(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0034197
(43) 공개일자 2025년03월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/705 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *C12N 15/85* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/70532 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7006686(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년10월17일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7014230
원출원일자(국제) 2018년10월17일
심사청구일자 2021년10월15일
(85) 번역문제출일자 2025년02월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/056381
(87) 국제공개번호 WO 2019/079520
국제공개일자 2019년04월25일
(30) 우선권주장
62/574,161 2017년10월18일 미국(US)

(71) 출원인
알파인 이뮨 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 이스트 블레인 스트리트 188
(72) 발명자
에반스, 로렌스
미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 188 이스트 블레인 스트리트
코르내커, 마이클
미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 188 이스트 블레인 스트리트
스완슨, 라이언
미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 188 이스트 블레인 스트리트
(74) 대리인
박장원

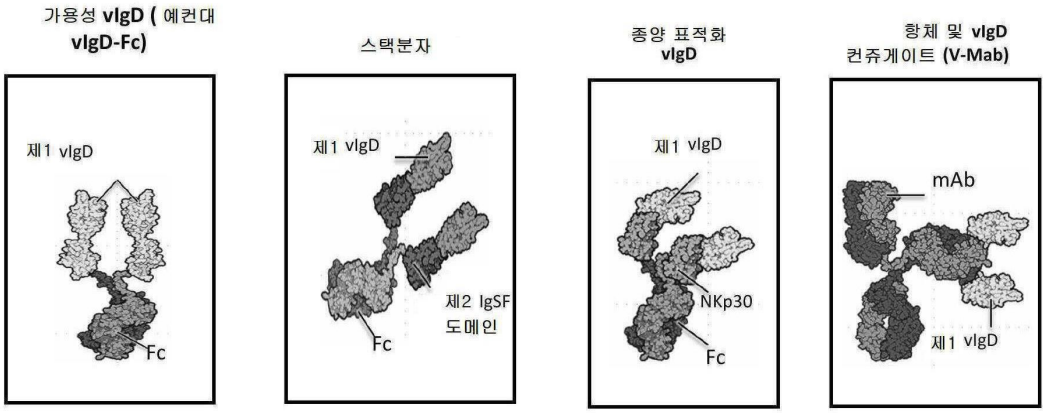
전체 청구항 수 : 총 171 항

(54) 발명의 명칭 **변이체 ICOS 리간드 면역조절 단백질 및 관련 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명에 따라 ICOSL 변이체를 포함하는 면역조절 단백질 및 이러한 단백질을 인코딩하는 핵산이 제공된다. 면역조절 단백질은 다양한 면역학적 및 종양학적 병태에 대해 치료적 유용성을 제공한다. 이러한 단백질을 제조하기 위한 조성물 및 방법도 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/50 (2017.08)
A61P 11/06 (2018.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C12N 15/85 (2013.01)
C07K 2319/02 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리(IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 변이체 ICOS 리간드(ICOSL) 폴리펩타이드로서, 상기 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32에 제시된 ICOSL 세포외 도메인 서열을 참조로, 아미노산 1-112 및 적어도 25개 아미노산의 C-말단 절단체(C-terminal truncation)를 포함하는 아미노산들의 인접(contiguous) 서열을 포함하는 절단형 세포외 도메인(truncated extracellular domain)인 것인, 변이체 ICOS 리간드(ICOSL) 폴리펩타이드.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인(들)에 대해 결합하는 것보다 증가된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOS 리간드(ICOSL) 폴리펩타이드.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, C-말단 절단체는 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 125 아미노산 잔기인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 4

청구항 1-3 중 어느 하나의 청구항에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32의 아미노산 204-209에 제시된 프로테아제 절단 부위가 변경되거나 이를 결여하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 5

청구항 1-4 중 어느 하나의 청구항에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 6

청구항 1-4 중 어느 하나의 청구항에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 7

ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 변이체 ICOSL 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드로서, 상기 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 8

ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 변이체 ICOS 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드로서, 상기 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32를 참조로 아미노산 204-209에 대응하는 하나 이상의 아미노산이 변경된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 9

청구항 1-8 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 위치(들) 52, 57 또는 100에 대응하는 위치에 존재하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 10

청구항 1-9 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로

N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N52K, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T 또는 Q100V로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 11

청구항 1-10 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A,

N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P, 또는 R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 12

청구항 1-11 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N52S/E90A/H115R, 또는 N30D/K42E/N52S/H115R로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 13

청구항 1-12 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형 N52H/Q100R을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 has 서열 set forth in SEQ ID NO:567에 제시된 서열을 갖는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 15

청구항 1-13 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형 N52H/N57Y/Q100R을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:565에 제시된 서열을 갖는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 17

청구항 1-12 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형 N52L/N57H/Q100R을 포함하는 변이체

ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:761에 제시된 서열을 갖는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 19

청구항 1-12 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 아미노산 변형 N52D를 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:548에 제시된 서열을 갖는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 21

청구항 8-12 중 어느 하나의 청구항에 있어서:

변경은 SEQ ID NO: 32를 참조로 아미노산 204-209에 대응하는 하나 이상의 인접 아미노산의 결실을 포함하거나; 또는

변경은 SEQ ID NO: 32에 제시된 위치에 대응하는 위치 207 및 208 중 어느 하나 또는 양자 모두에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 22

청구항 21에 있어서, wherein 적어도 하나의 아미노산 치환은 SEQ ID NO:32를 참조로 N207A, N207G 또는 L208G이거나, 또는 이의 보존적 아미노산 치환인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 23

청구항 1-22 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 세포로부터 발현될 경우, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 전장 세포외 도메인이 동일한 세포로부터 발현된 경우에 비해, 감소된 단백질분해 절단(proteolytic cleavage)을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 24

청구항 1-8 및 21-23 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227로부터 선택되는 위치(들)에 대응하는 위치에 존재하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 25

청구항 1-8 및 21-24 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R,S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K,

I224V, T225A, T225S, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 26

청구항 1-8 및 21-25 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 F120S/Y152H/N201S, E111del, Y33del, N168Q/N207Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N84Q/N119Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q 또는 F138L/L203P로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 27

청구항 1-8 및 21-25 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 아미노산 변형 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R,

N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P, 또는 R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 28

IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편, IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편, 또는 양자 모두를 포함하는 변이체 ICOS 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드로서, 상기 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드 또는 이의 특이적 결합 단편에서, SEQ ID NO:32를 참조로 N52A, N52C, N52G, N52K, N52L, N52M, N52R, N52T, N52V, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100L, Q100M, Q100N, Q100S, Q100T 또는 Q100V로부터 선택된 아미노산 변형에 대응하는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 것인 변이체 ICOS 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A/N57F/Q100S, N52A,/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L 또는 N57Q/Q100P로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 30

청구항 28 또는 청구항 29에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 (i) EQ ID NO:32에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO:32에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 (iii) IgV 도메인 또는 IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편 또는 양자 모두를 포함하는 (i) 또는 (ii)의 일부를 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 31

청구항 28-30 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 32

청구항 28-31 중 어느 하나의 청구항에 있어서, IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 유일한 ICOSL 부분인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 33

청구항 28-32 중 어느 하나의 청구항에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:545에 제시된 아미노

산 서열을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 34

청구항 28-32 중 어느 하나의 청구항에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:545에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 35

청구항 1-34 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인(들)에 결합하는 것에 비해 증가된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 36

청구항 1-34 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인(들)에 결합하는 것에 비해 증가된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 37

청구항 2-6, 9-27 , 35 및 36 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 결합은 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배 또는 60배 넘게 증가되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 38

청구항 2-6, 9-27, 35, 36 및 37 중 어느 하나의 청구항에 있어서, ICOS는 인간 ICOS인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 39

청구항 2-6, 9-27, 35, 36, 37 및 38 중 어느 하나의 청구항에 있어서, CD28은 인간 CD28인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 40

청구항 1-39 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 아미노산 변형, 선택적으로 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 41

청구항 1-40 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 가용성 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 42

청구항 1-41:

변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인 및 세포내 시그널링 도메인을 결여하고; 및/또는

세포로부터 발현시, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 세포의 표면에서 발현되지 않는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 43

청구항 1-40 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인을 더 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 막관통 도메인에 연결된 세포질 시그널링 도메인을 더 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이

드.

청구항 45

청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 반감기-연장 모이어티를 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 멀티머화 도메인, 알부민, 알부민-결합 폴리펩타이드, Pro/Ala/Ser (PAS), 인간 융모성 고나도트로핀의 베타 서브유닛의 C-말단 펩타이드(CTP), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아미노산의 구조화되지 않은 긴 친수성 서열(XTEN), 히드록시에틸 전분(HES), 알부민-결합 소분자, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 면역조절 단백질.

청구항 47

청구항 45 또는 청구항 46에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 멀티머화 도메인이거나 또는 이를 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 멀티머화 도메인은 면역 글로불린의 Fc 영역이거나 또는 이를 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 49

청구항 47 또는 청구항 48에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 멀티머화 도메인에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결되는 면역조절 단백질.

청구항 50

청구항 47-49 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 면역조절 단백질은 제1 멀티머화 도메인에 링크된 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 제2 멀티머화 도메인에 링크된 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 멀티머로서, 여기서 상기 제1 및 제2 멀티머화 도메인은 상호작용하여 제1 및 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 멀티머를 형성하는 것인 면역조절 단백질.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 멀티머는 다이머인 면역조절 단백질.

청구항 52

청구항 50 또는 청구항 51에 있어서, 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 동일한 것인 면역조절 단백질.

청구항 53

청구항 51 또는 청구항 52에 있어서, 다이머는 호모다이머인 면역조절 단백질.

청구항 54

청구항 51에 있어서, 다이머는 헤테로다이머인 면역조절 단백질.

청구항 55

청구항 48-54 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 인간 IgG1이거나 또는 야생형 인간 IgG1에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc영역인 면역조절 단백질.

청구항 56

청구항 48-55 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 226에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:226에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 그의

변이체를 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 57

청구항 48-56 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 하나 이상 이펙터 기능을 나타내는 면역조절 단백질.

청구항 58

청구항 48-56 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 야생형 인간 IgG1의 Fc에 비해 하나 이상의 감소된 이펙터 기능을 나타내는 변이체 Fc 영역인 면역조절 단백질.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 변이체 Fc 영역은 N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 또는 L234A/L235E/G237A로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 C220S를 더 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

청구항 61

청구항 59 또는 청구항 60에 있어서, Fc 영역은 K447del을 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

청구항 62

청구항 59-61 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:476 또는 SEQ ID NO:632에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 63

청구항 59-61 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:478 또는 SEQ ID NO:634에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 64

청구항 59-61 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:477에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 65

청구항 59-61 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:633에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 66

청구항 59-61 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:474에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 67

청구항 59-61 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:637에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 68

청구항 49-67 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 링커를 통해 Fc 영역에 연결된 것인 면역조절 단백질.

청구항 69

청구항 49-68 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 링커는 1 내지 10개의 아미노산을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 70

청구항 49-69 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 링커는 AAA인 면역조절 단백질.

청구항 71

청구항 49-69 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 링커는 G4S (SEQ ID NO:636)인 면역조절 단백질.

청구항 72

청구항 49-69 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 링커는 $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO:229)인 면역조절 단백질.

청구항 73

청구항 49-69, 링커는 GSGGGGS 링커 (SEQ ID NO: 635)인 면역조절 단백질.

청구항 74

면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드에 연결된 청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 그의 동족 결합 파트너(들)에 대해, 비변형 또는 야생형 IgSF 도메인에 비해 증가된 결합을 나타내는 면역조절 폴리펩타이드

청구항 76

청구항 74 또는 청구항 75에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28 또는 ICOS에 특이적으로 결합할 수 있고 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 ICOSL 변이체 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합된 것 이외의 다른 결합 파트너와 결합할 수 있는 것인 면역조절 단백질.

