다 (예를 들어, 후에 재발했거나 이에 반응하지 않았다). 일부 구현예에서, 플루오로피리미딘은 플루오로우라실 (5-플루오로우라실로도 알려짐)이었다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드, 항-HER2 항체, 항-VEGFR2 항체, 및 파클리탁셀 사용한 치료는 부작용을 초래하지 않는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드, 항-HER2 항체, 항-VEGFR2 항체, 및 파클리탁셀을 사용한 치료는 낮은 등급의 부작용만을 초래한다.

[0343] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호작용을 차단하는 제제, (b) 항-PD-1 항체 (예를 들어, 항-PD-1 길항제 항체), (c) 항-HER2 항체, (d) 5-플루오로우라실 및 (e) 백금 기반 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제, (b) 항-PD-1 항체 (예를 들어, 항-PD-1 길항제 항체), (c) 항-HER2 항체, (d) 카페시타빈, 및 (e) 백금 기반 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙 (CAS 등록 번호 1374853-91-4)이다. 일부 구현예에서 항-HER2 항체는 트라스투주맙 (CAS 등록 번호 180288-69-1)이다. 일부 구현예에서, 백금 기반 화학요법제는 시스플라틴이다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 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 인덱스에 따르는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 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, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드), 항-PD-1 항체, 항-HER2 항체, 5-플루오로우라실, 및 백금 기반 화학요법제는 동시에, 함께, 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드), 항-PD-1 항체, 항-HER2 항체, 카페시타빈, 및 백금 기반 화학요법제는 동시에, 함께, 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 치료를 받는 개체는 HER2-과발현 위암 또는 HER2-과발현 GEJ 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 위암 또는 GEJ 암은 진행성 및/또는 전이성이다. 일부 구현예에서, 개체는 위암 또는 GEJ 암에 대한 사전 치료를 받지 않았다.

[0344] **두경부암을 치료하는 방법**

[0345] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호작용을 차단하는 제제, (b) PD-1 억제제, (c) 항대사물질, 및 (d) 백금 기반 제제를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 두경부암 (예를 들어, 두경부암 편평 세포 암종 또는 HNSCC)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 소분자 억제제, 안티센스 뉴클레오티드, 또는 펩티드이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 또는 BMS-936559이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙 (CAS 등록 번호 1374853-91-4)이다. 일부 구현예에서, 항대사물질은 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 카페시타빈, 시타라빈, 플록슈리딘, 플루다라빈, 젬시타빈, 히드록시카르바미드, 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 포토트렉세이트이다. 일부 구현예에서, 항대사물질은 5-플루오로우라실이다. 일부 구현예에서, 백금 기반 화학요법제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금 기반 화학요법제는 시스플라틴 또는 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하되, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 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 인덱스에 따르는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 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, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드), PD-1 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체, 예를 들어, 펨브롤리주맙), 항대사물질 (예를 들어, 5-플루오로우라실) 및 백금 기반 화학요법제 (예를 들어, 시스플라틴 또는 카르보플라틴)는 동시에, 함께, 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어 융합 폴리펩티드)는 1주에 1회 10 mg/kg 또는 주 1회 15 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 치료를 받는 개체는 HNSCC를 갖는다. 일부 구현예에서, HNSCC는 진행성 및/또는 전이성 HNSCC이다. 일부 구현예에서, HNSCC는 절제불가능 및/또는 재발성이다. 일부 구현예에서, 개체는 두경부암 (예를 들어, HNSCC)에 대한 사전 치료를 받지 않았다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드, PD-1 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙), 항대사물질 (예를 들어, 5-플루오로우라실), 및 백금 기반 화학요법제 (예를 들어, 시스플라틴 또는 카르보플라틴)를 사용한 치료는 부작용을 초래하지 않는다. 일부 구현예에서 폴리펩티드, PD-1 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙), 항대사물질 (예를 들어, 5-플루오로우라실), 및 백금 기반 화학요법제 (예를 들어, 시스플라틴 또는 카르보플라틴)를 사용한 치료는 낮은 등급의 부작용만을 초래한다.

[0346] ***항-TROP2 항체를 포함하는 병용 암 치료법***

[0347] 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호작용을 차단하는 제제 및 (b) 항-TROP2 항체를 투여하는 것을 포함하는 개체 (예를 들어, 인간 개체)에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-TROP2 항체는 RS7이고, 이는 미국 특허 번호 10,179,171에 기술되어 있고, 그 내용 전체가 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, 항-TROP2 항체는 약물에 접합된다 (즉, 항체-약물 접합체 또는 "ADC"). 일부 구현예에서, 항-TROP2 ADC는 사시투주맙 고비테칸 (hRS7-SN38 또는 IMMU-132로도 알려짐)이고, 이는 US 2017/0281791에 기재되어 있고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따르고; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따른다. 일부 구현예에서, 개체에 투여되는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 136 또는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함

한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 동종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드), 및 항-TROP2 항체는 동시에, 함께, 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 암은 고형 종양, 위암, 비인두암, 담낭암, 자궁경부암, 림프절외 NK/T 세포 림프종, 폐암, 후두 편평세포암, 결장암, 간문부담도암, 췌장암, 구강의 편평 세포 암종, 자궁내막양 자궁내막암, 또는 난소 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 TROP2의 과발현을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 암은 TROP2의 과발현을 특징으로 하지 않는다.

[0348] ***표적 세포의 식균 작용을 증가시키는 방법***

[0349] 일부 구현예에서, 표적 세포를 (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이 상호 작용을 차단하는 제제 및 (b) 항-TROP2 항체와 접촉시키는 것을 포함하는 표적 세포 (예를 들어, 암 세포)의 식균 작용을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-TROP2 항체는 RS7이고, 이는 미국 특허 번호 10,179,171에 기재되어 있고, 그 내용은 그 전체가 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, 항-TROP2 항체는 약물에 접합된다 (즉, 항체-약물 접합체 또는 "ADC"). 일부 구현예에서, 항-TROP2 ADC는 사시투주맙 고비테칸 (hRS7-SN38 또는 IMMU-132로도 알려짐)이고, 이는 US 2017/0281791에 기재되어 있고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따르고; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A, 및 delG236 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따른다. 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, 표적 세포는 암 세포이다. 일부 구현예에서, 암 세포는 고형 종양 세포, 위암 세포, 비인두암 세포, 담낭암 세포, 자궁경부암 세포, 림프절외 NK/T 세포 림프종 세포, 폐암 세포, 후두편평 세포암 세포, 결장암 세포, 간문부담도암 세포, 췌장암 세포, 구강의 편평 세포 암종 세포, 자궁내막성 자궁내막 암종 세포, 또는 난소 암종 세포이다.

[0350] 일부 구현예에서, (a) CD47 (예를 들어, hCD47)과 SIRPα (예를 들어, hSIRPα) 사이의 상호 작용을 차단하는 제제 및 (b) 식균 작용을 향상시킬 수 있는 제2 제제와 접촉시키는 것을 포함하는 표적 세포의 식균 작용을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, CD47와 SIRPα 사이의 상호 작용을 차단하는 제제는 SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)는 서열 번호 81 또는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 SIRPα D1 도메인 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따르고; (ii) A330S, P331S, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; (iii) S228P, E233P, F234V, L235A 및 delG236 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; 또는 (iv) S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이고, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스에 따른다. 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, 제2 제제는 예를 들어, "나를 먹지 마" 신호를 차단함으로써 식균 작용을 향상시킨다. 예시적인 제제는 예를 들어, 항-LILRB2 항체, 항-LILRB1 항체, 항-SIGLEC-10 항체, 항-CD24 항체, 항-SIRPα 항체, 항-PD1 항체 (예를 들어, 항 PD1 길항제 항체), 및 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 제2 제제는 예를 들어, "나를 먹어" 신호를 향상시킴으로써 식균 작용을 향상시킨다. 예시적인 제제는 예를 들어, BTK 활성화제, TLR 작용제, Mac-1와 SLAMF7 사이 상호 작용을 촉진하는 제제, 및 칼레티쿨린과 LRP1사이의 상호 작용을 촉진하는 작용제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 식균 작용을 향상시키는 추가의 예시적인 제제는 예를 들어, 포도좀 접착을 조정하는 제제, 라민 A의 발현 수준을 조정하는 제제, SHP-1 포스파타제 활성의 활성화제, 및 미오신 IIa 어셈블리의 활성화제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서,

방법은 표적 세포를 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 (b) 및 항-LILBR2 항체, 항-CD24 항체, 또는 항-SIGLEC-10 항체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 표적 세포를 (a) 융합 폴리펩티드 및 (b) BTK 활성화제와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 표적 세포를 (a) 융합 폴리펩티드 및 (b) TLR 작용제와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0351] 일부 구현예에서, 방법은 표적 세포를 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 (b) 식세포 작용을 향상시킬 수 있는 2종 이상의 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 2종 이상의 제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않음)와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 표적 세포를 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드), (b) 및 항-LILBR2 항체, 항-CD24 항체, 또는 항-SIGLEC-10 항체, 및 (c) 항-PD1 항체 (예를 들어, 항-PD-1 길항제 항체) 또는 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 항-PD-L1 길항제 항체)와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 표적 세포를 (a) 융합 폴리펩티드, (b) 항-LILBR2 항체, 및 (c) 항-PD1 항체 (예를 들어, 항-PD-1 길항제 항체)와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 표적 세포를 (a) 융합 폴리펩티드, (b) 항-LILBR2 항체, 및 (c) 항-PD-L1 항체 (예를 들어 항-PD-L1 길항제 항체)와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0352] 일부 구현예에서, 접촉은 시험관 내에서 수행된다. 일부 구현예에서, 접촉은 생체 내에서 수행된다. 일부 구현예에서, 표적 세포는 암세포이다. 일부 구현예에서, 표적 세포를 (a) SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드 및 (b) 식균 작용을 향상시킬 수 있는 하나 이상의 제제와 접촉시키는 것은 표적 세포를 식균 작용을 향상시킬 수 있는 하나 이상의 제제와 접촉시키는 것과 비교하여 (즉, SIRPα D1 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 SIRPα D1 도메인 변이체) 및 Fc 도메인 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 Fc 도메인 변이체)를 포함하는 폴리펩티드의 부재 시) 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 99% 초과 중 어느 하나로 표적 세포의 식균 작용을 증가시킨다.

[0353] **키트 및 제조품**

[0354] 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 및 서열 번호 85. 일부 구현예에서, Fc 도메인 변이체는 (i) L234A, L235A, G237A, 및 N297A 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역, 여기서 넘버링은 카밧의 EU 인덱스를 따르고; (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 인간 IgG4 Fc 영역이다. 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, 키트 또는 제조품은 본원에 제공된 치료법에 따라 사용하기 위한 것이다.

[0355] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 BCL2 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, BCL2 억제제는 베네토클락스이다. 일부 구현예에서, 키트는 개체 (예를 들어 인간 개체)에서 암 (예를 들어, 급성 또는 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수성 백혈병 (CML), 모양 세포 백혈병, 만성 골수단구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병 (JMML), 거대 과립 림프구성 (LGL) 백혈병, 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN), B 세포 전림프구성 백혈병 (B-PLL), T 세포 전림프구성 백혈병 (T-PLL), 다발성 골수종 (MM), 및 비호지킨 림프종 (예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 버킷 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 말초 T 세포 림프종 (PTCL), 림프형질구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 변연부 림프종 (MZL) 및 여포성 림프종 (FL)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 백혈병)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 BCL2 억제제 (예를 들어, 베네토클락스)와 조합하여 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 설명서가 있는 패키지 삽입물 또는 표지를 포함한다.

[0356] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 백금 기반 화학요법제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 백금 기반 화학요법제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 키트는 개체 (예를 들어 인간 개체)에서 고형 종양 (예를 들어, 결장암, 결장 암종, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 백금 기반 화학요법제 (예를 들어, 시스플라틴)와 조합하여 폴리퀩티드 (예를 들어, 융합 폴리퀩티드)를 사용하기 위한 설명서가 있는 패키지 삽입물 또는 표지를 포함한다.