청구항 77

청구항 74-76 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 종양에서 발현되는 리간드에 결합하는 종양-국소화 모이어티인 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 78

청구항 77에 있어서, 리간드는 B7H6인 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 79

청구항 77 또는 청구항 78에 있어서, IgSF 도메인은 NKp30인 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 80

청구항 74-79 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 IgV 도메인이거나 또는 이를 포함하는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 81

청구항 74-80 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 SEQ ID NO:504에 제시된 서열을 갖는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 82

청구항 45-81 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인이거나 이를 포함하는

면역조절 폴리펩타이드.

청구항 83

청구항 45-82 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/Q100R을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 84

청구항 83에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:567에 제시된 서열을 갖는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 85

청구항 45-83 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/N57Y/Q100R을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 86

청구항 85에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:565에 제시된 서열을 갖는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 87

청구항 45-82면역조절 폴리펩타이드, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52L/N57H/Q100R을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 88

청구항 87에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:761에 제시된 서열을 갖는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 89

청구항 45-82 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52D를 갖는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 90

청구항 89에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:548에 제시된 서열을 갖는 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 91

청구항 74-90 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 면역조절 단백질은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 IgSF 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 중 하나 또는 양자 모두에 연결된 멀티머화 도메인을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 92

청구항 91에 있어서, 멀티머화 도메인은 Fc 영역인 면역조절 단백질.

청구항 93

청구항 74-92 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 다이머인 면역조절 단백질.

청구항 94

청구항 93에 있어서, 호모다이머인 면역조절 단백질.

청구항 95

청구항 93에 있어서, 헤테로다이머인 면역조절 단백질.

청구항 96

청구항 92-95 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 인간 IgG1이거나 야생형 인간 IgG1에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 영역인 면역조절 단백질.

청구항 97

청구항 92-96 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 226에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:226에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 그의 변이체를 포함하는 것인 면역조절 단백질.

청구항 98

청구항 92-97 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 하나 이상의 이펙터 기능을 나타내는 면역조절 단백질.

청구항 99

청구항 92-97 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 야생형 인간 IgG1의 Fc에 비해 하나 이상의 감소된 이펙터 기능을 나타내는 변이체 Fc 영역인 면역조절 단백질.

청구항 100

청구항 99에 있어서, 변이체 Fc 영역은 N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 또는 L234A/L235E/G237A로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

청구항 101

청구항 100에 있어서, 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 C220S를 더 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

청구항 102

청구항 100 또는 청구항 101에 있어서, Fc 영역은 K447del을 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

청구항 103

청구항 100-102 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:476 또는 SEQ ID NO:632에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 104

청구항 100-102 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:478 또는 SEQ ID NO:634에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 105

청구항 100-102 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:477에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 106

청구항 100-102 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:633에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 107

청구항 100-102 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:474에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 108

청구항 100-102 중 어느 하나의 청구항에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO:637에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 109

청구항 74-108 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 링커에 의해 연결된 것인 면역조절 단백질.

청구항 110

청구항 109에 있어서, 링커는 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228)인 면역조절 단백질.

청구항 111

청구항 91-110 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 멀티머화 도메인은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 IgSF 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 중 어느 하나 또는 야자 모두에 링커를 통해 연결된 것인 면역조절 단백질.

청구항 112

청구항 111에 있어서, 링커는 GSGGGGS (SEQ ID NO: 635)인 면역조절 단백질.

청구항 113

청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 청구항 45-112 중 어느 하나의 청구항에 기재된 면역조절 단백질 및 이종 모이어티를 포함하는 컨쥬게이트.

청구항 114

청구항 113에 있어서, 컨쥬게이트는 융합 단백질인 컨쥬게이트.

청구항 115

청구항 113 또는 청구항 114에 있어서, 모이어티는 세포 표면의 분자에 특이적으로 결합하는 표적화 모이어티인 컨쥬게이트.

청구항 116

청구항 115에 있어서, 표적화 모이어티는 면역 세포 표면의 분자에 특이적으로 결합하는 컨쥬게이트

청구항 117

청구항 116에 있어서, 면역 세포는 항원 제시 세포 또는 림프구인 컨쥬게이트

청구항 118

청구항 115에 있어서, 표적화 모이어티는 종양 표면의 분자에 결합하는 종양-국소화 모이어티인 컨쥬게이트.

청구항 119

청구항 115-118 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 표적화 모이어티는 항체 또는 항원-결합 단편인 컨쥬게이트.

청구항 120

청구항 119에 있어서, 항체는 세툭시맙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙, 트라스투주맙, 아도-트라스투주맙, 엠타신, 토시투모맙(Bexxar®), 리툭시맙(리툭산, 맙테라), 이브리투모맙 티욱세탄(제발린), 다클리주맙(제나팍스), 겜투주맙(마일로타르그), 알렘투주맙, CEA-스캔 Fab 단편, OC125 모노클로날 항체, ab75705, B72.3, 베바시주맙(Avastin®), 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보자티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사

티닙, 디누툭시맙, 엘로티닙, 에베롤리무스, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 올라파립, 올라라투맙, 팔보시클립, 파조파닙, 페르투주맙, 라무시루맙, 레고라페닙, 룩소리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 비스모데깁, 바실릭시맙, 이필리무맙, 니보루맙, 펨브롤리주맙, MPDL3280A, 피딜리주맙(CT-011), AMP-224, MSB001078C, 또는 MEDI4736, BMS-935559, LY3300054, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 두르발루맙으로부터 선택되거나 또는 이의 항원 단편인 것인 컨쥬게이트.

청구항 121

1가 융합 단백질로서:

(a) 청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드; 및

(b) 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 탐지 또는 정제를 위한 표지

를 포함하는 1가 융합 단백질.

청구항 122

청구항 121에 있어서, 탐지 또는 정제를 위한 표지는 폴리-히스티딘(His) 태그, FLAG-태그, Myc-태그, 또는 형광 단백질-태그로부터 선택되는 융합 단백질.

청구항 123

청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 청구항 45-112 중 어느 하나의 청구항에 기재된 면역조절 단백질 또는 청구항 114-122 중 어느 하나의 청구항에 기재된 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자(들).

청구항 124

청구항 123의 핵산 분자(들)을 포함하는 벡터.

청구항 125

청구항 123의 핵산 분자(들) 또는 청구항 124의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 126

변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질의 제조 방법으로서, 상기 방법은 청구항 123에 기재된 핵산 분자 또는 청구항 124에 기재된 벡터를, 숙주 세포에서 상기 면역조절 단백질이 발현하는 조건 하에, 상기 숙주 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질의 제조 방법.

청구항 127

청구항 126에 있어서 포유동물 세포인 방법.

청구항 128

청구항 126 또는 청구항 127에 있어서, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 이의 유도체인 세포.

청구항 129

청구항 126-128 중 어느 하나의 청구항에 있어서, CHO DG44인 세포.

청구항 130

청구항 126-129 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 세포로부터 단백질을 단리 또는 정제하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 131

청구항 126-130 중 어느 하나의 청구항에 기재된 방법에 의해 생산된 단백질.

청구항 132

청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 단백질 또는 청구항 45-112 중 어느 하나의 청구항에 기재된 면역조절 단백질을 포함하는 조성물로서, 조성물 내 상기 단백질 또는 면역조절 단백질의 개별 서열의 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%는 동일한 서열 길이를 가지는 것인 조성물.

청구항 133

청구항 132에 있어서, 단백질 또는 면역조절 단백질은 차이니즈 햄스터 난소 세포 또는 이의 유도체로부터 정제되는 것인 조성물.

청구항 134

청구항 43 또는 청구항 44에 기재된 막관통 도메인을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 및 재조합 항원 수용체의 하나 이상의 사슬을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 135

청구항 134에 있어서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 조작된 T 세포 수용체 (TCR)인 폴리뉴클레오타이드.

청구항 136

청구항 134 또는 청구항 135에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 및 재조합 수용체의 하나 이상의 사슬을 인코딩하는 하나 이상의 핵산은 각각 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드를 인코딩하는 핵산에 의해 분리되는 것인 폴리뉴클레오타이드.

청구항 137

청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 청구항 45-112 중 어느 하나의 청구항에 기재된 면역조절 단백질, 또는 청구항 114-122 중 어느 하나의 청구항에 기재된 융합 단백질을 포함하는 조작된 세포.

청구항 138

청구항 173에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질을 인코딩하는 핵산은 시그널 펩타이드를 인코딩하고;

변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 막관통 도메인을 포함하지 않고 및/또는 세포의 표면에서 발현되지 않으며; 및/또는

변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 조작된 세포로부터 분비되는 것인 조작된 세포.

청구항 139

청구항 137에 있어서, 조작된 세포는 청구항 43 또는 청구항 44에 기재된 막관통 도메인을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 것인 조작된 세포.

청구항 140

청구항 137-139 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 세포는 면역 세포인 조작된 세포.

청구항 141

청구항 140에 있어서, 면역 세포는 항원 제시 세포 (APC) 또는 림프구인 조작된 세포.

청구항 142

청구항 137-141 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 일차 세포인 조작된 세포.

청구항 143

청구항 137-142 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 조작된 T-세포 수용체를 더 포함하는 조작된 세포.

청구항 144

청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 청구항 45-112 중 어느 하나의 청구항에 기재된 면역조절 단백질, 또는 청구항 114-122 중 어느 하나의 청구항에 기재된 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 감염 물질.

청구항 145

청구항 144에 있어서, 감염 물질은 세균 또는 바이러스인 감염 물질.

청구항 146

청구항 1-44 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 청구항 45-112 중 어느 하나의 청구항에 기재된 면역조절 단백질, 청구항 113-122 중 어느 하나의 청구항에 기재된 컨쥬게이트 또는 융합 단백질 또는 청구항 137-143 중 어느 하나의 청구항에 기재된 조작된 세포 또는 청구항 144 또는 청구항 145에 기재된 감염 물질을 포함하는 의약 조성물.

청구항 147

청구항 146에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 의약 조성물.

청구항 148

바이알 내에 청구항 146 또는 청구항 147의 의약 조성물을 포함하는 제조 물품.

청구항 149

청구항 146 또는 청구항 147의 조성물 또는 청구항 148의 제조 물품, 및 사용 지침을 포함하는 키트.

청구항 150

청구항 146 또는 청구항 147의 의약 조성물을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 151

청구항 137-143 중 어느 하나의 항에 기재된 조작된 세포를 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 152

청구항 151에 있어서, 조작된 세포는 대상자에게 자가(autologous)인 방법.

청구항 153

청구항 151에 있어서, 조작된 세포는 대상자에게 동종이계(allogenic)인 방법.

청구항 154

청구항 150-153 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 면역 반응을 조절하는 것은 대상자에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 155

대상자에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상자에게 청구항 146 또는 청구항 147의 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 156

청구항 150-155 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 면역 반응은 대상자에서 증가되는 방법.

청구항 157

청구항 150 및 154-156 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 의약 조성물은 종양-국소화 모이어티에 연결된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질 또는 컨쥬게이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 158

청구항 157에 있어서, 종양-국소화 모이어티는 종양 항원을 인식하는 결합 분자이거나 또는 이를 포함하는 방법.

청구항 159

청구항 150 및 154-158 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 의약 조성물은 청구항 77-112 중 어느 하나의 청구항에 기재된 면역조절 단백질을 포함하거나 또는 청구항 113-120 중 어느 하나의 청구항에 기재된 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 대상자에게 투여하는 방법.

청구항 160

청구항 150-156 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 의약 조성물은 청구항 43 또는 청구항 44에 기재된 막관통 면역조절 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 조작된 세포를 포함하는 방법.

청구항 161

청구항 154-160 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 질병 또는 병태는 종양 또는 암인 방법.