[0357] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙), 및 PD-L1 억제제 (예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 더발루맙과 같은 항-PD-L1 항체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 개체 (예를 들어 인간 개체)에서 암 (예를 들어, 고형 종양)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙), PD-L1 억제제 (예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 더발루맙)와 조합하여 폴리퀩티드 (예를 들어, 융합 폴리퀩티드)를 사용하기 위한 설명서가 있는 패키지 삽입물 또는 표지를 포함한다. 일부 구현예에서, 암 (예를 들어, 고형 종양)은 결장암, 폐암, 두경부암, 식도암, 유방암, 방광암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 자궁내막암, 간암, 위암, 위식도 접합부 암, 뇌종양, 중피종, 또는 신경모세포종이다. 일부 구현예에서, 암 (예를 들어, 고형 종양)은 $HER2^+$ 암이다. 일부 구현예에서, 암은 결장암 (예를 들어, $HER2^+$ 결장암)이다.

[0358] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙), 항-VEGFR2 항체 (예를 들어, 라무시루맙), 및 파클리탁셀을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 따라 개체 (예를 들어 인간 개체)에서 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하거나 진행을 지연시키기 위해 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙), 항-VEGFR2 항체 (예를 들어, 라무시루맙), 및 파클리탁셀과 조합하여 폴리퀩티드 (예를 들어, 융합 폴리퀩티드)를 사용하기 위한 설명서가 있는 패키지 삽입물 또는 표지를 포함한다.

[0359] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙), PD-1 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙과 같은 항-PD-1 항체), 5-플루오로우라실, 및 백금 기반 제제 (예를 들어, 시스플라틴 또는 카르보플라틴)를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 개체 (예를 들어 인간 개체)에서 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하거나 진행을 지연시키기 위해 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙), PD-1 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙), 5-플루오로우라실, 및 백금 기반 제제 (예를 들어, 시스플라틴 또는 카르보플라틴)와 조합하여 폴리퀩티드 (예를 들어, 융합 폴리퀩티드)를 사용하기 위한 설명서가 있는 패키지 삽입물 또는 표지를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙), PD-1 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙과 같은 항-PD-1 항체), 카페시타빈, 및 백금 기반 제제 (예를 들어, 시스플라틴 또는 카르보플라틴)를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 개체 (예를 들어 인간 개체)에서 위암 또는 위식도 접합부 (GEJ) 암을 치료하거나 진행을 지연시키기 위해 항-HER2 항체 (예를 들어, 트라스투주맙), PD-1 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙), 카페시타빈, 및 백금 기반 제제 (예를 들어, 시스플라틴 또는 카르보플라틴)와 조합하여 폴리퀩티드 (예를 들어, 융합 폴리퀩티드)를 사용하기 위한 설명서가 있는 패키지 삽입물 또는 표지를 포함한다.

[0360] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 PD-1 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 또는 BMS936559와 같은 항-PD-1 항체), 항대사물질 (예를 들어, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 카페시타빈, 시타라빈, 플록슈리딘, 플루다라빈, 젬시타빈, 히드록시카바마이드, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 포토트렉세이트) 및 백금 기반 제제 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 예를 들어, 본원에 제공된 방법에 따라 개체 (예를 들어 인간 개체)에서 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종)을 치료하거나 진행을 지연시키기 위해 PD-1 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 또는 BMS936559), 항대사물질 (예를 들어, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토푸린, 카페시타빈, 시타라빈, 플록슈리딘, 플루다라빈, 젬시타빈, 히드록시카바마이드, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 포토트렉세이트), 및 백금 기반 제제 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴)와 조합하여 폴리퀩티드 (예를 들어, 융합 폴리퀩티드)를 사용하기 위한 설명서가 있는 패키지 삽입물 또는 표지를 포함한다.

[0361] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 치료적 항-TROP2 항체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TROP2 항

체는 RS7 (예를 들어, 미국 특허 번호 10,179,171 참조) 또는 사시투주맙 고비테칸이다. 일부 구현예에서, 키트는 개체 (예를 들어 인간 개체)에서 TROP2^{+} 암 (예를 들어, 고형 종양, 위암, 비인두암, 담낭암, 자궁경부암, 림프절외 NK/T 세포 림프종, 폐암, 후두 편평세포암, 결장암, 간문부담도암, 췌장암, 구강의 편평 세포 암종, 자궁내막양 자국내막 암종, 또는 난소 암종)을 치료하거나 진행을 지연시키기 위해 항-TROP2 항체 (예를 들어, 시스플라틴)와 조합하여 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드)를 사용하기 위한 설명서가 있는 패키지 삽입물 또는 표지를 포함한다.

[0362] 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 하나 이상의 추가의 항암제 (예를 들어, 상기 구현예에서 약술된 바와 같음)가 키트에 함께 제공된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 (예를 들어, 융합 폴리펩티드) 및 하나 이상의 추가 항암제는 동일한 용기 또는 별도의 용기에 제공된다. 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 백 및 주사기를 포함한다. 용기는 유리, 플라스틱 (예를 들어 폴리염화비닐 또는 폴리올레핀), 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, 항종양제, 치료 항체 등)을 추가로 포함한다. 하나 이상의 제제에 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 백 및 주사기를 포함한다.

[0363] 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.

[0364] **실시예**

[0365] 본 개시내용은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전하게 이해될 것이다. 그러나, 실시예는 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본원에 기술된 실시예 및 구현예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 이에 비추어 다양한 수정 또는 변경이 당업자에게 제안될 것이며 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0366] ***실시예 1A: 급성 백혈병 모델에서 베네토클락스와 조합된 약물 A의 항-종양 활성.***

[0367] 이 실시예에서, 베네토클락스와 조합된 약물 A, 즉, SIRPα d1 도메인 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 예시적인 폴리펩티드의 항-종양 활성을 RS4;11 이종이식 모델에서 평가하였다.

[0368] *재료 및 방법*

[0369] *RS4;11 이종이식 모델*

[0370] RS4;11 세포 (*Stong* et al. (1985) *Blood.* 65(1): 21-31)에 기술됨)를 1:1 메트리겔 (Corning) 및 RPMI 1640 비율을 사용하여 마우스당 5 x 10^{6} 세포 농도로 NOD-SCID 암컷 마우스의 오른쪽 옆구리에 주사하였다. 모든 종양의 평균 크기가 190mm^{3}에 도달할 때까지 종양을 모니터링하였다. 마우스를 PBS 대조군, 베네토클락스 (Selleckchem), 약물 A, 및 베네토클락스/약물 A 조합 코호트로 무작위 분류하였고, 코호트당 10마리의 마우스를 사용하였다. 베네토클락스에 대한 제형은 DMSO :에탄올: 크레모포르 EL : 물 중 덱스트로스 5% (D5W)의 비율이 부피 기준으로 2.5 : 5 : 10 : 20 : 67.5였다. 베네토클락스로 처리된 마우스에 3일 간격으로 총 2회 경구 위관영양법으로 베네토클락스 250μg을 투여하였다. 약물 A로 처리된 마우스에 3-4일 간격으로 총 4회 IP로 10 mg/kg으로 투여하였다. 베네토클락스/약물 A 처리된 마우스에 베네토클락스 250㎍을 총 3일 간격으로 총 2회 경구 위관영양법으로 투여하고, 약물 A는 베네토클락스 투여 1일 후 10mg/kg으로 총 4회, 3-4일 간격으로 투여하였다. 종양을 캘리퍼스로 2차원으로 측정하였고, 종양 부피는 길이 x 너비 x 너비 x 0.5로 계산되었으며, 여기서 길이는 두 측정값 중 더 큰 값이었다.

[0371] *결과*

[0372] 단일 제제 베네토클락스는 종양 성장을 억제한 반면 (**도 1a** 참조), 단일 제제 약물 A는 종양 성장에 뚜렷한 효과를 나타내지 않았다. 베네토클락스 및 약물 A의 조합은 베네토클락스 단독보다 더 큰 정도로 종양 성장을 억제하였다 (**도 1a** 참조). 41일차에 베네토클락스만 처리한 마우스 10마리 중 1마리는 종양이 없는 ("TF") 반면,

베네토클락스/약물 A 조합으로 처리된 마우스 10마리 중 6마리는 TF였다 (**도 1a**).

[0373] 그런 다음 베네토클락스로 처리된 마우스 (n =10)를 두 그룹으로 나누고 (n = 5/그룹) **(a)** 45일차에 단일 제제 베네토클락스로 재처리하거나, **(b)** 약물 A (46일째에 투여됨)와 조합된 베네토클락스 (45일차에 투여됨)로 처리하였다. 도 1b에 나타낸 바와 같이, 이전에 베네토클락스를 투여받은 마우스에서, 약물 A와 조합된 베네토클락스를 사용한 치료는 베네토클락스 단독으로 재치료하는 것보다 더 큰 정도로 종양 성장을 억제하였다. 베네토클락스로 재처리된 마우스의 65일차 평균 종양 부피는 약 1685mm^3인 반면, 조합으로 치료된 마우스의 65일차 평균 종양 부피는 약 970 mm^3였다. 단일 제제 베네토클락스로 치료했을 때 종양 퇴행을 입증한 마우스는 45일차에 단일 제제 베네토클락스를 투여받았다. 특히, 이 마우스에서 종양 재성장이 관찰되었다.

[0374] ***실시예 1B: 시험관 내 모델에서 대식세포에 의한 식균 작용에 대한 베네토클락스와 조합된 약물 A의 효과***

[0375] 이 실시예에서, 대식세포에 의한 HL60 및 OCIAML3 인간 급성 골수성 백혈병 세포의 식균 작용에 대한 약물 A 단독, 베네토클락스 단독, 및 베네토클락스와 조합된 약물 A의 효과가 시험관 내 분석에서 평가되었다.

[0376] *재료 및 방법*

[0377] *식균 작용을 위한 인간 단핵구 유래 대식세포의 유도 및 배양*

[0378] $CD14^+$ 단핵구는 제조업체의 프로토콜에 따라 고전 단핵구 분리 키트, 인간 (Miltenyi Biotec) 및 LS 컬럼 (Miltenyi Biotec)을 사용하여 음성 선택에 의해 정제되었다. $CD14^+$ 단핵구를 50ng/mL M-CSF (Miltenyi Biotec), 10% 인간 FBS 혈청 (Thermo Fisher Scientific), 1% 페니실린/스트렙토마이신, 및 1% GlutaMAX가 보충된, RPMI 완전 배지로 구성된 25 mL 배지에 접시당 600만 세포로 150 mm 조직 배양 접시 (Corning)에 접종하였다. 세포를 7 내지 11일 동안 배양하였다.

[0379] *시험관 내 식균 작용 분석*

[0380] HL60 및 OCI-AML3 세포를 PBS에서 한 번 세척하고 제조사의 지침에 따라 300 nM CFSE (카르복시플루오레세인 숙신이미딜 에스테르)가 포함된 현탁액에서 Celltrace CFSE 세포 증식 키트 (Thermo Fisher Scientific)로 표지하고 RPMI 완전 배지에 재현탁하였다. 표적 세포를 RPMI 완전 배지에서 39 nM 내지 2.5 μM의 베네토클락스의 2배 연속 희석액과 함께 밤새 배양하였다. 대식세포와 함께 배양하기 전에, 세포를 RPMI에 재현탁시켰다. PBS로 한 번 세척하고 TrypLE Select에서 37℃에서 20분 동안 배양하여 대식세포를 배양 플레이트에서 분리하였다. 세포를 세포 스크레이퍼 (Corning)로 제거하고, PBS로 세척하고 RPMI에 재현탁시켰다.

[0381] 48시간 동안 베네토클락스로 처리된 CFSE-표지된 표적 세포를 회전시키고 웰당 100,000개 세포로 초저 부착 U-바닥 96웰 플레이트 (Corning)에 첨가하였다. 그런 다음 약물 A를 첨가하였다. 플레이트를 5% 이산화탄소가 포함된 가습 배양기에서 37℃에서 30분 동안 배양한 다음, 50,000개의 대식세포를 추가하였다. 플레이트를 5% 이산화탄소가 포함된 가습 배양기에서 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. 세포를 400 x g에서 5분 동안 원심분리하여 펠렛화하고 PBS에 1:4000으로 희석한 고정 가능한 생존력 염료 eFluor 780 (ebioscience)에서 4℃에서 30분 동안 염색하였다. 세포를 FACS 완충액 (0.5% BSA가 있는 PBS)으로 세척하고 인간 FcR 차단 시약 (Miltenyi Biotec), BV421 항-CD33 (Biolegend), APC 항-CD14 (Biolegend) 및 PE-시아닌7 항-CD11b (Invitrogen)을 함유하는 FACS 완충액에서 4℃에서 45분 동안 염색하였다. 세포를 FACS 완충액에서 2회 세척하고 PBS에 희석된 0.5% 파라포름알데히드에서 4℃에서 밤새 고정시켰다. 세포를 FACS Canto II (BD Biosciences)에서 분석한 후, Flowjo 10.6.1 (Becton Dickinson & Company)을 사용하여 데이터를 분석하였다. 죽은 세포를 e780-음성 집단에 대한 게이팅에 의해 제외하였다. 대식세포는 계통 마커 CD33, CD11b 및 CD14에 대해 세포 양성인 것으로 확인되었다. 이 집단 중, 종양 세포를 포식한 대식세포는 CFSE에 대해 양성인 세포로 확인되었다.

[0382] *결과*

[0383] 간단하게 HL60세포 및 OCI-AML3세포 (즉, "표적 세포")를 CFSE (카르복시플루오레세인 숙신이미딜 에스테르)로 표지하고 48시간 동안 베네토클락스로 처리하였다. 그런 다음 표적 세포를 회전시키고 웰당 100,000개 세포로 96웰 플레이트의 웰에 첨가하였다. 그런 다음, 약물 A를 첨가하였다. 미처리 대조군 표적 세포, 뿐만 아니라 베네토클락스 또는 약물 A만을 처리한 대조군 표적 세포를 병행하여 제조하였다. 대식세포를 웰에 첨가하고 플레이트를 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. 대식세포를 펠렛화하고, 염색하고, 유세포 분석을 통해 분석하였다. 죽은 세포를 e780-음성 집단에 대한 게이팅에 의해 제외하였다. 대식세포는 계통 마커 CD33, CD11b 및 CD14에 대해 세포 양성인 것으로 확인되었다. 이 집단 중, 종양 세포를 포식한 대식세포는 CFSE에 대해 양성인 세포로

확인되었다.

[0384] **도 5a**에 나타낸 바와 같이, 단일 제제로서의 베네토클락스는 HL60세포의 대식세포 매개 식균 작용을 자극한 반면, 단일 제제로서 약물 A는 식균 작용에 거의 영향을 미치지 않았다. (약물 A 처리된 세포를 처리되지 않은 세포의 세포와 비교.) 20 nM 약물 A와 125 nM 베네토클락스의 조합은 대식세포에 의한 HL60세포의 식균 작용을 약물 A 단독 또는 베네토클락스 단독보다 더 큰 정도로 자극하였다. OCI-AML3 세포에서 20 nM 약물 A 및 1μM 베네토클락스를 사용하여 유사한 결과가 관찰되었다. **도 5b** 참조.

[0385] ***실시예 2: 결장암 모델에서 시스플라틴 조합된 약물 A의 항-종양 활성.***

[0386] 이 실시예에서, CT26 동계 마우스 결장암 모델에서 시스플라틴과 조합된 약물 A의 항-종양 활성을 에서 평가하였다. 예를 들어, Mosely *et al.* (2016) "Rational Selection of Syngeneic Preclinical Tumor Models for Immunotherapeutic Drug Discovery." *Cancer Immunol Res.* 5(1): 29-41 참조.

[0387] 재료 및 방법

[0388] *CT26 동계 모델*

[0389] CT26 세포 (Wang *et al.* (1995) *J. Immunol.* 154:4685-4692 참조)를 RPMI 1640에서 마우스당 5 x 10^5 세포의 농도로 BALB/c 암컷 마우스의 오른쪽 옆구리에 주사하였다. 모든 종양의 평균 크기가 65-70 mm^3에 도달할 때까지 종양을 모니터링하였다. 마우스를 PBS 대조군, 시스플라틴 (Selleckchem), 약물 A, 및 시스플라틴/약물 A 조합 코호트로 무작위화하였고, 코호트당 n=5-10이었다. 약물 A를 30 mg/kg ("mpk")의 용량으로 2회 복강내 (IP) 투여하였다. 2회 30 mpk 용량을 10일 간격으로 투여하였다. 시스플라틴을 두 가지 요법 중 하나에 따라 IP로 투여하였다: 10mpk 용량으로 1회 또는 5mpk 용량으로 2회. 2회의 5mpk 시스플라틴 용량이 10일 간격으로 주어졌다. 시스플라틴과 약물을 모두 투여받은 마우스에 상기 설명한 요법 중 하나에 따라 시스플라틴 (IP), 상기 설명한 대로 약물 A를 투여하였다. 병용 치료를 받은 마우스에서, 약물 A는 시스플라틴 투여 1일 후에 투여되었다. 종양은 캘리퍼스로 2차원으로 측정되었고, 종양 부피는 길이 x 너비 x 너비 x 0.5로 계산되었고, 여기서 길이는 두 측정값 중 더 큰 값이었다.

[0390] *결과*

[0391] **도 2a**에 나타낸 바와 같이, 20일차에, 단일 제제 시스플라틴 (각각 10일 간격으로 제공되는 2회의 5mpk 용량)으로 처리된 마우스의 종양 성장은 다소 억제된 반면, 약물 A는 종양 성장의 감지할 수 있는 효과가 없었다. 시스플라틴을 약물 A와 함께 치료하면 마우스에서 두 약물 단독보다 CT26 종양 성장이 더 지연되었다. 추가로, **도 2b**에 나타낸 바와 같이, 약물 A와 조합하여 시스플라틴으로 처리된 마우스는 시스플라틴 단독으로 제공된 마우스보다 치료 과정 동안 더 많은 체중이 증가하였다. 또한, PBS 대조군, 시스플라틴, 및 약물 A 처리군의 각각의 마우스 중 10% 만이 종양 부피 <500 mm^3로 밝혀진 반면, 시스플라틴 + 약물 A 처리군에서 마우스 중 33%는 종양 부피 <500 mm^3였다.

[0392] 단독으로 또는 약물 A와 조합하여, 단일 10mpk 용량의 시스플라틴으로 치료한 그룹에서 유사한 결과가 관찰되었다. 시스플라틴을 약물 A와 함께 치료하면 마우스에서 두 약물 단독보다 CT26 종양 성장이 더 지연되었다. **도 2c** 참조. 시스플라틴 단독 또는 약물 A와 조합하여 저리된 마우스는 유사한 체중 변화를 나타냈음을 참조 (* $p<0.0106$ 및 ** $p<0.0021$, 양측 t-검정은 시스플라틴과 약물 A + 시스플라틴 처리군 사이에서 각각, 24일차 및 27일차에 수행되었다). **도 2d** 참조.

[0393] ***실시예 3: 항-TROP2 항체와 조합된 약물 A의 식세포 활성.***

[0394] DLD-1 세포를 20ml PBS로 2회 세척하고 배양 플레이트에서 세포를 분리하기 위해 10 ml TRYPLE™ 셀렉트 (Gibco) 세포 해리 효소에서 37℃에서 10분 동안 배양하였다. 그런 다음 분리된 세포를 원심분리하고, PBS로 세척하고, 배지에 재현탁시켰다. 세포를 제조사의 지침에 따라 CELLTRACE™ CFSE 세포 증식 키트 (Thermo Fisher)와 함께 제공된 형광 표지로 표지하고 IMDM (이스코브의 변형 둘베코 배지)에 재현탁하였다. 대식세포는 20ml PBS로 2회 세척하고 10 ml TRYPLE™ 셀렉트 (Gibco) 세포 해리 효소에서 37℃에서 20분 동안 배양하여 배양 플레이트에서 분리되었다. 세포를 세포 스크레이퍼 (Corning)로 제거하고, PBS로 세척하고, IMDM에 재현탁시켰다.

[0395] 식균 작용 분석은 100,000 DLD-1, 50,000개 대식세포, 100 nM 내지 6.4 pM의 음성 대조군 항체 또는 약물 A의 5배 연속 희석액, 및 0.01 μg/ml의 항-TROP2 항체를 함유하는 초저(ultra-low) 부착 U-바닥 96웰 플레이트

(Corning)에서 조립되었다. 플레이트를 5% 이산화탄소가 포함된 가습 배양기에서 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 세포를 400 x g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠렛화하고 250 μl FACS 완충액에서 세척하였다. 대식세포를 10 μl 인간 FcR 차단 시약 (Miltenyi Biotec), BV421 표지 (Biolegend)에 접합된 0.5 μl 항-CD33 Ab, 및 알로피코시아닌-Cy7 표지 (Biolegend)에 접합된 0.5 μl 항-CD206을 함유하는 50 μl FACS 완충액에 15분 동안 얼음 위에서 염색하였다. 다음으로, 세포를 200 μl FACS 완충액에서 세척하고, 250 μl PBS에서 세척하고, PBS에 1:1000으로 희석한 50 μl 고정 가능한 생존력 염료 EFLUOR™ 506 (ebioscience) 생존력 염료로 얼음 위에서 30분 동안 염색하였다. 그런 다음 세포를 250 μl FACS 완충액에서 2회 세척하고 0.5% 파라포름알데히드에서 밤새 고정시켰다. 고정된 세포를 FACS CANTO II™ (BD Biosciences) 형광 활성화 세포 분류 분석기에서 분석한 후, FlowJo 10.7 (Treestar) 유세포 분석 소프트웨어로 데이터를 분석하였다. 죽은 세포를 e506-음성 집단에 대한 게이팅에 의해 제외하였다. 식균 작용 종양 세포를 가진 대식세포는 CD33, CD206, 및 CFSE (즉, 카르복시플루오레세인 숙신이미딜 에스테르)에 대해 양성인 세포로 확인되었다.

[0396] 항-Trop2와 조합된 약물 A 존재하에 인간 단핵구 유래 대식세포에 의한 CFSE-표지된 DLD-1 종양 세포의 향상된 식균 작용. **도 3**에서, CFSE-표지된 종양 세포를 포식한 대식세포의 백분율이 y축에 표시되어 있다. 대식세포는 표시된 농도의 약물 A 및 10 ng/mL 항-TROP2 항체와 함께 배양되었다. 세포를 또한 10 ng/mL 항- TROP2 항체 단독, 항-TROP2 항체와 조합된 음성 대조군 인간 IgG 항체, 배지 단독에서 배양하였다. 인간 단핵구 유래 대식세포에 의한 CFSE-표지된 DLD-1 종양 세포의 식균 작용은 항-TROP2 항체와 조합된 약물 A의 존재하에 향상되었다. **도 3** 참조.

[0397] ***실시예 4: 결장암 모델에서 트라스투주맙 및 항-PD1 항체와 조합된 약물 A의 항-종양 활성***

[0398] MC38 m/h HER2 세포는 MC38 뮤린 결장 선암종 세포를 마우스 및 인간 HER2 막관통 및 세포외 도메인의 키메라를 코딩하는 렌티바이러스 벡터로 감염시켜 생성하였다. MC38 m/h HER2 세포는 37℃, 5% CO2 배양기에서 10% FBS, 1% 페니실린-스트렙토마이신, 1% GlutaMAX 및 1mM 소듐 피루베이트 (Thermo Fisher Scientific 11360070)가 보충된 DMEM (Thermo Fisher Scientific 11965092)에서 유지되었다. 모든 조직 배양은 무균 조건에서 수행되었다.