청구항 162

청구항 154-1612, 질병 또는 병태 질병는 흑색종, 폐암, 방광암, 혈액학적 악성종양, 간암, 뇌암, 신장암, 유방암, 췌장암, 대장암, 비장암, 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁암, 위암, 근골격계암, 두경부암, 위장관암, 생식세포 암, 또는 내분비 및 신경 내분비 세포 암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 163

청구항 150-155 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 면역 반응은 면역 반응은 감소되는 방법.

청구항 164

청구항 150-155 및 163 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 의약 조성물은 면역조절 Fc 융합 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 면역조절 단백질을 포함하는 방법.

청구항 165

청구항 150-155, 163 및 164 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 의약 조성물은 청구항 1-42 중 어느 하나의 청구항에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 청구항 45-76 중 어느 하나의 청구항에 기재된 면역조절 단백질을 포함하는 방법.

청구항 166

청구항 150-155 및 163 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 분비가능한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 조작된 세포를 포함하는 의약 조성물을 대상자에게 투여하는 방법.

청구항 167

청구항 150-155, 163 및 166 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 의약 조성물은 청구항 137 또는 청구항 138의 조작된 세포를 포함하는 방법.

청구항 168

청구항 150-155 및 163 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 분비가능한 면역조절 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 감염 물질을 포함하는 의약 조성물을 대상자에게 투여하되, 선택적으로 상기 감염 물질이 종양 세포 또는 면역 세포를 감염시키고 상기 분비가능한 면역조절 단백질이 감염된 세포로부터 분비되는 조건 하에서 수행되는 방법.

청구항 169

청구항 154-155 및 163-168 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 질병 또는 병태는 염증성 또는 자가면역 질병 또는 병태인 방법.

청구항 170

청구항 154-155 및 163-169 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 질병 또는 병태는 항호중구 세포질 항체 (ANCA)-관련 혈관염, 혈관염, 자가면역 피부 질환, 이식, 류마티스성 질환, 염증상 위장관 질환, 염증상 안질환, 염증상 신경 질환, 염증상 폐질환, 염증성 내분비 질환, 또는 자가면역 혈액학적 질환인 방법. 일부 사례에서, 질병 또는 병태는 염증성 장질환, 이식, 크론씨병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염 또는 건선인 방법.

청구항 171

청구항 169 또는 청구항 170에 있어서, 질병 또는 병태는 염증성 장질환, 이식, 크론씨병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염 또는 건선으로부터 선택되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] [0001] 이 출원은 발명의 명칭이 "변이체 ICOS 리간드 면역조절 단백질 및 관련 조성물 및 방법"인 2017년 10월 18일자 미국 가특허출원 제62/574,161에 기초한 우선권 주장 출원으로 상기 출원의 내용은 그 전체가 본원에 참조 병합되었다.

[0003] 서열 목록의 참조 통합

[0004] [0002] 본원은 전자형태의 서열목록과 함께 출원된다. 이 서열목록은 파일명이 761612002240SeqList.txt 이고 크기가 1,655,996 바이트이며 2018년 10월 13일에 생성되었다. 이 전자형태의 서열목록에 담긴 정보는 그 전체가 참조 병합되었다.

[0005] 분야

[0006] [0003] 이 출원은 암 및 면역학적 질환의 치료에서 면역 반응을 조절하기 위한 치료용 조성물에 관한 것이다. 일부 측면에서, 본 발명은 ICOS 및 CD28중 어느 하나 또는 두 가지 모두인 동족 결합 파트너 단백질(동족 결합 partner proteins)에 대해 개선된 친화성 또는 선택성과 같은, 개선된 결합을 나타내는, ICOS 리간드 (ICOSL)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 배경

[0008] [0004] 항원-제시 세포 (APC) 또는 표적 세포와 림프구에 의해 또는 이들 간에 형성된 면역학적 시냅스(IS)에서 일어나는 프로세스에 개입함으로써 면역 반응을 조절하는 것은 의학적으로 점점 큰 관심의 대상이 되고 있다. 기계학적으로, IS 내 세포 표면 단백질은 이들이 결합하는 단일 단백질과 복수의 단백질 표적의 조화롭고도 종종 동시적인 상호반응과 연관될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] IS 상호반응은 두 세포들 간의 정션과 밀접하게 연관되어 일어나며 이 구조 내 단일 단백질은 관련

세포(트랜스) 상의 단백질 뿐만 아니라 동일 세포(시스) 상의 단백질 양자 모두와 아마도 동시에 반응할 수 있다. 비록 IS를 조절하는 치료방법이 공지이긴 하지만, 개선된 치료법이 요구되고 있다. 본 발명에 따라 이러한 요구사항을 만족하며, 세포 상에서 발현될 수 있는 가용성 단백질 또는 막관통 면역조절 단백질을 비롯한 면역조절 단백질이 제공된다.

과제의 해결 수단

[0010] 개요

[0011] [0005] 본원에 따라 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는, 변이체 ICOS 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드가 제공된다. 여기서, ICOSL 레퍼런스 SEQ ID NO: 32에 제시된 ICOSL 세포외 도메인 서열을 참조로 아미노산 1-112 및 적어도 25개 아미노산의 C-말단 절단체(C-terminal truncation)를 포함하는 아미노산의 인접(contiguous) 서열을 포함하는 절단형 세포외 도메인(truncated extracellular domain)이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대한 결합은 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 동일한 엑토도메인(들)에 대한 결합에 비해 변경된 것으로 나타났다. 즉 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드보다 증가된 결합을 나타낸다.

[0012] [0006] 그러한 임의의 일부 구체예들에서, C-말단 절단체는 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 125 아미노산 잔기를 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32를 참조로 아미노산 204-209로서 제시된 프로테아제 절단 부위를 결여하거나 또는 이 부위가 변경된 것이다. 일부 예에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열을 함유한다. 일부 측면에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0013] [0007] 본 발명에 따라 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 변형을 갖는 변이체 ICOSL 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드가 제공되며, 여기서 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 것이다. 또한 본 발명에 따라 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 변이체 ICOSL 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드도 제공되는데, 여기서 상기 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32와 관련한 아미노산 204-209에 대응하는 하나 이상의 아미노산이 변경된 것이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는, 그의 결합 파트너(들) 중 하나 이상에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 하나 이상의 결합 파트너(들)에 대해 나타내는 결합과 비교하여 변경된 증가된 결합을 나타낸다 . 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는, 그의 결합 파트너(들) 중 하나 이상에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 하나 이상의 결합 파트너(들)에 대해 나타내는 결합보다 증가된 결합을 나타낸다 .

[0014] [0008] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변경(예컨대, 변형)은 SEQ ID NO: 32의 아미노산 204-209에 대응하는 하나 이상의 인접 아미노산의 결실을 포함한다. 일부 경우에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 600-605 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 600-605 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0015] [0009] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변경 (예컨대, 변형)은 SEQ ID NO: 32에 제시된 위치에 대응하는 위치 207과 208 중 일방 또는 양자 모두에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 예에서, 적어도 하나의 아미노산 치환은 N207A, N207G 또는 L208G이거나, 또는 그의 보존적 아미노산 치환이다.

[0016] [0010] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 623-628 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 623-628 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0017] [0011] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 세포로부터 발현될 때 감소된 단백질분해 절단(proteolytic cleavage)을 나타낸다. 일부 예에서, 세포는 포유동물 세포이다. 일부 경우에, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포주 또는 이의 유도체이다.

[0018] [0012] 그러한 임의의 일부 구체예들에서, 아미노산 변형은 아미노산 치환, 삽입 또는 결실이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32를 참조로 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93,

94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227로부터 선택된 위치(들)에 대응하는 위치에서 일어난다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32를 참조로 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227로부터 선택된 위치(들)에 대응하는 위치에서 일어난다.

[0019] [0013] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, S121G, V122A, V122M, F120S, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된다.

[0020] [0014] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R,S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된다.

[0021] [0015] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 위치(들) 52, 57 또는 100에 대응하는 위치에 존재한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T 또는 Q100V로부터 선택된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T 또는 Q100V로부터 선택된다. 일부 예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,

N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L 또는 N57Q/Q100P로부터 선택된다.

[0022] [0016] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E,

N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P, 또는 R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R로부터 선택된다.

[0023] [0017] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52H/Q100R이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:567에 제시된 서열을 갖는다.

[0024] [0018] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52H/N57Y/Q100R이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:565에 제시된 서열을 함유한다.

[0025] [0019] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52L/N57H/Q100R이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는SEQ ID NO: 761에 제시된 서열을 함유한다.

[0026] [0020] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52D이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 548]에 제시된 서열을 함유한다.

[0027] [0021] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52H/N57Y/Q100P이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 570에 제시된 서열을 함유한다.

[0028] [0022] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 F120S/Y152H/N201S, E111del, Y33del, N168Q/N207Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N84Q/N119Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q 또는 F138L/L203P로부터 선택된다.

[0029] [0023] 그러한 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, H115X, I143T, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q133H, R221I, R75Q, S54A, S54P, T113E, T225A, V110D, V122A, Y146C, Y152C, A117T, A20V, A71T, A91G, A91G, AE88D, C140del, C198R, D158G, D77G, D90K, E117G, E135K, E16V, E81A, E88D, E90A, F120I, F120S, F138L, F172S, F27C, F92Y, G72R, H115R, H115X, H129P, H94E, I118V, I127T, I143T, I143V, I154F, I218N, I218T, I224V, K156M, K169E, K36G, K42E, K89R, K92R, K93R, L102R, L161P, L166Q, L173S, L203F, L203P, L208P, L209P, L40M, L70Q, L70R, L74Q, L80P, L96I, L98F, M10I, M10V, N115Q, N119Q, N122S, N144D, N155X, N168Q, N168X, N178S, N194D, N207Q, N207X, N227K, N25S, N30D, N52V, N57A, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, N63S, N84Q, Q100G, Q100N, Q100V, R221G, S109G, S109N, S114T, S121G, S126R, S126T, S130G, S132F, S13G, S18R, S192G, S212G, S25G, S54A, S54P, S99G, T113E, T120S, T130A, T139S, T190A, T199S, T225A, T41I, V107I, V110A, V110D, V11E, V122A, V122M, V193M, V210A, W153R, Y146C, Y152C, 또는 Y152H로부터 선택된다.

[0030] [0024] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52S, N52H, N52D, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R , N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R, H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G 또는 N52T/N57K/Q100P; 또는 N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R,

N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/D158G, N52D/Q133H, L70Q/A91G/N144D, L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A, L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S, L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/T130A, N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A, T41I/A91G, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N178S, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, AE88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, K36G/L40M, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/F120S/N227K, N52S/N194D, N52S/F120S, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q/, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/Q100R, N52H/S121G/C198R, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R R221I, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/H115R/F172S/C198R, N119Q, N207Q, N52Q/N207X, N168X/N207X, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N119Q N155X, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N207Q, N119Q/N155Q/N168Q, N52H/N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N155X/N168X, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, 또는 N52T/N57K/Q100P로부터 선택된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인에 대해, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인에 대해 결합하는 것보다 증가된 결합을 나타낸다.

[0031] [0025] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q133H, S212G, S54A, S54P, T113E, V110D, V122A, Y146C, Y152C, 또는 T225A로부터 선택된다.

[0032] [0026] 일부 예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S,

N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N52S/E90A/H115R, 또는 N30D/K42E/N52S/H115R로부터 선택된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 및 CD28의 엑토도메인에 대해, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인에 결합하는 것보다 증가된 결합을 나타낸다.

[0033] [0027] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열로 구성된다.