[0399] 이식 전에, 후속 실험에 사용된 세포가 동일한 계대 수를 갖도록 보장하기 위해 각 세포주의 마스터 세포 은행이 생성되었다. 세포를 수확하고 50 mL 차가운 PBS (Life Technologies 10010072)에서 2회 세척하였다. 최종 세척 후, 세포를 MC38 m/h HER2 세포주에 대해 $5x10^6$ 세포/mL로 PBS 또는 RPMI에 재현탁시켰다. 100 μL의 세포 현탁액을 MC38 m/h HER2에 대한 C57BL/6 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 주사하였다 . 종양 크기가 MC38 m/h HER2 종양에 대해 평균 65-69 mm^3에 도달했을 때, 동물을 10마리 마우스의 8개 그룹으로 무작위화하였다. 각 그룹은 ***표 A***에 요약된 처리군에 할당되었다:

[0400] ***표 A. 처리군 - MC38 m/h 종양 모델***

처리군	투약 요법
약물 A (단일 제제)	*약물 A (IP):* 30 mg/kg, 2q10d
항-PDL1 항체 (단일 제제)	*항-PDL1 항체 (IP):* 1 mg/kg, 3q5d
트라스투주맙 (단일 제제)	*트라스투주맙 (IP):* 30 mg/kg, 3q5d
약물 A + 항-PDL1 항체 더블렛	*약물 A (IP):* 30 mg/kg, 2q10d *항-PDL1 항체 (IP):* 1 mg/kg, 3q5d
약물 A + 트라스투주맙 더블렛	*약물 A (IP):* 30 mg/kg, 2q10d *트라스투주맙 (IP):* 30 mg/kg, 3q5d
항-PDL1 항체 + 트라스투주맙 더블렛	*항-PDL1 항체 (IP):* 1 mg/kg, 3q5d *트라스투주맙 (IP):* 30 mg/kg, 3q5d
약물 A + 항-PDL1 항체 + 트라스투주맙	*약물 A (IP):* 30 mg/kg, 2q10d *항-PDL1 항체 (IP):* 1 mg/kg, 3q5d
PBS (대조군)	

[0401]

[0402] 미쓰도요 디지털 캘리퍼스 (Mitutoyo America, Aurora, Illinois)를 사용하여 종양 부피 (mm^3) 및 체중을 주당 2 또는 3회 기록하였다. 종양 부피가 2000mm^3를 초과하거나 체중이 20% 감소한 마우스는 IACUC 지침에 따라 안락사되었다. 종양 부피를 계산한다 ([길이 x {너비 x 너비}] x 0.5 = mm^3 부피). 통계 분석 및 p 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[0403] 인간 HER2의 세포외 도메인 및 마우스 HER2의 세포내 도메인이 있는 키메라 m/h HER2를 MC38 결장 세포에서 발현시켜 MC38 뮤린 종양에 대한 트라스투주맙의 활성을 평가할 수 있었다. ***도 5***에 나타낸 바와 같이, 트라스투주맙 단독요법은 종양 성장에 영향을 미치지 않은 반면, 약물 A 단독요법 및 항-PD-L1 항체 단독요법은 각각 종양 성장에 중간 정도의 영향을 미쳤다. 약물 A + 항-PD-L1 항체 더블렛 또는 트라스투주맙 + 항-PD-L1 항체 더블렛을 사용한 치료는 단독 요법과 비교하여 개선된 종양 성장 억제를 나타냈다. 약물 A + 항-PD-L1 + 트라스투주맙 삼중 조합을 사용한 치료는 각각의 더블렛과 비교할 때 개선된 종양 억제를 나타냈다. 약물 A + 항-PD-L1 항체 더블렛 또는 트라스투주맙 + 항-PD-L1 항체 더블렛과 비교하여 삼중 조합의 종양 성장 감소 효과는 마지막 복용 후 3-6일인, 19일차 및 22일차에 가장 분명하였다. 26일차까지, 삼중 조합은 약물 A + 항-PD-L1 항체 더블렛 또는 트라스투주맙 + 항-PD-L1 항체 더블렛과 비교하여 종양 성장 감소에서 최소한으로 더 우수하였다. MC38 m/h HER2 결장 종양 모델의 모든 치료 코호트에서 부작용이 관찰되지 않았다.

[0404] ***실시예 5A: 인간 환자에서 약물 A 조합 요법의 항종양 활성을 평가하기 위한 예시적인 임상 시험***

[0405] *위 또는 위식도 접합부 (GEJ) 선암*

[0406] 트라스투주맙 및 플루오로피리미딘-함유 화학요법 (예를 들어, 플루오로우라실)을 사용한 이전 요법 중 또는 이후; 트라스투주맙 및 백금-함유 화학요법을 사용한 이전 요법 중 또는 이후; 또는 트라스투주맙, 플루오로피리미딘-함유 화학요법 (예를 들어, 플루오로우라실), 및 백금-함유 화학요법을 사용한 이전 요법 중 또는 이후에 진행된 $HER2^+$ 과발현 진행성 또는 전이성 위 또는 GEJ 선암 환자에서 약물 A, 트라스투주맙, 라무시루맙, 및 파클리탁셀의 조합의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위해 임상 시험이 수행되었다. 시험에 등록된 환자는 트

라스투주맙 치료에 적합하다. 환자는 항-CD47제제 또는 항-SIRPα 제제로 사전 치료를 받은 적이 없다.

[0407] 위 또는 GEJ 선암 (예를 들어, $HER2^{+}$ 과발현 위 또는 GEJ 선암) 환자에서 약물 A, 펨브롤리주맙, 시스플라틴, 및 5-플루오로우라실 또는 카페시타빈의 조합의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위해 임상 시험이 수행되었다. 시험에 등록된 환자는 항-CD47 제제 또는 항-SIRPα 제제로 사전 치료를 받은 적이 없다. 환자는 적절한 기관 기능을 가지고 있고 혜모글로빈이 9 g/dL 이상이다.

[0408] *두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)*

[0409] 이들의 진행성 질환에 대해 아직 치료를 받지 않은 전이성 또는 절제 불가능한, 재발성 HNSCC 환자에서 약물 A, 펨브롤리주맙, 5-플루오로우라실, 및 카르보플라틴 또는 시스플라틴의 조합의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위해 임상 시험이 수행되었다.

[0410] ***실시예 5B: 실시예 5A에 기술된 예시적인 임상 시험으로부터의 예비 안전성 결과***

[0411] 치료되지 않은 진행성 두경부 편평 세포 암종 환자 1명이 약물 A (10 mg/kg IV QW), 펨브롤리주맙 (200 mg IV Q3W), 5-플루오로우라실 (1일차, 2일차, 3일차, 4일차에 일당 1,000 mg/m^2 Q3W x 6), 및 카르보플라틴 (1일차에 AUC = 5 mg/ml/분, Q3W x 6)으로 치료를 받았다. (확장 연구에서, 시스플라틴 (100 mg/m^2 Q3Wx 6) 또는 카르보플라틴 (1일차에 AUC = 5 mg/ml/분, Q3W x 6)은 약물 A, 펨브롤리주맙, 및 플루오로우라실과 함께 투여된다. 카보플라틴을 투여받는 확장 연구 기간 동안 카보플라틴을 계속 투여받으며; 시스플라틴을 투여받는 환자는 확장 연구 기간 동안 시스플라틴을 계속 투여받는다). 트라스투주맙, 플루오로우라실, 및 백금 제제를 사용한 사전 치료(들) 시 진행된 HER2-양성 위/위식도암 환자 3명이 약물 A (10 mg/kg IV QW), 트라스투주맙 (초기 용량 8 mg/kg IV, 이어서 6 mg/kg Q3W), 라무시루맙 (1 및 15일에 8 mg/kg Q4W), 및 파클리탁셀 (1일차, 8일차, 15일차에 80 mg/m2 Q4W)로 치료를 받았다. 트라스투주맙, 플루오로우라실, 및 백금 제제를 사용한 사전 치료(들) 시 진행된 HER2-양성 위/위식도암 추가 환자 3명이 약물 A (15 mg/kg IV QW), 트라스투주맙 (초기 용량 8 mg/kg IV, 이어서 6 mg/kg Q3W), 라무시루맙 (1일차 및 15일차에 8 mg/kg Q4W), 및 파클리탁셀 (1일차, 8일차, 15일차에 80 mg/m2 Q4W)로 치료를 받았다.

[0412] 초기 결과는 위에서 논의된 조합 요법에서 10 mg/kg 또는 15 mg/kg QW의 용량을 투여한 경우, 약물 A가 현재까지 용량 제한 독성 없이 잘 내약된다는 것을 시사한다. 약물 A + 트라스투주맙 + 라무시루맙 + 파클리탁셀을 투여한 3명의 환자 (50%) 및 A + 펨브롤리주맙 + 플루오로우라실+ 카르보플라틴을 투여한 환자 (0%) 가 치료 관련 부작용 (TRAE)을 경험하지 않았다. 약물 A + 펨브롤리주맙 + 플루오로우라실+ 카르보플라틴 또는 약물 A + 트라스투주맙 + 라무시루맙 + 파클리탁셀을 투여받은 환자에서 용량 제한 독성은 없었다. 또한 다음 3개 코호트에서 2명 이상의 환자에서 발생한 치료 관련 부작용 (TRAE)도 없었다:

[0413] 약물 A (10 mg/kg QW) + 펨브롤리주맙 + 플루오로우라실 + 카르보플라틴 (N=1)

[0414] 약물 A (10 mg/kg QW) + 트라스투주맙 + 라무시루맙 + 파클리탁셀 (N=3)

[0415] 약물 A (15 mg/kg QW) + 트라스투주맙 + 라무시루맙 + 파클리탁셀 (N=3)

[0416] 마지막으로, 약물 A + 펨브롤리주맙 + 플루오로우라실 + 카르보플라틴 또는 약물 A + 트라스투주맙 + 라무시루맙 + 파클리탁셀로 치료받은 환자에서 보고된 3등급 이상 치료 관련 이상반응 (TRAE ≥3등급)도 없었다.

[0417] ***실시예 5C: 실시예 5A에 기재된 예시적인 임상 시험의 예비 효능 결과***

[0418] ***실시예 5B***에 기재된 용량 및 투여 일정으로 약물 A, 펨브롤리주맙, 5-플루오로우라실, 및 백금 제제로 치료를 받은 치료되지 않은 진행성 두경부 편평 세포 암종 환자는 RECIST v1.1 기준을 사용한 조사자 평가 반응에 기초하여 부분 반응 (PR)을 달성하였다.

[0419] 약물 A (10 mg/kg QW), 트라스투주맙, 라무시루맙, 및 파클리탁셀로 치료를 받은 HER2-양성 위/위식도암 환자 3명 중 (***실시예 5B*** 참조) 2명은 아직 평가할 수 없었다. 한 명의 환자는 RECIST v1.1 기준을 사용하여 조사자 평가 반응을 기반으로 PR을 달성하였다.

[0420] 약물 A (15 mg/kg QW), 트라스투주맙, 라무시루맙, 및 파클리탁셀로 치료를 받은 HER2-양성 위/위식도암 환자 3명 중 (***실시예 5B*** 참조) 2명은 아직 평가할 수 없었다. 한 명의 환자는 RECIST v1.1 기준을 사용하여 조사자 평가 반응을 기반으로 PR을 달성하였다. 낮은 비율의 혈구감소증이 관찰되었다.

[0421] 펨브롤리주맙, 5-플루오로우라실, 및 백금 제제와 조합된 약물 A는 진행성 1L HNSCC의 치료에서 임상 활성을 나타냈다 (즉, HNSCC에 대한 사전 치료를 받은 적이 없는 진행성 HNSCC 환자의 첫 번째 치료로서.) 트라스투주맙, 라무시루맙, 및 파클리탁셀과 조합된 약물 A는 진행성 ≥2L 위/위식도암의 치료에서 임상 활성을 나타냈다 (즉, 위 또는 GEJ 암에 대해 이전에 적어도 하나의 치료를 받은 환자의 치료로서).

[0422] 약력학 분석 결과에 따르면 화학 요법 함유 요법과 조합할 때 약물 A 투여 간격 동안 거의 완전한 CD47 표적 점유율 (수용체 점유율이라고도 함)이 유지된다.

[0423] ***실시예 5D: 실시예 5A에 기술된 예시적인 임상 시험의 추가 결과***

[0424] CD47은 항암 면역 반응을 피하기 위해 종양에 의해 상향 조절되는 골수 관문이다. 약물 A는 항암 치료제를 안전하게 향상시키도록 설계된 불활성 Fc 영역을 갖는 예시적인 고친화성 CD47-차단 융합 단백질이다 (Kauder *et al.* (2018) *PLoS ONE.* 13(8): e0201832; Chow *et al.* (2020) *Journal of Clinical Oncology.* 38:15_suppl, 3056-3056). 표준 화학 요법 및 항체 요법과 조합된 약물 A는 진행성 HER2-양성 위암 (GC) 또는 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC) 환자에서 평가되었다.

[0425] *방법*

[0426] 이전에 치료를 받은 진행성 HER2-양성 GC환자는 2차 또는 후속 치료제로서 트라스투주맙 (T) + 라무시루맙 (ram) + 파클리탁셀 (pac)과 함께 약물 A (A) 10 mg/kg QW 또는 15 mg/kg QW를 투여받았다. GC 환자는 이전의 플루오로피리미딘 요법 (또는 플루오로피리미딘-함유 요법) 동안 또는 이후에 진행되었다. 이전에 트라스투주맙 및/또는 백금 기반 화학요법제로 치료하는 동안 또는 이후에 진행한 GC 환자가 포함되었다. 치료되지 않은 진행성 HNSCC 환자는 1차 요법으로 펨브롤리주맙 (P) + 5FU + 백금 (시스플라틴 또는 카르보플라틴)과 함께 약물 A (A) 10 mg/kg QW 또는 15 mg/kg QW를 투여받았다. 1차 종점은 용량 제한 독성 (DLT)이었다. 종양 반응, 약동학 (PK) 및 약력학 (PD) 마커는 모든 환자에서 평가되었다.

[0427] *결과*

[0428] 55명의 환자가 연구에 등록되었다. 환자의 기준선 특성은 표 B에 나타내고 있다:

[0429] *표 B: 기준선 특성*

		약물 A + 트라스투주맙 + 화학요법 ≥2L GC (N=14)	*약물 A + 펨브롤리주맙 + 화학요법 1L HNSCC (N=5)*
중위 연령, 세 (범위)		63 (36-83)	61 (45-63)
성별, n	M	10	4
	F	4	1
인종, n	아시아인	11	4
	백인	3	1
	기타	-	-
ECOG PS, n	0	5	4
	1	9	1
이전 항-HER2 요법시 진행됨, n (%)		13 (93)	N/A
≥2 이전 항-HER2 요법시 진행됨 n (%)		1 (7.1)	N/A
이전 CPI 요법시 진행됨, n (%)		1 (7.1)	0 (0)
내장 원격 전이, n (%)		13 (93)	1 (20)

[0430]

[0431] ≥2L GC를 가진 1명의 환자는 A +T + ram + pac을 받았고 안전성에 대해 평가되었다. 용량 제한 독성 (DLT)은 보고되지 않았고, 약물 A의 최대 투여 용량은 15 mg/kg QW이었다. 부작용을 경험한 9명의 환자 중, 8명의 환자가 치료 관련 부작용 (TRAE)을 보고하였다. 가장 흔한 TRAE는 낮은 등급의 설사, 피로, 가려움증/두드러기 및 발진이었다 (각각 n =21%). TRAEs ≥3등급 심각도는 빈도가 낮다. A + T + ram + pac으로 치료된 GC 환자들 중에서 보고된 치료 관련 SAE는 없었다. 15 mg/kg qw의 약물 A + 트라스투주맙 + 라무시루맙 + 파클리탁셀을 투여받은 11명의 GC 환자 중, 7명은 부분 반응을 입증하고, 3명은 안정적인 질환을 입증하고, 1명은 진행성 질환을 입증하였다. 10 mg/kg qw의 약물 A + 트라스투주맙 + 라무시루맙 + 파클리탁셀을 투여받은 3명의 환자 중, 2명은 부분 반응을 입증하고, 1명은 안정적인 질환을 입증하였다.

[0432] 이전에 치료를 받지 않은 HNSCC를 가진 3명의 환자에게 상기 기술한 대로 A + P + 5FU + 백금을 투여하였다. DLT가 보고되지 않았다. 3명의 환자가 부작용 (AE)을 경험했으며, 치료와 관련된 환자는 없었다. 15 mg/kg qw의 약물 A + 펨브롤리주맙 + 5-플루오로우라실 + 백금 기반 화학요법제를 투여받은 HNSCC 환자는 CPI 나이브였고 부분 반응을 보였다. 10 mg/kg qw의 약물 A + 펨브롤리주맙 + 5-플루오로우라실 + 백금 기반 화학요법제를 투여받은 3명의 환자 중, 모두 CPI 나이브였다. 1명의 환자는 완전한 반응을 입증하였고, 1명의 환자는 부분적인 반응을 입증하였고, 1명의 환자는 진행성 질환을 입증하였다.

[0433] 반응 평가 가능한 환자에서 약물 A 화학요법 조합의 임상 활성은 하기 *표 C*에 요약되어 있다:

[0434] *표 C: 약물 A 화학요법 조합에 대한 반응*

환자 / 치료	N	ORR (95% CI)	중간 추적* (95% CI)
≥ 2L 위암 / 약물 A + 트라스투주맙 + 라무시루맙 + 파클리탁셀	**14**	**64.3% [38.8% ; 83.7%]**	**5.3[2.8 ; 6.7]**
약물 A (15mg/kg qw)	11	63.6% [35.4% ; 84.8%]	4.2[2.4 ; 6.2]
약물 A (10mg/kg qw)	3	66.7% [20.8% ; 93.9%]	8.9[5.1 ; 9.6]
1L HNSCC / 약물 A + 펨브롤리주맙 + 5FU + 백금	**4**	**75% [30.0%; 95.0%]**	**5.0 [1.3 ; 8.8]**
약물 A (15mg/kg qw)	1	100% [20.5; 100%]	1.6[1.3 ; 1.9]
약물 A (10mg/kg qw)	3	66.7% [20.8%; 93.9%]	5.3[5.0 ; 8.8]

[0435]

[0436] 초기 약물 A 조합 PK 및 CD47 표적 점유율은 단일 제제 투여와 유사하다. 거의 완전한 (80%-100%) CD47 표적 점유율은 화학요법 함유 요법과 결합될 때 약물 A 투여 간격 동안 유지된다. 순환하는 면역 세포 프로파일 ($CD4^+$ T 세포, $CD8^+$ T 세포, $CD19^+$ B 세포, 및 $CD16^+CD56^+$ NK 세포)은 일반적으로 화학요법 함유 요법과 조합된 약물 A 후 변하지 않는다. 펨브롤리주맙 또는 트라스투주맙과의 병용 요법 후 약물 A PK는 화학요법 유무에 관계없이 비슷하다.

[0437] *결론*

[0438] 예비 데이터는 약물 A는 내약성이 우수하며 최대 허용 용량에 도달하지 않은 상태에서 연구된 항암 항체 + 다중 제제 화학요법 요법과 조합하여 안전성이 있을 수 있음을 나타냈다. 조합에서 약물 A의 최대 투여 용량은 15 mg/kg QW였다.

[0439] 약물 A는 트라스투주맙 및 라무시루맙 + 파클리탁셀을 병용한 ≥2L HER2 양성 GC 환자에서 64%의 초기 ORR이 이들의 질환이 사전 트라스투주맙-함유 요법시 진행된 환자에서 라무시루맙 + 파클리탁셀의 임상 경험과 유리하게 비교됨을 입증한다.

[0440] 약물 A는 진행성 HNSCC에 대한 사전 치료를 받은 적이 없는 환자에서 펨브롤리주맙 + 5FU + 백금과 조합하여 완전하고 부분적인 객관적 반응을 포함하는 초기 항암 활성을 입증한다.

[0441] 예비 약동학 및 약력학 분석은 완전한 CD47수용체 점유율과 함께 약물 A 노출 수준에 대한 조합 파트너의 영향이 없음을 입증한다.

[0442] ***실시예 6: SIRPα 변이체 및 Fc 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드의 추가 특성화***

[0443] Liu *et al.* (2015) *Nature Medicine.* 21(1): 1; Soto-Pantoja *et al.* (2014) *Cancer Research.* 74(23): 6771-83; 및 Tseng D *et al.* (2013) *Proc Natl Acad Sci USA.* 110(27): 11103-11108에 기술된 이전 연구는 수지상 세포 (DC)와 T가 항종양 반응에서 중요한 역할을 한다는 것을 보여주었다. DC 활성화에 대한 약물 A, 약물 B, 또는 약물 C의 투여 효과를 마우스 모델에서 평가하였다. 약물 A는 ~ 140 pM의 K_D로 hCD47에 결합하는 SIRPα 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드이다. 약물 A의 SIRPα 변이체의 C-말단은 제거된 효과기 기능을 가진 Fc 변이체의 N-말단에 융합된다. 약물 B는 C-말단이 WT Fc의 N-말단(즉, 약물 A의 Fc 변이체가 유래된 WT Fc)에 융합된 약물 A의 SIRPα 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드이다. 약물 C는 C-말단이 약물 A의 Fc 변이체의 N-말단

에 융합된 ~3nM의 K_D로 hCD47에 결합하는 SIRPα 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드이다.

[0444] 간단하게, C57BL6 마우스를 4개의 그룹 (그룹당 n = 3)으로 무작위화하고 3 mg/kg (또는 "mpk")의 약물 A, 약물 B, 또는 약물 C, 또는 비히클 (PBS)를 투여하였다. 정맥 주사 후 3.5시간 후, 비장을 수확하고 수지상 세포 활성화를 나타내는 세포 표면 마커, CD86의 상향 조절에 대해 분석하였다. **도 6a**, **6b**, **7a**, 및 **7b**에 나타낸 바와 같이, $CD8^+$ 및 $CD8^-$ 수지상 세포가 약물 A를 투여한 마우스의 비장에서 활성화되었다. 약물 C가 투여된 마우스의 비장에서 $CD8^+$ 수지상 세포 활성화 (**도 6a**) 및 $CD8^-$ 수지상 세포 활성화 (**도 6b**)의 수준은 PBS 대조군이 투여된 마우스에서와 동일하였다. **도 7a** 및 **7b**에 나타낸 바와 같이, $CD8^+$ 및 $CD8^-$ 수지상 세포는 약물 B가 투여된 마우스의 비장에서 활성화되었지만, 약물 A가 투여된 마우스의 비장에서$CD8^+$ 및 $CD8^-$ 수지상 세포보다 덜 활성화되었다. 이들 데이터는 약 10nM보다 우수한 hCD47에 대한 친화도를 갖는 CD47 결합 모이어티 (예를 들어, SIRPα 변이체) 및/또는 제거된 효과기 기능을 갖는 Fc 변이체를 포함하는 치료제의 투여가 10 nM 보다 우수한 CD47 (예를 들어, hCD47)에 대한 친화도를 갖는 CD47 결합 모이어티 (예를 들어, SIRPα 변이체) 및/또는 WT Fc 도메인을 포함하는 치료제의 투여보다 더 높은 $CD8^+$ 및 $CD8^-$ DC 활성화를 초래함을 나타낸다. 더욱이, CD47에 결합하고 제거된 효과기 기능을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 치료제 (예를 들어, 본원에 기술된 융합 폴리펩티드)는 CD47에 결합하고 WT Fc 도메인을 포함하는 치료제와 비교하여 투여 후 개선된 안전성을 입증한다. 예를 들어, Kauder *et al.* (2018) *PLoS ONE* 13(8): e0201832 참조.