[0034] [0028] IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편, IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편, 또는 양자 모두를 함유하는 변이체 ICOS 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드의 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드 또는 이의 특이적 결합 단편에서, SEQ ID NO:32를 참조로 N52A, N52C, N52D, N52G, N52K, N52L, N52M, N52R, N52T, N52V, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100S, Q100T 또는 Q100V로부터 선택된 아미노산 변형에 대응하는 하나 이상의 아미노산 변형을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A/N57F/Q100S, N52A,/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L 또는 N57Q/Q100P로부터 선택된다.

[0035] [0029] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 포유동물의 ICOSL 또는 이의 특이적 결합 단편이다. 일부 예에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 인간 ICOSL 또는 이의 특이적 결합 단편이다.

[0036] [0030] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO:32에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO:32에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 (iii) IgV 도메인 또는 IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편 또는 양자 모두를 포함하는 (i) 또는 (ii)의 일부를 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, IgV 도메인 또는 IgC 도메인의 특이적 결합 단편은 길이가 적어도 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 또는 그 이상의 아미노산이거나; 또는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:5의 아미노산 19-129로서 제시된 IgV 도메인의 길이의 적어도 80%의 길이를 갖거나 및/또는 IgC 도메인의 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:5의 아미노산 141-227로서 제시된 IgC 도메인의 길이의 적어도 80%의 길이를 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 이의 특이적 단편 및 IgC 도메인 또는 이의 특이적 단편을 포함한다.

[0037] [0031] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 638-685 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 638-685 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 638-685 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 638-685 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열로 구성된다.

[0038] [0032] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 686-781 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 686-781 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 686-781 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 686-781 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열로 구성된다.

[0039] [0033] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 유일한 ICOSL 부분이다. 일부 예에서, IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 유일한 ICOSL 부분이다.

[0040] [0034] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는ICOS 또는 CD28의 엑토도메인에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인에 대해 결합하는 것에 비해 변경된 결합을 나타낸다. 일부 측면에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인에 대해 결합하는 것에 비해 증가된 결합을 나타낸다. 일부 예에서, 결합은 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배 또는 60배 넘게 증가된다.

[0041] [0035] 그러한 임의의 일부 구체예들에서, ICOS는 인간의 ICOS이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, CD28은 인간의 CD28이다.

[0042] [0036] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CTLA-4의 엑토도메인에 대해, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인에 결합하는 것에 비해 감소된 결합을 나타낸다. 일부 예에서, 결합은 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배 또는 60배 넘게 감소된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, CTLA-4는 인간의 CTLA-4이다.

[0043] [0037] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변경된(증가된 또는 감소된) 결합은 변경된(증가된 또는 감소된) 결합 친화성이다. 그러한 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 아미노산 변형, 선택적으로 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드에 대해 적어도 또는 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타낸다.

[0044] [0038] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 가용성 단백질이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인과 세포내 시그널링 도메인을 결여하고; 및/또는 세포로부터 발현시, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 세포 표면에서 발현되지 않는다.

[0045] [0039] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인을 추가로 함유한다. 일부 경우에서, 막관통 도메인은 SEQ ID NO:5의 잔기 257-277로서 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:5의 잔기 257-277에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 나타내는 이의 기능성 변이체를 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인에 링크된 세포질 시그널링 도메인을 추가로 함유한다. 일부 경우에서, 세포질 시그널링 도메인은 SEQ ID NO:5의 잔기 278-302에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:5의 잔기 278-302에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 나타내는 이의 기능성 변이체를 함유한다.

[0046] [0040] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL 레퍼런스 서열과 비교시 탈글리코실화되거나 부분적으로 탈글리코실화된다.

[0047] [0041] 본원에 따라 제공된 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 반감기 연장 모이어티(half-life extending moiety)를 함유하는 면역조절 단백질이 제공된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 반감기 연장 모이어티는 멀티머화 도메인, 알부민, 알부민-결합 폴리펩타이드, Pro/Ala/Ser (PAS), 인간 융모성 고나도트로핀의 베타 서브유닛의 C-말단 펩타이드(CTP), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 아미노산의 구조화되지 않은 긴 친수성 서열(XTEN), 히드록시에틸 전분(HES), 알부민-결합 소분자, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 경우에서, 반감기 연장 모이어티는 Pro/Ala/Ser (PAS)이거나 이를 포함하고 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 파실화(PASylated)된 것이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 반감기 연장 모이어티는 SEQ ID NO:904에 제시된 서열을 함유한다.

[0048] [0042] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 반감기 연장 모이어티는 멀티머화 도메인이거나 이를 함유한다. 경우에 따라, 멀티머화 도메인은 면역글로불린의 Fc 영역, 류신 지퍼, 이소류신 지퍼 또는 아연 핑거로부터 선택된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 멀티머화 도메인에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 링크된다.

[0049] [0043] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 면역조절 단백질은 제1 멀티머화 도메인에 링크된 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 제2 멀티머화 도메인에 링크된 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 멀티머로서, 여기서 상기 제1 및 제2 멀티머화 도메인은 상호작용하여 제1 및 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 멀티머를 형성한다. 일부 경우에서, 멀티머는 다이머이다.

[0050] [0044] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드와 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 동일하다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 다이머는 호모다이머이다. 경우에 따라, 다이머는 헤테로다이머이다.

[0051] [0045] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 멀티머화 도메인은 면역글로불린의 Fc 영역이거나 이를 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 면역글로불린 G1 (IgG1) 또는 면역글로불린 G2 (IgG2) 단백질의 것이다. 일부 예에서, 면역글로불린 단백질은 인간이거나 및/또는 Fc 영역은 인간이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 227에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:227에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 그의 변이체를 함유한다. 일부 측면에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 226에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:226에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 그의 변이체를 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 하나 이상 이펙터 기능을 나타낸다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 야생형 Fc 영역에 비해 하나 이상의 감소된 이펙터 기능을 나타내되, 선택적으로 여기서 야생형 인간 Fc는 인간 IgG1의 Fc이다.

[0052] [0046] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 하나 이상의 이펙터 기능은 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC), 보체 의존성 세포독성, 프로그램된 세포 사멸 및 세포성 식세포작용 중에서 선택된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 야생형 Fc 영역과 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 영역이다.

[0053] [0047] 제공된 임의의 일부 구체에에서, 변이체 Fc 영역의 하나 이상의 아미노산 치환은 N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 또는 L234A/L235E/G237A로부터 선택되며, 여기서 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 C220S을 추가로 포함하되, 여기서 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 일부 측면에서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 476-478 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS: 476-478 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 K447del을 함유하며, 여기서 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다.

[0054] [0048] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 632-634 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS: 632-634 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 함유한다.

[0055] [0049] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 474 또는 637에 제시된 아미노산 서열 또는 또는 SEQ ID NOS: 474 또는 637에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 함유한다.

[0056] [0050] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 478 또는 SEQ ID NO: 634에 제시된 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 477에 제시된 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 633에 제시된 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 474에 제시된 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NO:637에 제시된 아미노산 서열을 함유한다.

[0057] [0051] 본원에 따라 (a) ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드로서, 상기 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드이 동일한 엑토도메인(들)에 대해 결합하는 것에 비해 변경된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드; 및 (b) 야생형 인간 IgG1과 비교시 N297G/K447del, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del 또는 L234A/L235E/G237A/K447del로부터 선택된 아미노산 치환을 함유하는 변이체 Fc 영역으로서, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 변이체 Fc을 포함하는 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 경우에서, 면역조절 단백질은 다이머이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 C220S를 더 포함하되, 여기서 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 일부 예에서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 632-634 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는, SEQ ID NOS:632-634 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 474 또는 637에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 474 또는 637에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 함유한다.

[0058] [0052] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 변이체 Fc 영역에 직접, 또는 링커를 통해 간접적으로 링크된다. 일부 예에서, 링커는 1 내지 10 아미노산을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 링커는 AAA, G4S (SEQ ID NO: 636), $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 229) 또는 GSGGGGS 링커 (SEQ ID NO: 635)로부터 선택된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 링커는 $(G_4S)_3$ (SEQ ID NO: 228)이다.

[0059] [0053] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 링커는 AAA이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 링커는 G4S (SEQ ID NO:636)이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 링커는 $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO:229)이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 링커는 GSGGGGS 링커 (SEQ ID NO: 635)이다.

[0060] [0054] 예컨대 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질과 같은 융합 단백질의 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인이거나 이를 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/Q100R을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 567에 제시된 서열을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/N57Y/Q100R을 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 565에 제시된 서열을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52L/N57H/Q100R을 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 761에 제시된 서열을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/N57Y/Q100P를 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 570에 제시된 서열을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52D를 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 548에 제시된 서열을 갖는다.

[0061] [0055] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, SEQ ID NO: 928에 제시된 아미노산 서열을 갖는 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, SEQ ID NO: 928에 제시된 서열과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다.

[0062] [0056] 특정 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질, 예컨대 융합 단백질, 예컨대 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질은, CD28 및 ICOS와 결합한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질은 예컨대 SEQ ID NO:229에 제시된 링커를 통해 링크된, 예컨대 SEQ ID NO:545에 제시된 ICOSL IgV 부분을 함유하는 인간 야생형 ICOSL-Fc 융합 단백질의 Fc 영역에 대한 결합 친화성에 비해, CD28 및/또는 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 나타낸다. 이러한 예에서, Fc 영역은, 예컨대 SEQ ID NO:637에 제시된 바와 같이, 인간 IgG1 Fc에서 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 함유하는 불활성 또는 무이펙터(effectorless) Fc이다.

[0063] [0057] 본원에 따라 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드에 링크된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드들 중 어느 하나를 함유하는 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 경우에서, IgSF 도메인은 친화성 변형되어, 비변형 또는 야생형 IgSF 도메인에 비해 그의 동족 결합 파트너(들) 중 하나 이상에 대해 변경된 결합을 나타낸다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, IgSF 도메인은 비변형 또는 야생형 IgSF 도메인에 비해 그의 동족 결합 파트너(들) 중 하나 이상에 대해 증가된 결합을 나타낸다.

[0064] [0058] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 제1 ICOSL 변이체 폴리펩타이드이고 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 본원에 제공된 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드로부터의 IgSF 도메인으로서, 여기서 제1 및 제2 ICOSL 변이체는 동일 또는 상이하다.

[0065] [0059] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28 또는 ICOS에 특이적으로 결합할 수 있고 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 ICOSL 변이체 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합된 것을 제외한 다른 결합 파트너에 결합할 수 있다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, IgSF 도메인은 B7 패밀리의 멤버로부터 유래한다.

[0066] [0060] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, IgSF 도메인은 종양에서 발현되는 리간드에 결합하는 종양-국소화 모이어티이거나 또는 염증 환경의 세포나 조직에서 발현되는 리간드에 결합하는 염증-국소화 모이어티이다. 일부 경우에서, 리간드는 B7H6이다. 일부 예에서, IgSF 도메인은 NKp30으로부터 유래한다.

[0067] [0061] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 IgV 도메인이거나 이를 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 L30V/A60V/S64P/S86G를 함유하는 변이체 NKp30 분자이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 SEQ ID NO: 504에 제시된 서열을 갖는다.

[0068] [0062] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, IgSF 도메인은 IgV 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인이거나 또는 이를 함유한다.

[0069] [0063] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인이거나 이를 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/Q100R을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 567에 제시된 서열을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/N57Y/Q100R을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 565에 제시된 서열을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52L/N57H/Q100R을 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 761에 제시된 서열을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/N57Y/Q100P를 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 570에 제시된 서열을 갖는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52D를 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 폴리펩타이드 SEQ ID NO:548에 제시된 서열을 갖는다.

[0070] [0064] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 면역조절 단백질은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 IgSF 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 중 일방 또는 양자 모두에 링크된 멀티머화 도메인을 포함한다. 일부 경우에서, 멀티머화 도메인은은 이펙터 기능이 감소된 Fc 도메인 또는 이의 변이체이다.