[0445] *시험관 내* 수용체 점유율 분석을 hCD47에 대한 약물 A, F59/마그로리맙, TTI-621, 및 TTI-622의 결합을 평가하기 위해 수행하였다. 본원에서 논의된 바와 같이, 약물 A는 C-말단이 제거된 효과기 기능을 갖는 Fc 변이체의 N-말단에 융합된~ 140 pM의 K_D로 hCD47에 결합하는 SIRPα 변이체를 포함하는 융합 폴리펩티드이다 . F59/마그로리맙은 WT 효과기 기능을 갖는 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함하는 치료적 항-CD47 항체이다. TTI-621은 WT 효과기 기능을 갖는 인간 IgG1 Fc 도메인에 연결된 인간 SIRPα의 CD47 결합 도메인을 포함하는 치료적 융합 폴리펩티드이다. TTI-622는 WT 효과기 기능을 갖는 인간 IgG4 Fc 도메인에 연결된 인간 SIRPα의 CD47 결합 도메인을 포함하는 치료적 융합 폴리펩티드이다. hCD47에 대한 약물 A, F59/마그로리맙, TTI-621, 및 TTI-622의 친화도는 하기 ***표 D***에 제시되어 있다.

[0446] ***표 D***

약물 / 제제	인간 CD47 에 대한 K_D (nM)
약물 A	0.14 nM
F59/마그로리맙	7 nM
TTI-621	500 nM
TTI-622	500 nM

[0447]

[0448] **도 8a**에 나타낸 바와 같이, 약물 A는 ~1nM의 농도에서 약 100% 수용체 점유율을 나타냈다. F59/마그로리맙은 ~1nM의 농도에서 약 90% 수용체 점유율을 나타냈다. 제제 2 및 3은 ~1μM의 농도에서 약 40% 수용체 점유율을 나타냈다.

[0449] 검증된 SIRPα 신호 분석 (DiscoverX의 PathHunter SIRPα 신호전달 생체분석)을 약물 A, F59/마그로리맙, TTI-621, 및 TTI-622가 hSIRPα와 hCD47 사이의 상호 작용을 억제하는 정도를 평가하기 위해 사용하였다. hCD47에 대한 약물 A, F59/마그로리맙, TTI-621, 및 TTI-622의 EC50값은 하기 ***표 E***에 제시되어 있다.

[0450] ***표 E***

약물 / 제제	EC50 (ng/ml)
약물 A	25.1
F59/마그로리맙	74.4
TTI-621	>150
TTI-622	>150

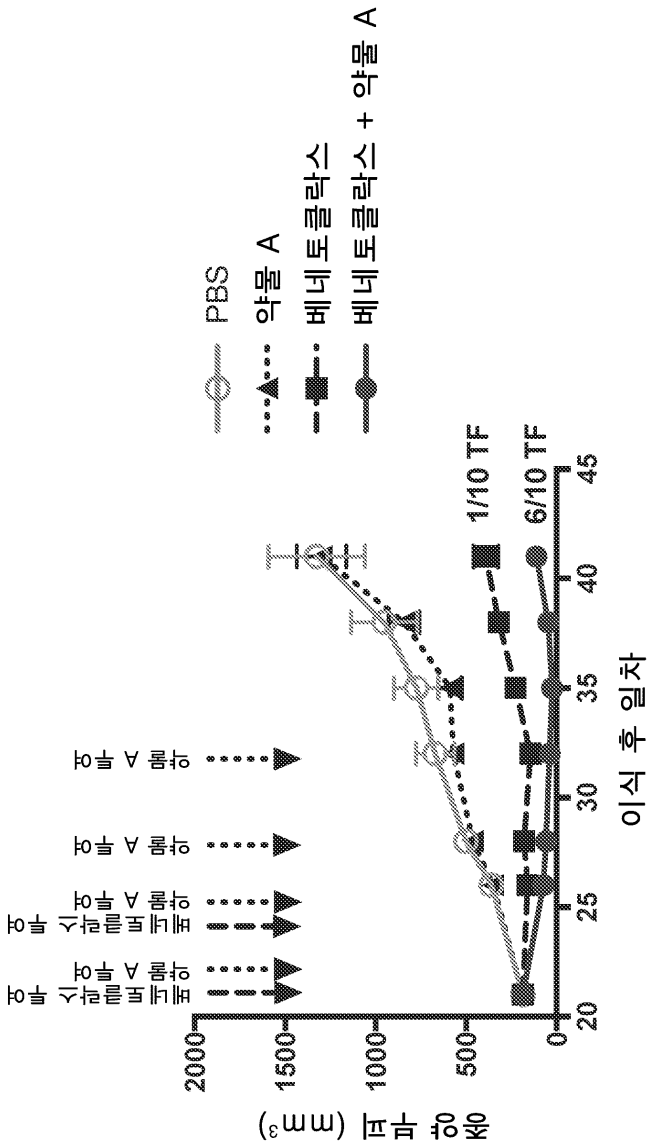
[0451]

[0452] **도 8b**에 나타낸 바와 같이, 1 nM의 농도에서, 약물 A는 SIRPα 신호전달을 완전히 억제하였다. F59/마그로리맙은 SIRPα 신호전달을 1 nM의 농도에서 약 80% 억제하였다. 대조적으로, TTI-621 및 TTI-622는 SIRPα 신호전달을 1 nM의 농도에서 약 10% 미만 억제하였다.

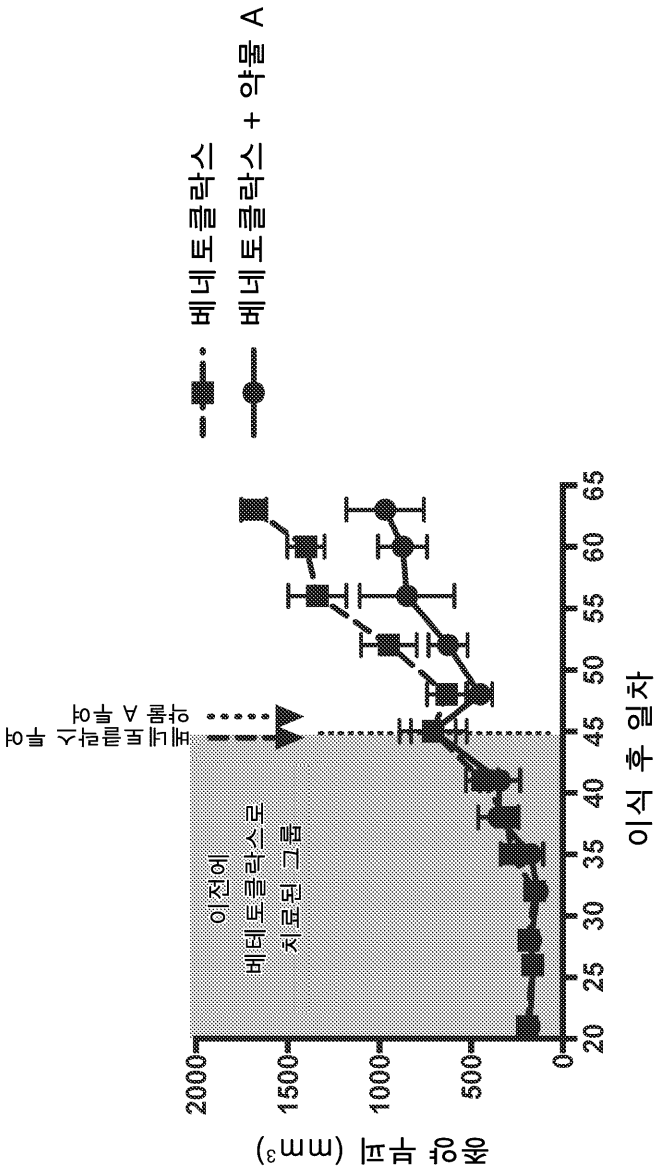
[0453] 전술한 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되고, 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 본원에 도시되고 설명된 것 외에 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이고 첨부된 청구범위의 범위 내에 속할 것이다.

도면

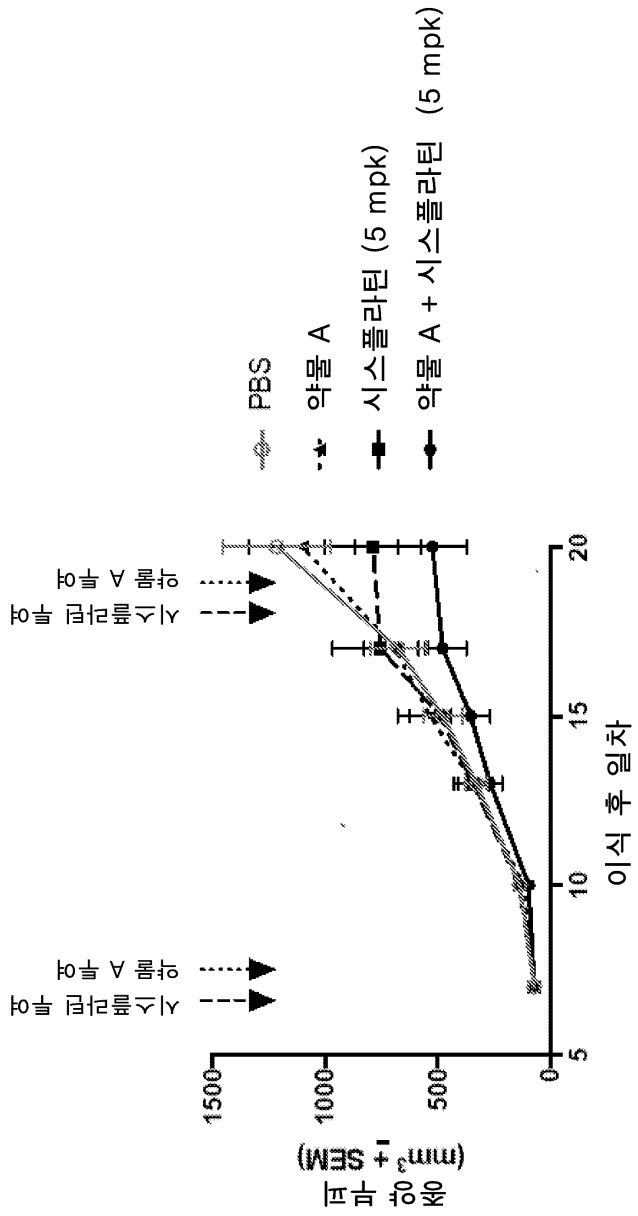
도면1a


PBS
약물 A
베네토클락스
베네토클락스 + 약물 A
종양 부피 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
20
25
30
35
40
45
이식 후 일차
1/10 TF
6/10 TF
베네토클락스 투여
약물 A 투여
베네토클락스 투여
약물 A 투여
약물 A 투여
약물 A 투여

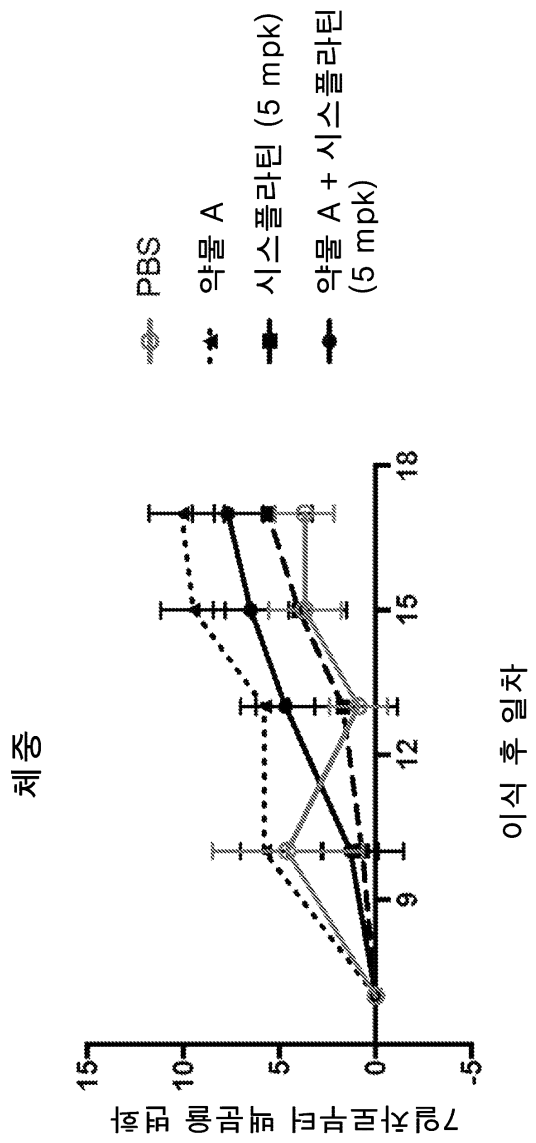
도면1b


베네토클락스
베네토클락스 + 약물 A
종양 부피 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
이식 후 일차
베네토클락스 투여
약물 A 투여
이전에 베네토클락스로 치료된 그룹

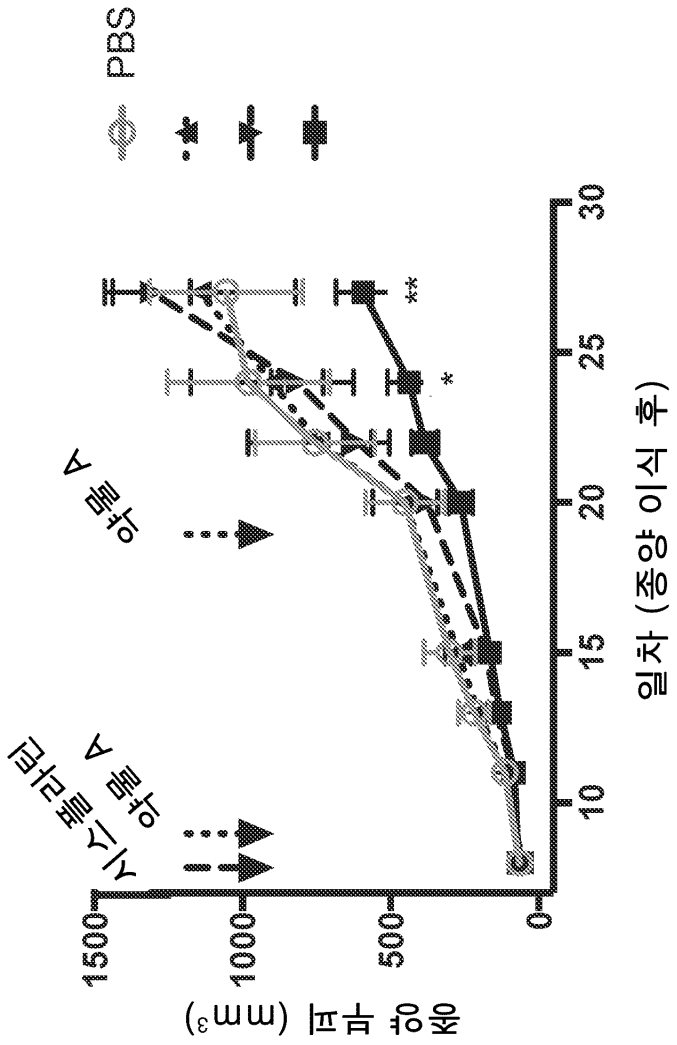
도면2a


PBS
약물 A
시스플라틴 (5 mpk)
약물 A + 시스플라틴 (5 mpk)
종양 부피
(mm³ + SEM)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
이식 후 일차
시스플라틴 투여
약물 A 투여
시스플라틴 투여
약물 A 투여

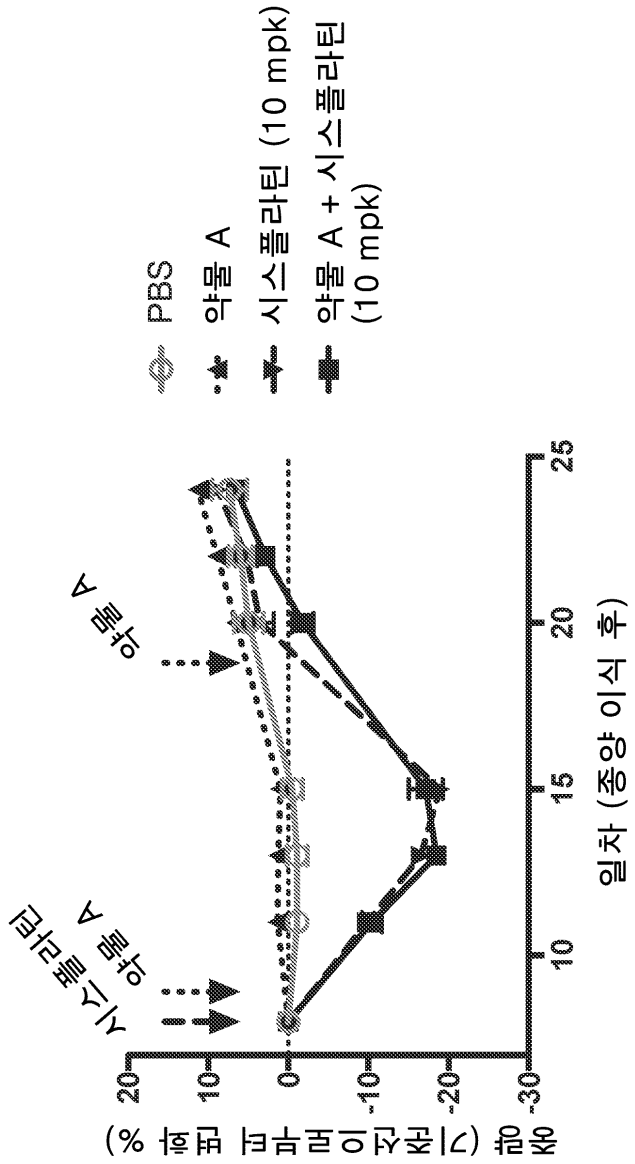
도면2b


PBS
약물 A
시스플라틴 (5 mpk)
약물 A + 시스플라틴 (5 mpk)
체중
7일차로부터 백분율 변화
15
10
5
0
-5
9
12
15
18
이식 후 일차

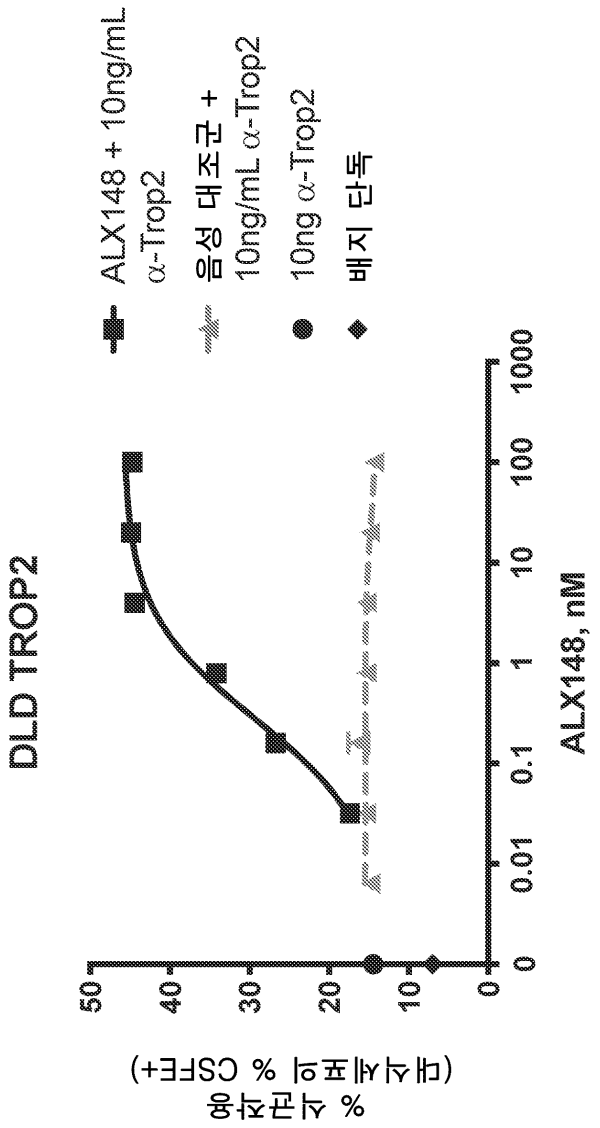
도면2c


PBS
항체 A
시스플라틴
항체 A
종양 부피 (mm³)
0
500
1000
1500
10
15
20
25
30
일차 (종양 이식 후)
*
**

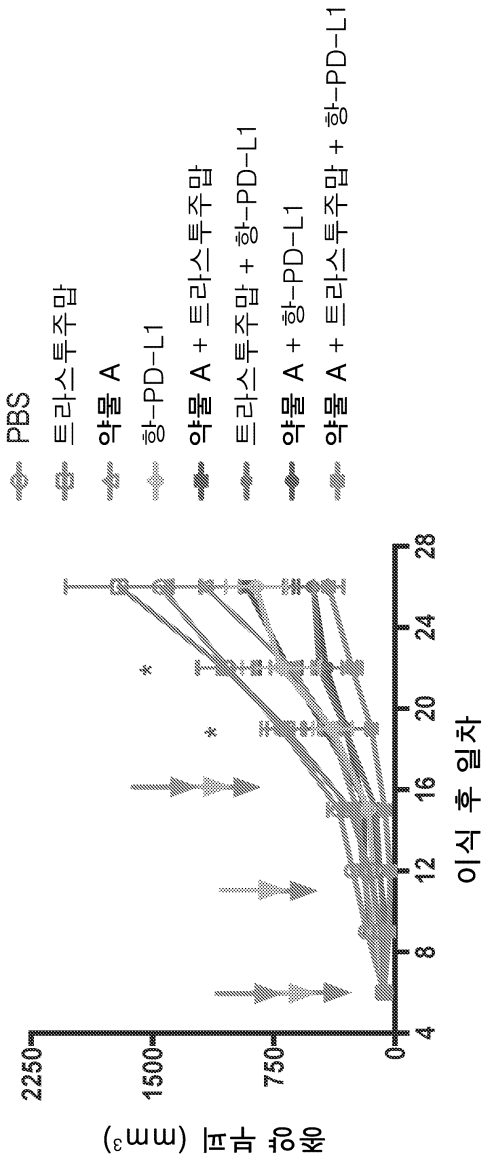
도면2d


PBS
약물 A
시스플라틴 (10 mpk)
약물 A + 시스플라틴
(10 mpk)
시스플라틴
약물 A
약물 A
20
10
0
-10
-20
-30
10
15
20
25
중량 (기준선으로부터 변화 %)
일차 (종양 이식 후)

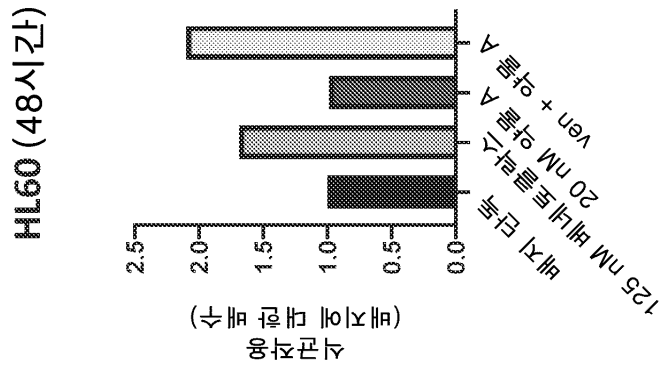
도면3


DLD TROP2
ALX148 + 10ng/mL α-Trop2
음성 대조군 + 10ng/mL α-Trop2
10ng α-Trop2
배지 단독
% 식균작용
(대식세포의 % CSFE+)
0
10
20
30
40
50
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
ALX148, nM