[0071] [0065] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 면역조절 단백질은 다이머형이다. 일부 경우에서, 면역조절 단백질은 호모다이머형이다. 일부 측면에서, 면역조절 단백질은 헤테로다이머형이다.

[0072] [0066] 본원에 따라 임의의 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 임의의 제공된 면역조절 단백질 및 이종(heterologous) 모이어티를 함유하는 컨쥬게이트가 제공된다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 이종 모이어티에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 링크된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 표적화 모이어

티는 단백질, 펩타이드, 핵산, 소분자 또는 나노입자이다. 일부 예에서, 표적 모이어티는 단백질 또는 펩타이드이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 컨쥬게이트는 융합 단백질이다.

[0073] [0067] 본원에 따라 임의의 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 임의의 제공된 면역조절 단백질 및 이종 모이어티를 함유하는 융합 단백질이 제공된다. 일부 경우에서, 모이어티는 세포 표면의 분자에 특이적으로 결합하는 표적화 모이어티이다. 일부 예에서, 표적화 모이어티는 면역 세포 표면의 분자에 특이적으로 결합한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 면역 세포는 항원 제시 세포 또는 림프구이다. 일부 경우에서, 표적화 모이어티는 종양 표면의 분자에 결합하는 종양-국소화 모이어티이다.

[0074] [0068] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 표적화 모이어티는 분자 HER1/EGFR, HER2/ERBB2, CD20, CD25 (IL-2R α 수용체), CD33, CD52, CD133, CD206, CEA, CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5, CEACAM6, 암 항원 125 (CA125), 알파-태아단백질 (AFP), 루이스 Y, 태그72, 카프린-1, 메소텔린, PDGF 수용체 (PDGFR; 예컨대 PDGF-R α), PD-1, PD-L1, CTLA-4, IL-2 수용체, 혈관내피 성장인자 (VEGF), CD30, EpCAM, EphA2, 글리피칸-3, gpA33, 뮤신, CAIX, PSMA, 폴레이트-결합 단백질, 강글리오사이드 (예컨대 GD2, GD3, GM1 및 GM2), VEGF 수용체 (VEGFR),VEGFR2, VEGF-A, 인테그린 αVβ3, 인테그린 α5β1, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, 테나신, AFP, BCR 복합체, CD3, CD18, CD44, CTLA-4, gp72, HLA-DR 10 β, HLA-DR 항원, IgE, MUC-1, nuC242, PEM 항원, 메탈로프로테이나제, 에프린 수용체, 에프린 리간드, HGF 수용체, CXCR4, CXCR4, 봄베신 수용체, SK-1항원, Bcr-abl, RET, MET, TRKB, TIE2, ALK, ROS, EML4-ALK, ROS1, BRAFV600E, SRC, c-KIT, mTOR, TSC1, TSC2, BTK, KIT, BRCA, CDK 4/6, JAK1, JAK2, BRAF, FLT-3, MEK1, MEK2, SMO 또는 B7-H6 (NCR3LG1)에 특이적이거나 또는 이들 성분에 결합한다. 일부 측면에서, 표적화 모이어티는 PD-L1에 결합한다.

[0075] [0069] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 항원-결합 단편이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 항체는 세툭시맙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙, 트라스투주맙, 아도-트라스투주맙, 엠타신, 토시투모맙(Bexxar®), 리툭시맙(리툭산, 맙테라), 이브리투모맙 티욱세탄(제발린), 다클리주맙(제나팍스), 겜투주맙(마일로타르그), 알렘투주맙, CEA-스캔 Fab 단편, OC125 모노클로날 항체, ab75705, B72.3, 베바시주맙(Avastin®), 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보자티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 디누툭시맙(Unituxin™), 엘로티닙, 에베롤리무스, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 올라파립, 올라라투맙(Lartruvo™), 팔보시클립, 파조파닙, 페르투주맙(Perjeta®), 라무시루맙(Cyramza®), 레고라페닙, 룩소리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 비스모데깁, 바실릭시맙, 이필리무맙, 니보루맙, 펨브롤리주맙, MPDL3280A, 피딜리주맙(CT-011), AMP-224, MSB001078C, 또는 MEDI4736, BMS-935559, LY3300054, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 두르발루맙으로부터 선택되거나 또는 이의 항원 단편이다.

[0076] [0070] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 항체 또는 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄의 N-말단에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 링크된다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 항체 또는 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄의 C-말단에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 링크된다.

[0077] [0071] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 컨쥬게이트는 2가, 4가, 6가 또는 8가이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 이종 모이어티는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 탐지 또는 정제를 위한 표지이거나 이를 함유한다.

[0078] [0072] 본원에 따라 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인 중 하나 이상의 아미노산이 변형된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드로서, 여기서 상기 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인(들)에 대해 결합하는 것에 비해 변경된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드; 및 상기 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 탐지 또는 정제를 위한 표지를 함유하는 1가 융합 단백질이 제공된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 탐지 또는 정제를 위한 표지는 폴리-히스티딘 (His) 태그, FLAG-태그, Myc-태그, 또는 형광 단백질-태그이다.

[0079] [0073] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32를 참조로 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227로부터 선택된 위치(들)에 대응하는 위치에서 하나 이상의 아미노산 변형을 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32를 참

조로 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227로부터 선택된 위치(들)에 대응하는 위치에서 하나 이상의 아미노산 변형을 함유한다.

[0080] [0074] 일부 경우에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, S121G, V122A, V122M, F120S, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된다. 일부 경우에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R,S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된다.

[0081] [0075] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO:32에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO:32에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 (iii) IgV 도메인 또는 IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편 또는 양자 모두를 포함하는 (i) 또는 (ii)의 일부분을 함유한다.

[0082] [0076] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 196, 545, 600-605 및 623-628 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 32, 196, 545, 600-605 및 623-628 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0083] [0077] 본원에 따라 제공된 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자(들)이 제공된다. 일부 경우에서, 핵산 분자s(들)은 합성 핵산이다. 일부 예에서, 핵산 분자(들)은 cDNA이다.

[0084] [0078] 본원에 따라 제공된 핵산 분자(들)을 함유하는 벡터가 제공된다. 일부 경우에서, 벡터는 발현 벡터이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 벡터는 포유동물 발현 벡터 또는 바이러스 벡터이다.

[0085] [0079] 본원에 따라 제공된 임의의 벡터를 함유하는 세포가 제공된다. 일부 경우에서, 세포는 포유동물 세포이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 이의 유도체이다.

[0086] [0080] 본원에 따라, 임의의 제공된 핵산 분자 또는 벡터를 하기 단백질이 세포에서 발현하는 조건 하에 숙주 세포 내로 도입시키는 것을 포함하는, 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질의 제조 방법이 제공된다. 일부 예에서, 숙주 세포는 포유동물 세포이다. 경우에 따라, 포유동물 세포는 차이니즈 햄스터 난소 세포 또는 이의 유도체이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 이 방법은 세포로부터 단백질을 단리 또는 정제하는 것을 더 포함한다.

[0087] [0081] 본원에 따라 제공된 임의의 방법에 의해 생산된 단백질이 제공된다.

[0088] [0082] 본원에 따라, 제공된 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 단백질, 또는 면역조절 단백질을 함유하는 조성물이 제공되되, 여기서 조성물 내 상기 단백질 또는 면역조절 단백질의 개별 서열의 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%는 동일한 서열 길이를 갖는 것이고 선택적으로, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 단백질 또는 면역조절 단백질은 차이니즈 햄스터 난소 세포 또는 이의 유도체로부터 정제된다.

[0089] [0083] 본원에 따라 제공된 막관통 도메인을 함유하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 및 재조합 항원 수용체의 하나 이상의 사슬을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 함유하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다. 일부 경우에서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 조작된 T 세포 수용체 (TCR)이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 및 재조합 수용체의 하나 이상의 사슬을 인코딩하는 하나 이상 핵산은 각각 리보좀 스키핑(ribosome skipping)을 일으키는 펩타이드 또는 자가-절단 펩타이드를 인코딩하는 핵산에 의해 분리된다.

[0090] [0084] 일부 예에서, 폴리뉴클레오타이드는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산, 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드를 인코딩하는 핵산 및 CAR을 인코딩하는 핵산을 함유한다. 일부 예에서, 폴리뉴클레오타이드는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산, 제1 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드를 인코딩하는 핵산, 조작된 TCR알파 사슬 또는 조작된 TCR베타 사슬 중 하나를 인코딩하는 핵산, 제2 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드를 인코딩하는 핵산, 및 조작된 TCR알파 사슬 또는 조작된 TCR베타 사슬 중 다른 하나를 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 측면에서, 인코딩된 제1 및 제2 자가-절단 펩타이드는 동일하다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드는 T2A, P2A, E2A 또는 F2A이다.

[0091] [0085] 본원에 따라 제공된 임의의 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 벡터가 제공된다. 일부 경우에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터이다.

[0092] [0086] 본원에 따라 제공된 임의의 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터를 함유하는 조작된 세포가 제공된다. 또한 제공된 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 또는 융합 단백질을 함유하는 조작된 세포도 제공된다.

[0093] [0087] 본원에 따라 제공된 임의의 핵산 분자s 또는 벡터를 함유하는 조작된 세포가 제공된다s. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질을 인코딩하는 핵산은 시그널 펩타이드를 인코딩한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 막관통 도메인을 함유하지 않으며/않거나 세포 표면에서 발현되지 않는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 조작된 세포로부터 분비된다. 일부 측면에서, 조작된 세포는 막관통 도메인을 함유하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 측면에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 세포 표면에서 발현된다.

[0094] [0088] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 세포는 면역 세포이다. 일부 경우에서, 면역 세포는 항원 제시 세포 (APC) 또는 림프구이다. 일부 예에서, 조작된 세포는 일차 세포이다. 경우에 따라, 세포는 포유동물 세포이다. 일부 경우에서, 세포는 인간 세포이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 림프구는 T 세포이다. 일부 예에서, 조작된 세포는 APC이고 APC는 인공 APC이다.

[0095] [0089] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 조작된 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 조작된 T-세포 수용체를 더 함유한다.

[0096] [0090] 본원에 따라 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 제공된 면역조절 단백질, 제공된 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 함유하는 감염 물질(infectious agent)이 제공된다. 일부 경우에서, 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 막관통 도메인을 함유하지 않으며/않거나 그것이 발현되는 세포의 표면에서 발현되지 않는다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 발현될 때 감염 물질로부터 분비된다. 일부 경우에서, 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인을 포함한다.

[0097] [0091] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 그것이 발현되는 세포의 표면

에서 발현된다. 일부 경우에서, 감염 물질은 세균 또는 바이러스이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 바이러스는 항암 바이러스(oncolytic virus)이다. 일부 구체예에서, 항암 바이러스는 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 대상포진 바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 레오바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 파보바이러스, 홍역 바이러스, 수포성 구내염 바이러스 (VSV), 콕사키 바이러스 또는 백시니아 바이러스이다.

[0098] [0092] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 바이러스는 특이적으로 수지상 세포(DC)를 표적으로 삼거나 및/또는 수지상 세포-지향성(dendritic cell-tropic)이다. 일부 구체예에서 바이러스는 변형된 신드비스 바이러스 엔벨로프 산물로 슈도타이프된 렌티바이러스 벡터이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 감염 물질은 표적 세포의 사멸을 야기하거나 또는 면역 반응을 개시 또는 부스트할 수 있는 또 다른 유전자 산물을 인코딩하는 핵산 분자를 더 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예에서, 이러한 추가의 유전자 산물은 항암제, 항대사제, 항혈관형성제, 면역조절 분자, 면역 체크포인트 억제제, 항체, 사이토카인, 성장 인자, 항원, 세포독성 유전자 산물, 프로-아폽토시스 유전자 산물, 항-아폽토시스 유전자 산물, 세포 매트릭스 분해 유전자, 조직 재생을 위한 유전자 또는 인간의 체세포를 다분화능으로 재프로그램하는 유전자로부터 선택된다.

[0099] [0093] 본원에 따라 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 컨쥬게이트 또는 융합 단백질 또는 임의의 제공된 조작된 세포 또는 감염 물질을 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 의약 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 함유한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 의약 조성물은 멸균된 것이다.

[0100] [0094] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 바이알에 의약 조성물을 함유하는 제조 물품(article of manufacture)이 제공된다. 일부 경우에서, 바이알은 밀봉된다.

[0101] [0095] 본원에 따라 제공된 임의의 조성물 및 사용 지침을 포함하는 키트가 제공된다. 또한 제공된 임의의 제조 물품 및 사용 지침을 함유하는 키트도 제공된다.

[0102] [0096] 본원에 따라 대상자에게 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 면역 반응을 조절하는 방법이 제공된다. 또한 대상자에게 조작된 세포를 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 면역 반응을 조절하는 방법도 제공된다. 일부 경우에서, 조작된 세포는 대상자에게 자가(autologous)이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 조작된 세포는 대상자에게 동종이계(allogenic)이다.

[0103] [0097] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 면역 반응의 조절은 대상자의 질병 또는 병태를 치료한다. 일부 측면에서, 면역 반응이 증가한다.

[0104] [0098] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 종양-국소화(tumor-localizing) 모이어티에 링크된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질 또는 컨쥬게이트가 대상자에게 투여된다. 일부 경우에서, 종양-국소화 모이어티는 종양 항원을 인식하는 결합 분자이거나 또는 종양 항원을 인식하는 결합 분자를 포함한다. 일부 구체예들에서 상기 결합 분자는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 함유하거나 또는 야생형 IgSF 도메인 또는 그의 변이체를 포함한다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 면역조절 단백질 또는 컨쥬게이트 또는 융합 단백질은 대상자에게 투여된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 막관통 면역조절 단백질인 체 ICOSL 폴리펩타이드가 대상자에게 투여된다. 일부 경우에서, 막관통 면역조절 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 조작된 세포가 대상자에게 투여된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 질병 또는 병태는 종양 또는 암이다. 일부 예에서, 질병 또는 병태는 흑색종, 폐암, 방광암, 혈액학적 악성종양, 간암, 뇌암, 신장암, 유방암, 췌장암, 대장암, 비장암, 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁암, 위암, 근골격계암, 두경부암, 위장관암, 생식세포 암, 또는 내분비 및 신경 내분비 세포 암으로부터 선택된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 면역 반응은 감소된다.

[0105] [0099] 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 가용성인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질이 대상자에게 투여된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 가용성 면역조절 단백질은 면역조절 Fc 융합 단백질이다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 또는 융합 단백질이 대상자에게 투여된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 분비가능한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 조작된 세포가 대상자에게 투여된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 제공된 조작된 세포가 대상자에게 투여된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 감염 물질 encoding 분비가능한 면역조절 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 감염 물질이, 선택적으로 상기 감염 물질이 종양 세포 또는 면역 세포를 감염시켜 분비가능한 면역조절 단백질이 감염된 세포로부터 분비되는 조건 하에서, 대상자에게 투여된다. 제공된 임의의 일부 구체예들에서, 질병 또는 병태는 염증성 또는 자가면역 질병 또는 병태이다. 일부 구체예에서, 질병 또는 병태는 항호중구 세포질 항체 (ANCA)-관련 혈관염, 혈관염, 자가면역 피부 질환, 이식, 류마티스성 질환, 염증

상 위장관 질환, 염증상 안질환, 염증상 신경 질환, 염증상 폐질환, 염증성 내분비 질환, 또는 자가면역 혈액학적 질환이다. 일부 사례에서, 질병 또는 병태는 염증성 장질환, 이식, 크론씨병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염 또는 건선으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0106] [0100] 도 1은 표적 항원-발현 세포와 공동-배양 후, 항-CD19 키메라 항원 수용체 (CAR) 단독 또는 예시적인 막관통 면역조절 TIP (CD80-TIP 또는 ICOSL-TIP) 또는 상응하는 CD80 또는 ICOSL 야생형 막관통 단백질에 의해 조작된 세포의 세포독성 사멸 활성을 반영하는 임피던스 결과를 나타낸 도면이다. 임피던스는 AceaReal-Time Cell Analyzer (RTCA)를 사용하여 평가되었으며, 96-웰 마이크로전자 플레이트(E-plate)의 배지에서 임피던스 변화를 측정한다.

[0101] 도 2A는 일차 T 세포가 CAR 및 TIP 단백질 양자 모두를 인코딩하는 바이러스에 의해 효과적으로 형질도입됨을 보여준다. 이어서 항-CD3 플러스 항-CD28 비드에 의해 48 시간 활성화된 일차 인간 T 세포를 BFP 리포터와 함께 항-CD19 CAR을 인코딩하는 렌티바이러스, 플러스 GFP 리포터와 함께 ICOSL TIP을 인코딩하는 제2의 렌티바이러스에 의해 형질도입하였다. FACs 플롯은 y축에 BFP 발현 그리고 x축에 GFP 발현을 나타내며 각 4분면에 속하는 T 세포 백분율을 나타낸다. 결과는 배양체가 CAR 만으로 형질도입된 세포(좌상단 사분면), TIP만으로 형질도입된 세포(우하단 사분면), 두 가지 모두의 바이러스로 형질도입된 세포(우하단 사분면) 그리고 어느 것에 의해서도 형질도입되지 않은 세포(우상단 사분면)를 포함함을 보여준다. 도 2B에서, CAR-T 세포 상에서 발현된 TIP는 CAR-T 세포에 대한 공동자극(co-stimulation)을 제공한다. TIP 공동-형질도입되거나 되지 않은 CAR-T 세포들을 Cell-Trace Far Red로 표지하고 CAR을 관여시키기 위해 CD19+ NALM6 세포주와 함께 인큐베이션시켰다. 형광 염료로 희석시킨 CAR-발현 세포의 백분율에 의해 증식을 평가하였다. 돌연변이된 TIP에 의해 형질도입된 세포들은 TIPfmf 갖지 않거나 또는 야생형 ICOSL에 의해 형질도입된 것들에 비해 CAR+ T 세포의 증가된 증식을 나타내었다. CAR 발현이 결여된 모크(mock) 형질도입 세포들은 이 분석에서 증식에 실패하였다.

[0102] 도 3A-3B는, 항-CD3과의 공동고정시, 사이토카인 방출을 통한, 야생형 (WT) 또는 변이체 ICOSL의 공동자극 능력을 입증한다. 40 nM (화살표) 또는 10 nM WT 또는 변이체 ICOSL을 이용하여 96-웰의 평평 바닥 폴리스티렌 조직 배양플레이트의 웰에 10 nM 항-CD3을 습식 코팅시켰다. 100,000 정제된 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ (pan) T-세포를 첨가하고 사이토카인 방출에 대해 ELISA 분석하기 위해 상등액을 72 시간 후에 수확하였다. 도 3A는 pan T-세포 공동자극으로부터 분비된 IFN-감마를 나타내고 도 3B는 부비된 IL-17 단백질 수준을 나타낸다. 이들 그래프들은 pan T-세포 공동자극으로부터의 전형적인 IFN-감마 및 IL-17 응답을 나타낸다.

[0103] 도 4A-4B는 항-CD3과의 공동고정시, 증식을 통한, 야생형 (WT) 또는 변이체 ICOSL의 공동자극 능력을 입증한다. CFSE-표지된 pan T-세포들을 전술한 바와 같은 항-CD3 및 ICOSL 코팅 플레이트에서 72 시간 인큐베이션시켰다. 세포들을 수확, 세척하고 형광 컨쥬게이트된 항-CD4 또는 항-CD8 항체로 염색한 다음, 유세포분석에 의해 검정하였다. 비자극 대조군 CFSE-표지된 T-세포를 이용하여 게이트 및 사이토미터 전압을 설정하였다. 대조군으로부터의 CFSE 희석에 의해 증식을 측정하였다. 도 4A는 40 nM ICOSL 공동자극 후 총 증식 백분율(화살표), $CD4^+$ (색칠한 막대), 및 $CD8^+$ 세포 (빗금친 막대) T-세포를 나타낸다. 도 4B는 10 nM ICOSL 공동자극 후 총 pan T-세포 증식 백분율을 나타낸다. 이들 그래프들은 pan T-세포 공동자극으로부터의 전형적인 IFN-감마 및 IL-17 응답을 나타낸다.

[0104] 도 5는 인간 림프구 혼합배양 반응 (MLR)에 있어서의 ICOSL vIgD 후보 기능을 도시한다. ICOSL 변이체 및 이들의 돌연변이를 야생형 ICOSL, 음성 대조군들인 PDL2-Fc 및 인간 IgG, 양성 대조군인 벤치마크 분자 CTLA-Ig 벨라타셉트와 함께 x축에 나타내었다. 그래프를 가로지르는 직선은 음성 대조군 배양체의 상등액에서 검출된 IFN-감마의 베이스라인 양을 나타낸다. 각각의 ICOSL 변이체 후보 또는 대조군에 있어서, 3가지 상이한 농도로 시험하되, 배양체 내 가장 높은 단백질 농도는 40 nM이었고 이를 화살표로 표시하였다. ICOSL 변이체의 대다수의 후보는 이들 배양체에서의 IFN-감마 농도가 더 낮은 것에 의해 반영되는 바와 같이 벨라타셉트(벨라타셉트)에 비해 시험된 모든 세 가지 농도에서 더 우수한 길항 활성을 나타내었다.

[0105] 도 6A-6D는 B-T 공동배양 분석에서 B 및 T 세포 반응에 대한 가용성 ICOSL Fc-융합 단백질의 억제를 나타낸 도면이다. 도 6A는 가용성 ICOSL Fc-융합 단백질 inhibition of T 세포-구동된 B 세포 증식의 가용성 ICOSL Fc-융합 단백질 억제를 나타낸다. 단일 공여자로부터 정제된 CD4+ T 세포 및 B 세포를 CFSE-표지하고, 표시된 ICOSL Fc-융합 단백질에 의해 또는 의하지 않고, 표시된 미토겐의 존재 또는 부재 하에 1:1 비율로 공동-인큐베이션하였다. 세포들을 100 ng/ml의 Staph 내독소 B (SEB), 1 mg/ml의 포크위드(Pokeweed) 미토겐 (PWM)

또는 양자 모두로 자극시켰다. ICOSL Fc-융합 단백질은 최종 농도 40 nM으로 포함시키고 배양체를 7일간 인큐베이션한 다음 FACS 분석하였다. 분열된 B 세포의 수를, 이들의 희석된 CFSE를 갖는 배양체 내 세포 수로부터 구하였다. 야생형을 제외한 시험된 모든 ICOSL Fc-융합 단백질이 B 세포 증식을 저감시켰다. 도 6B-6D는 ICOSL Fc-융합 단백질이 B-T 공동 배양체에서의 사이토카인 T 세포 사이토카인 생성을 억제함을 보여준다. 전술한 배양체로부터의 상등액을 제7일에 수확하고 LEGENDplex Human Th Cytokine Panel (Biolegend)을 이용하여 사이토카인 함량을 분석하였다. T 세포 production of IL-5 (도 6B), IL-13 (도6C) 및 IL-21 (도 6D)의 T 세포 생산은 ICOSL Fc-융합 단백질의 포함에 의해 약화된다.