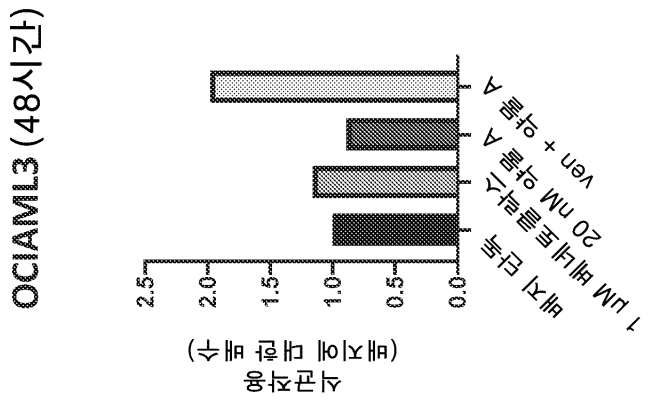
도면4


PBS
트라스투주맙
약물 A
항-PD-L1
약물 A + 트라스투주맙
트라스투주맙 + 항-PD-L1
약물 A + 항-PD-L1
약물 A + 트라스투주맙 + 항-PD-L1
종양 부피 (mm³)
2250
1500
750
0
4
8
12
16
20
24
28
이식 후 일차
*
*

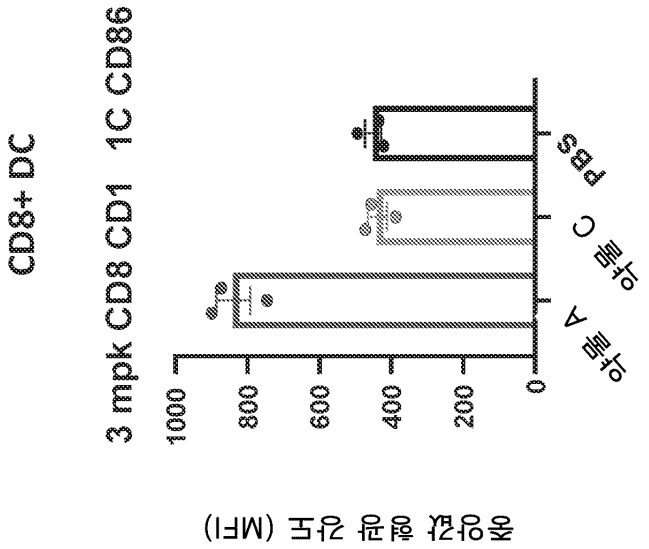
도면5a


HL60 (48시간)
살균작용
(벡지에 대한 배수)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
벡지 단독
20 nM 베네토클락스
125 nM 베네토클락스
ven + 약물 A

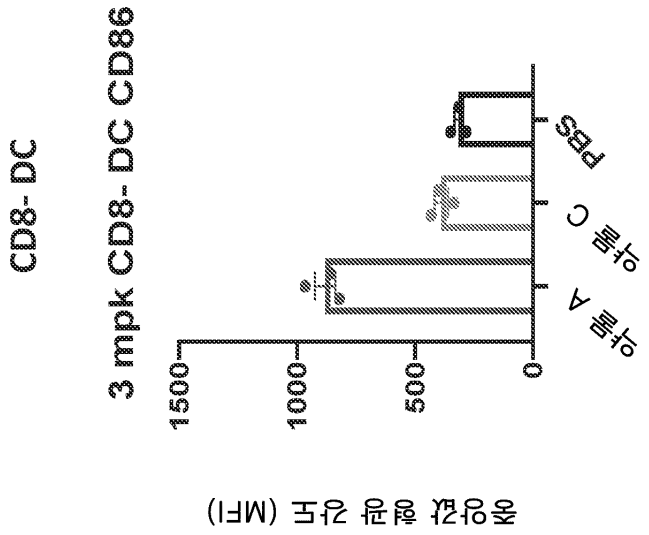
도면5b



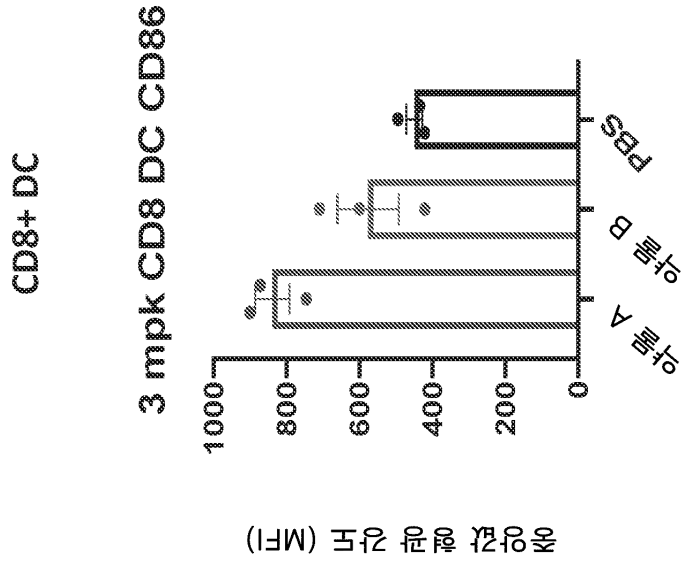
도면6a



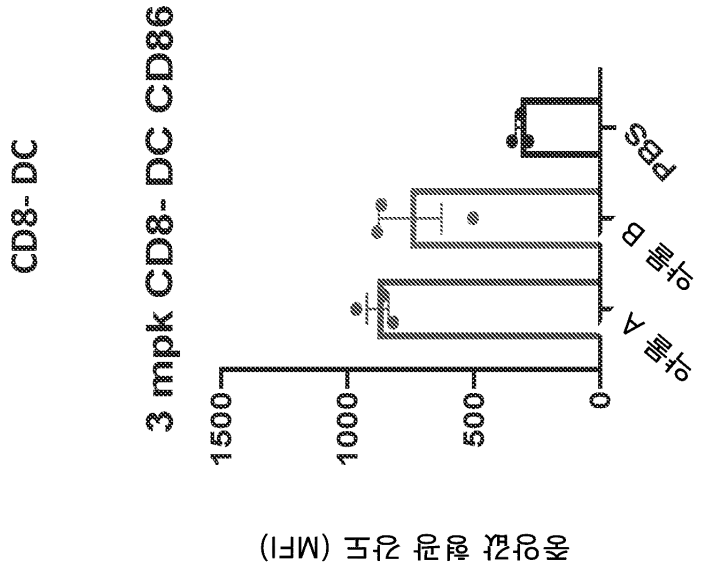
도면6b



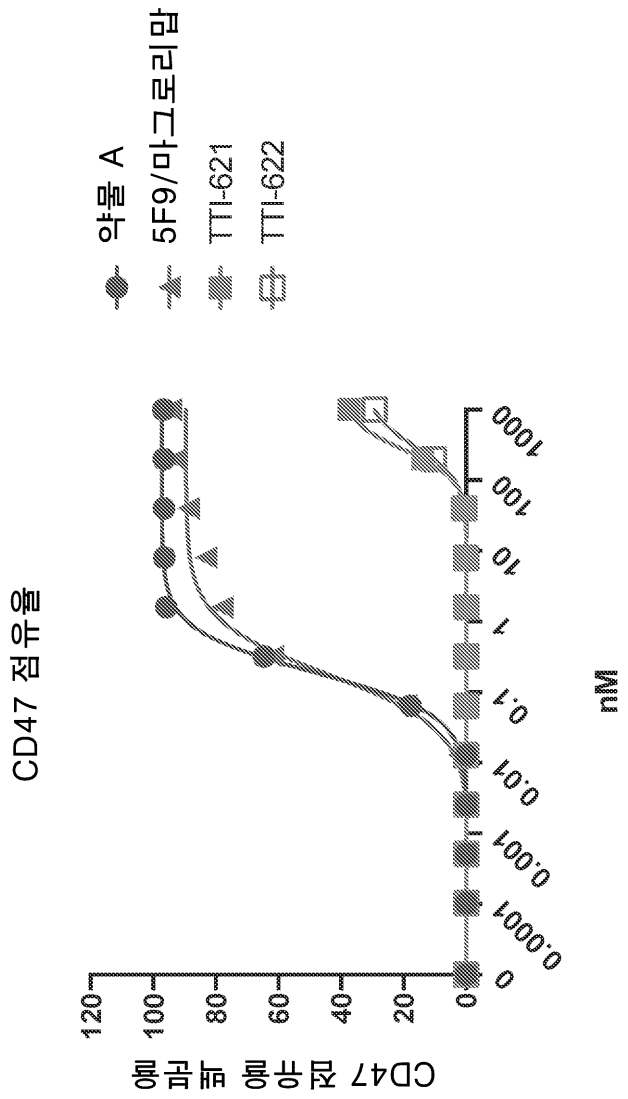
도면7a


CD8+ DC
3 mpk CD8 DC CD86
1000
800
600
400
200
0
약물 A
약물 B
PBS
중앙값 형광 강도 (MFI)

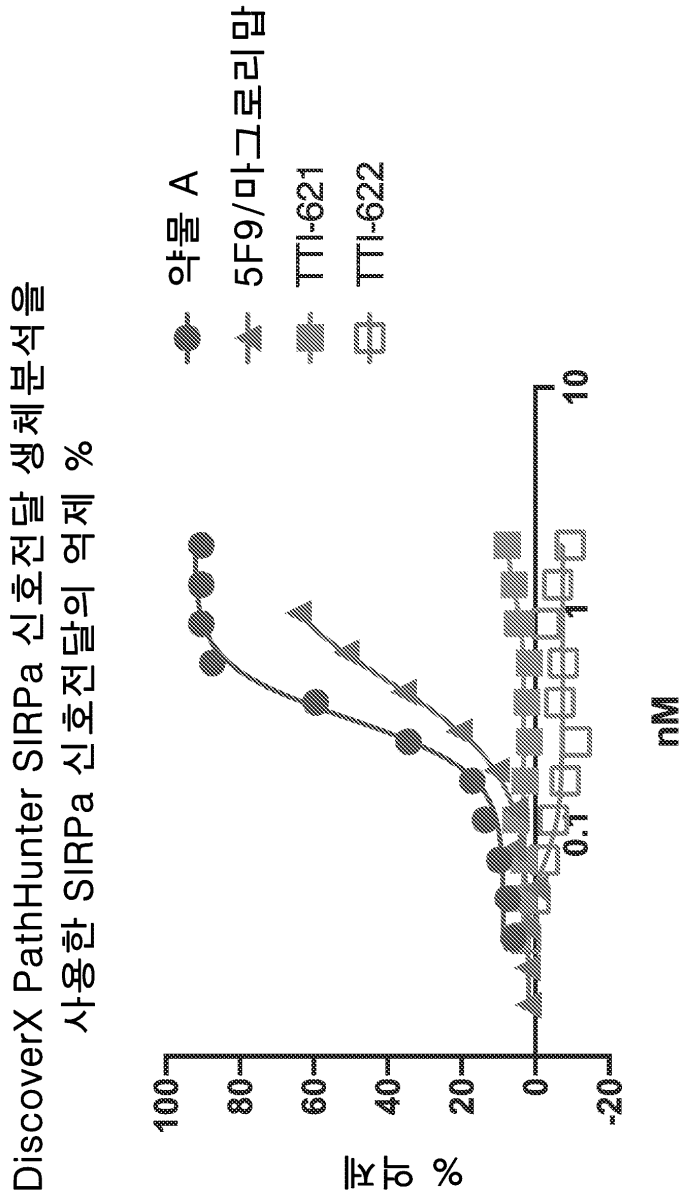
도면7b


CD8- DC
3 mpk CD8- DC CD86
1500
1000
500
0
약물 A
약물 B
PBS
중앙값 형광 강도 (MFI)

도면8a


약물 A
5F9/마그로리맙
TTI-621
TTI-622
CD47 점유율
CD47 점유율 백분율
120
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

도면8b



서 열 목 록

<110> ALX ONCOLOGY INC.

<120> COMBINATION THERAPIES FOR TREATING CANCER

<130> 75797-20011.40

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 63/030,686

<151> 2020-05-27

<150> US 63/022,998

<151> 2020-05-11

<150> US 62/941,390

<151> 2019-11-27

<160> 224

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<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
115

<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
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 Gly Lys Pro Ser
115

<210> 44
<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> 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
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 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
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> 140

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<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