[0106] 도 7A-7F는 인간 PBMC 세포가 면역결핍 NSG 쥐 숙주에 입양전달된, 이식편 대 숙주 질환(GVHD)의 마우스 모델에 있어서 상이한 종결점(endpoints)을 도시한다. 도 7A는 처리된 동물의 생존 곡선을 나타낸다. 식염수 대조군 동물에서는 공격적인 질병 경과 및 이어지는 사망이 관찰되었고, 야생형 ICOSL-Fc, 뿐만 아니라 N52H/I143T ICOSL 변이체로 처리된 동물에서도 이와 유사한 생존이 관찰되었다. 변이체 N52H/N57Y/Q100P는 임상 벤치마크 벨라타셉트와 필적할만한 개선된 생존율을 나타냈다. 도 7B는 체중 감량에서 유사한 추세를 나타내는데, 다른 모든 그룹에서는 급속한 체중 감량이 경험되었음에도 불구하고 ICOSL 변이체 N52H/N57Y/Q100P는 벨라타셉트로 처리된 동물과 유사한 체중 유지를 나타내었다. 도 7C는 표준화된 GVHD 질병 활동 지수 (DAI) 관측치의 임상 점수를 나타내는데, 임상 벤치마크 벨라타셉트에 필적하게, ICOSL 변이체 N52H/N57Y/Q100P로 처리된 동물에서 더 낮은 점수를 나타내는 반면, 다른 동물 그룹은 더 높은 DAI 점수를 나타냈음을 다시 한번 보여준다. 도 7D는 제14일에 측정된 실험 동물로부터의 혈중 CD4 및 CD8 백분율의 유세포분석 측정치를 나타낸다. 실험 그룹들 간의 CD8 세포 백분율은 대체로 동일하였으나, ICOSL 변이체 N52H/N57Y/Q100P 및 벨라타셉트로 처리된 동물들은 다른 실험 그룹에 비해 더 낮은 CD4 세포 백분율을 나타냈다.

[0107] 도 7E는 부가적인 ICOSL 변이체 분자를 시험하는 유사 실험으로부터의 생존 곡선을 나타낸다. 도 7F는 부가적인 ICOSL 변이체 분자를 시험하는 유사 실험으로부터의 임상 점수를 나타낸다.

[0108] 도 8은 표시된 변이체 적층(stack) 분자 vIgD C-L에 의해 전달된, 위치화된(localized) 공동자극 활성을 나타내며, 여기서 C는 ICOSL 공동자자극 도메인을 나타내고 L은 NKp30 위치화 도메인을 나타낸다. 이 분석에서, 위치화 표면 단백질 인 B7-H6을 발현하는 표적 K562 세포를 항-CD3의 존재하에 인간 T 세포와 함께 배양하고 T 세포 활성화를 배양 상등액 중의 IFN-감마 수준으로 평가하였다. 항-CD3 단독 또는 비 적층(no 적층) 변이체 Fc 분자를 포함하여 T 세포 활성화를 유도하지 않았다. 마찬가지로, Fc 융합 단백질로서 단독의 야생형 위치화 NKp30 도메인과만, 또는 야생형 공동자극 ICOSL 도메인 단독과만 인큐베이션된 세포는 T 세포 활성화를 초래하지 않았다. 공동자극 도메인과 위치화 도메인 양자 모두의 야생형 버전을 함유하는 적층된 도메인은 시험된 최고 농도에서 측정 가능한 IFN-감마를 유도하였지만, 공동자극 적층체를 위치화하는 변이체는 최고 농도에서 2배 이상의 IFN-감마 수준을 유도하였고, IFN-감마 수준은 농도가 하강 적정됨에 따라 여전히 관찰되었다.

[0109] 도 9는 지연형 과민성(DTH)의 표준 모델로부터의 마우스에 있어서의 귀 두께의 변화를 요약한 도면이다. 오브알부민으로 감작시킨 다음 동일한 단백질을 이용하여 귀를 챌린지한 PBS 처리 동물들은 가장 톺은 귀 부종(swelling) 측정치를 나타낸다. 임상 벤치마크인 아바타셉트로 처리된 마우스들은 귀 챌린치 후에 약간 감소된 귀 부종을 나타냈다. 5개의 모든 ICOSL 변이체 처리 그룹은 아바타셉트에 비해 귀 부종이 동등하거나 개선된 감소를 나타냈다.

[0110] 도 10A-10C는 항체 (V-Mab)에 컨쥬게이트된 변이체 IgSF 도메인 (vIgD)의 예시적인 다양한 배열을 나타낸 도면이다. 도 10A는 vIgD가 항체의 경쇄의 N-및/또는 C-말단에 직접 또는 간접적으로 연결되어 있는 다양한 배치를 나타낸다. 도 10B는 vIgD가 항체의 중쇄의 N-및/또는 C-말단에 직접 또는 간접적으로 연결되어 있는 다양한 배치를 나타낸다. 도 10C는 도 10A의 경쇄 및 도 10B의 중쇄가 세포에서 공동-발현되는 경우의 결과적인 V-Mab의 배열을 나타낸 도면이다.

[0111] 도 11A-11B는 동족 결합 파트너에 대한 V-Mab 특이성을 나타낸다. 결합 분석은 인간 HER2, CD28, CTLA-4 또는 ICOS의 포유동물 표면 발현을 위해 DNA로 일시적으로 형질감염시킨 Expi293 세포에서 수행하였다. 200,000개의 형질감염 세포를 100,000 pM 내지 100 pM의 모 (parental) 항체 (C1) 또는 다양한 V-Mab (C2-9)와 함께 배양하였다. 결합되지 않은 항체를 제거하고, 결합된 항체를 형광 결합된 항-인간 IgG로 검출하고, 세포를 MFI에 대한 유세포 분석법 및 Fc 대조군에 대한 양의 백분율로 분석하였다. 도 11A는 모 항체와 유사한 수준의 HER2 형질감염체에 대한 V-Mab의 결합을 나타낸다. 모의(mock) 형질감염된 세포에 대한 결합은 Expi293 모세포에서 내인성 HER2 발현 수준이 낮기 때문에 WT ICOSL이 아닌 모든 V-Mab에서 관찰된다. 도 11B는 그의 동족 파트너에 대한 부모 IgSF- 도메인 (N52H/N57Y/Q100P)의 결합이 V-Mab에 의해 유지 또는 증가(C2, C3, C4, C5,

C6, C8, C9)됨을 보여준다.

[0112] 도 12는 항-CD3으로 공동고정시의 V-Mab 공동자극 및 증식능을 나타낸다. 10 nM 항-CD3을 30 nM 내지 3 nM의 부모 항체, V-Mab 또는 Fc 대조군을 갖는 96-웰 평면 바닥 폴리스티렌 조직 배양 플레이트의 웰에 습식 코팅하였다. CFSE- 표지된 pan T-세포를 72 시간 동안 첨가하였다. IFN-γ 분비를 ELISA에 의해 측정하고, 총 T-세포 증식은 CFSE 희석의 유세포 분석에 의해 측정하였다. IFN-γ 분비 및 IgSF-도메인 (N52H/N57Y/Q100P)의 증식은 WT ICOSL보다 크다. V-Mab은 부모 IgSF에 비해 증가된 사이토카인 및 증식적인 공동자극 수용체를 입증한다.

[0113] 도 13A-13C는 제공된 변이체 IgSF 도메인 분자의 다양한 포맷을 도시한 도면이다. 도 13A는: (1) Fc 사슬에 융합된, 변이체 IgSF 도메인 (vIgD); (2) 제1 변이체 IgSF 도메인 (제1 vIgD), 및 제2 IgSF 도메인, 예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인 (제2 vIgD)를 함유하는 적층 분자; (3) 제1 변이체 IgSF 도메인 (vIgD) 및 종양 항원을 표적화하는 IgSF 도메인, 예컨대 NkP30 IgSF 도메인을 함유하는 종양 표적화 IgSF 분자; 및 (4) 항체 (V-Mab)에 연결된, 변이체 IgSF 도메인(vIgD)을 비롯한 가용성 분자를 도시한 도면이다. 도 13B는 세포 표면에서 발현된 변이체 IgSF 도메인 (vIgD), 예컨대 변이체 ICOSL을 함유하는 막관통 면역조절 단백질 (TIP)을 나타낸 도면이다. 예시적인 일 구체예에서, 막관통 결합 vIgD의 동족 결합 파트너는 공동자극 수용체, 예컨대 CD28이고, vIgD을 함유하는 TIP(예컨대 ICOSL vIgD)는 공동자극 수용체를 자극하여 TIP가 공동자극 수용체를 발현하는 세포에서 양성 시그널을 유도한다. 도 13C는 변이체 IgSF 도메인 (vIgD), 예컨대 변이체 ICOSL이 세포, 예컨대 제1 T 세포 (예컨대 CAR T 세포)로부터 분비되는, 분비된 면역조절 단백질 (SIP)을 나타낸다. 예시적인 일 구체예에서, 분비된, vIgD의 동족 결합 파트너는 제1 세포 (예컨대 T 세포) 및/또는 제2 세포 (예컨대 T 세포; 내인성 또는 조작된, 예컨대 CAR T 세포) 상에서 발현될 수 있는, 예컨대 CD28과 같은 활성화 수용체이다. SIP가 그의 동족 결합 파트너와 결합되면, 활성화 수용체를 통한 시그널링이 차단된다. 모든 경우, vIgD는 V-도메인 (IgV) 단독, 조합 전체 세포외 도메인(ECD)을 비롯하여, V-도메인 (IgV)과 C-도메인 (IgC)의 조합, 또는 IgSF 수퍼패밀리 멤버의 Ig 도메인들의 임의 조합일 수 있다.

[0114] 도 14는 vIgD가 ICOSL의 IgSF 도메인의 변이체인 Fc (vIgD-Fc)에 융합된 변이체 IgSF 도메인 (vIgD)의 활성화를 나타내는 예시적인 개략도이다. 도시된 바와 같이, ICOSL의 가용성 vIgD는 그의 동족 결합 파트너와 상호작용하여 CD80 (B7-1)/CD86 (B7-2) 또는 ICOSL의 CD28 또는 ICOS와의 상호 작용을 각각 차단함으로써 CD28 및/또는 ICOSL 공동자극 수용체에 의한 공동자극을 차단한다.

[0115] 도 15는 변이체 IgSF 도메인 (vIgD)을 종양 세포에 위치시키기 위한 적층 분자의 예시적인 개략도이다. 이 포맷에서 적층 분자는 제1 변이체 IgSF 도메인 (제1 vIgD) 및 제2 IgSF 도메인 (예컨대 제2 vIgD)를 포함하는데 여기서 상기 제2 IgSF 도메인 (예컨대 제2 vIgD)은 종양 항원에 결합하는 종양-표적화된 IgSF 도메인이다. 예시적인 종양-표적화된 IgSF 도메인은 종양 항원 B7-H6에 결합하는 NkP30의 IgSF 도메인이다. 이 그림에서 vIgD는 ICOSL의 IgSF 도메인의 변이체이다. 도시된 바와 같이, 종양-표적화된 IgSF 도메인의 종양 세포 표면에 대한 결합은 종양 세포 표면에서 제1 vIgD를 국소화하는데 여기서 이것은 인접 면역 세포(예컨대 T 세포) 표면에서 발현되는 그의 동족 결합 파트너들 (예컨대 CD28 또는 ICOS)들 중 하나 이상과 상호작용하여 공동자극 수용체를 자극시킬 수 있다.

[0116] 도 16A는 제1 변이체 IgSF 도메인 (제1 vIgD), 예컨대 변이체 ICOSL 및 제2 IgSF 도메인, 예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인 (제2 vIgD)을 함유하는 적층 분자의 예시적인 다양한 배열을 나타낸 도면이다. 도시된 바와 같이, 제1 vIgD 및 제2 IgSF 도메인은 Fc 서브유닛의 N-또는 C-말단에 직접 또는 간접적으로 독립적으로 연결된다. 호모다이머 Fc 분자 생성에 있어, Fc 서브유닛은 세포 내 개별적인 Fc 서브유닛의 공동-발현에 의해 맷칭된 Fc 서브유닛과 호모다이머를 형성할 수 있는 것이다. 헤테로다이머 Fc 분자 생성에 있어, 개별적인 Fc 서브유닛들은 돌연변이(예컨대 CH3 도메인에 있어 "구멍에 손잡이(knob-into-hole)" 돌연변이)를 함유하여, 상기 개별적인 Fc 서브유닛들이 세포에서 공동발현될 경우 호모다이머에 비해 헤테로다이머 형성이 선호된다.

[0117] 도 16B는 제1 변이체 IgSF 도메인 (제1 vIgD), 제2 IgSF 도메인, 예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인 (제2 vIgD) 및 제3 IgSF 도메인, 예컨대 제3 변이체 IgSF 도메인(제3 vIgD)을 함유하는 적층 분자의 예시적인 다양한 배열을 나타낸 도면이다. 도시된 바와 같이, 제1 vIgD, 제2 IgSF 도메인, 및 제3 IgSF 도메인은 Fc 영역의 N-또는 C-말단에 직접 또는 간접적으로 독립적으로 연결된다. 호모다이머 Fc 분자 생성에 있어, Fc 서브유닛은 세포 내 개별적인 Fc 서브유닛의 공동-발현에 의해 맷칭된 Fc 서브유닛과 호모다이머를 형성할 수 있는 것이다.

[0118] 도 17은 항체 (V-Mab)에 컨쥬게이트된 변이체 IgSF 도메인 (vIgD)의 활성화를 예시적으로 도시한 도면으로서 여기서 상기 항체 (예컨대 항-HER2 항체)는 종양 세포의 표면 상의 항원과 결합하는 것이다. 이 도면에서,

vIgD는 ICOSL의 IgSF 도메인의 변이체이다. 도시된 바와 같이, 종양 세포 표면에 대한 항체 결합은 종양 세포 표면에서 vID를 국소화하는데 여기서 이것은 인접 면역 세포(예컨대 T 세포) 표면에서 발현되는 그의 동족 결합 파트너들 중 하나 이상과 상호작용하여 수용체 시그널링을 자극시킬 수 있다. 도시된 예시적인 일 구체예에서, 변이체 IgSF 도메인 (vIgD)은 ICOSL의 IgSF 도메인의 변이체이다. ICOSL vIgD의 CD28 또는 ICOS 공동자극 수용체에 대한 결합은 아고니스트 또는 공동자극 시그널을 제공한다.

[0119] 도 18은 40 nM의 Fc-대조군 단백질, 야생형 ICOSL-Fc, 야생형 CD80-Fc, 이들 양자 모두의 단백질 또는 표시된 돌연변이를 갖는 변이체 ICOSLFc-융합 단백질와 함RP 10 nM 항-CD3 인큐베이션시 일차 인간 T 세포의 나노스트링 전사 시그니처를 도시한다. 샘플로부터의 총 RNA를 수확된 세포로부터 준비하고 RNA를 나노스트링으로 옮기고 암 면역 칩을 사용하여 각 샘플에서 750의 유전자의 전사체를 정량화하였다. 변경된 전사체에는 언급된 전사체를 포함하여, 대각선 위 또는 아래의 수준의 것들도 포함된다.

[0120] 도 19는 다양한 면역조절 단백질의 존재하에 지시된 시간 동안, 도 18에 기술된 바와 같은 인큐베이션시의 예시적인 전사체의 전사 수준을 도시한다.

[0121] 도 20A-20B는 HER2 발현 표적과 함께 공동배양시 VmAb 매개된 T-세포 증식을 입증하는 도면이다. CFSE-표지된 pan T-세포를 VmAbs 또는 대조군 단백질의 존재하에 세포 표면 항-CD3 단일 사슬 Fv(OKT3) 및 HER2를 나타내는 K562-유래 인공 표적 세포로 활성화시켰다. 증식은 CD4+ (좌측 패널) 또는 CD8+ (우측 패널) 염색된 T-세포에 대한 CFSE-희석의 유세포 분석에 의해 측정하였다. 도 20A에서는, K562 세포를 적정하고 이펙터 : 표적 (E : T) 비를 40 내지 1280 : 1로 하여 T-세포로 플레이팅하였다. VmAbs, 모 IgSF 도메인 또는 WT ICOSL을 1000pM으로 첨가하였다. 도 20B에서는, K562 세포를 160 : 1의 E : T 비율로 T 세포에 첨가하였다. VmAbs 또는 대조군 단백질을 적정하고 3000 내지 37pM으로 첨가하였다.

[0122] 도 21은 일차 인간 T 세포에서 예시적인 재조합 E6-특이적 TCR 및 다양한 IgSF 도메인-함유 막관통 면역조절 단백질(TIP)에 의해 형질도입된 T 세포에 대한 증식 연구를 나타낸다.

[0123] 도 22A-22G는 절단된(truncated) ICOSL ECD Fc- 융합체와 같은 다양한 참조 서열에서 생성된 돌연변이 N52H/N57Y/Q100R/F172S를 함유하는 변이체 ICSL-Fc-융합체, ICOSL IgV 도메인 단독 Fc- 융합체 및/또는 SEQ ID NO:21에 제시된 레퍼런스 ICOSL 세포외 도메인(ECD) 서열을 참조로 N207G/L208G에서 돌연변이를 갖는 ICOSL 변이체 Fc 융합 분자에서의 단백질 분해의 SEC 분석을 보여준다. ExpiCHO-S 유래 세포를 사용하여 분자를 발현시켰다.

[0124] 도 23A-23B는 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 288), N52H/N57Y/Q100R (SEQ ID NO: 283), 및 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R (SEQ ID NO: 300)에 대응하는 아미노산 돌연변이에 의해 친화성-변형된 IgSF를 함유하는 ECD를 함유하는 변이체 ICOSL TIP을 발현하는 K652 세포에 의해 자극된 CD4 및 CD8 인간 T 세포의 증식을 나타낸 도면이다.

[0125] 도 24A는 V-mAbs의 HER2 및 CD28에 대한 결합을 나타낸다. 도 24B-24F는 IL-2 프로모터 루시페라제 리포터를 갖는 Jurkat 세포를 이용하여 형질감염된 세포 시스템을 이용하는 T 세포의 VmAb 공동자극 결과를 나타내며, V-mAb가 HER2+ K562/OKT3 세포의 존재 하에 유의적인 공동자극 시그널을 제공함을 보여준다.

[0126] 도 25A-25D는 동족 결합 파트너 B7H6 (도 25A), ICOS (도 25B), CD28 (도 25C), 및 CTLA-4 (도 25D)를 발현하는 세포에 대한 적층 Fc-융합 분자의 결합을 나타낸다.

[0127] 도 26A-26B는 예시적으로 시험된 ICOSL/NKp30 적층 단백질에 대한 바이오활성 연구를 나타낸다.

[0128] 도 27은 CD4+ 또는 CD8+ 염색 T-세포에 대한 CFSE-희석의 유세포분석에 의해 측정된 바와 같은, ICOSL/NKp30 적층 단백질에 의해 유도된 증식을 나타낸다.

[0129] 도 28은 시험된 ICOSL/NKp30 적층 단백질과 mPD-1 mAb와의 조합.의 항-종양 효과를 나타낸다.

[0130] 도 29A-29E는 평균 발 점수합(mean sum paw score)(도 29A), 탐지된 CII IgG(도 29B), 혈청 사이토카인 수준(도 29C), CD44+ 활성화된 T 세포 또는 T_{FH} 세포(도 29D), 및 배출(draining) 림프절에 있어서의 B 세포 분율(도 29E)을 비롯한, 콜라겐-유도된 관절염(CIA) 모델에서의 예시적인 ICOSL IgV-Fc 융합 분자의 예방적 투약의 항염 활성을 나타낸 도면이다.

[0131] 도 30A-30D는 평균 발 점수합(mean sum paw score, 도 30A) 및 혈청 사이토카인 수준(도 30C-30D)을 비롯하여, 콜라겐-유도된 관절염(CIA) 모델에서의 예시적인 ICOSL IgV-Fc 융합 분자의 지연된 투약의 항염 활성을

나타낸 도면이다.

[0132] 도 31A-31D는 EAE 점수 (도 31A), 사타구니 림프절 T 세포의 유세포 분석 (도 31C) 및 전염증성 사이토카인 (도 31D)을 포함하여, 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 모델에서 예시적인 ICOSL IgV-Fc 융합 분자의 지연된 투약의 항염증 활성을 도시한다.

[0133] 도 32A-32B는 변이체 ICOSL IgV-Fc 분자의 다양한 투여량(20, 100, 또는 500 μg)으로 처치된 이식편-대-숙주 질환(GvHD) 마우스의 생존 및 DAI 점수를 나타낸다.

[0134] 도 33A-33F는 연구 말기에서 수집된 혈액(도 33A) 또는 총 T 세포 카운트 (도 33B)에서의 인간 세포/마우스 세포의 이식편-대 숙주-질환 (GvHD) 비율의 유세포 분석 결과, 및 다양한 투여량(20, 100, 또는 500 μg)의 변이체 ICOSL IgV-Fc 분자로 처리된 이식편-대 숙주-질환 (GvHD) 마우스로부터의 ICOS+ CD4+ 또는 CD8+ 세포 (도 33C-33D), 또는 CD28+ CD4+ 또는 CD8+ 세포 (도 33E-33F) 평가 결과를 나타낸 도면이다.

[0135] 도 34A-34B는 다양한 투여량(20, 100, 또는 500 μg)의 변이체 ICOSL IgV-Fc 분자로 처리된 이식편-대 숙주-질환 (GvHD) 마우스로부터의 T 세포의 활성화 또는 고갈 마커의 발현을 나타낸다.

[0136] 도 34C는 다양한 투여량(20, 100, 또는 500 μg)의 변이체 ICOSL IgV-Fc 분자로 처리된 이식편-대 숙주-질환 (GvHD) 마우스로부터의 T 조절 세포에 대한 T 이펙터 세포(Teff)의 비율을 나타낸다.

[0137] 도 35A-35D는 다양한 투여량(20, 100, 또는 500 μg)의 변이체 ICOSL IgV-Fc 분자로 처리된 이식편-대 숙주-질환 (GvHD) 마우스로부터의 혈청 전염증성 사이토카인을 나타낸다. 도 35E는 정상적인 마우스와 비교한 GVHD에서의 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)의 혈청 노출을 나타낸다.

[0138] 도 36A는 CD4+CD45RBhigh-유도된 대장염 모델에서 체중 및 분변(stool) 점수로부터 산출된 질병 활성 지수(DAI)에 대한, 예시적인 ICOSL IgV-Fc에 의한 치료에 따른 DAI 결과를 나타내고 도 36B는 조직학적 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0107] 상세한 설명

[0108] [0139] 본원에 따라 적어도 하나의 표적 리간드 동족 결합 파트너(카운터-작제물 단백질이라고도 칭함)에 대해 결합 활성을 나타내는 ICOS 리간드(ICOSL)의 변이체 또는 돌연변이체 또는 그의 특이적 결합 단편인 또는 이들을 포함하는 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 아미노산 치환, 결실 또는 부가)을 함유한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 아미노산 치환, 결실 또는 부가)은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리(IgSF) 도메인(예컨대 IgV)에서 일어난다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는, 동족 결합 파트너 단백질, 예컨대 ICOS, CD28, 또는 CTLA-4 중 적어도 하나에 대해 변경된 결합 활성 또는 친화성, 예컨대 증가 또는 감소된 활성 또는 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 가용성이다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 세포 표면에서 발현될 수 있는 막관통 면역조절 단백질이다. 일부 구체예에서, 본원에 따라 본원에서 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 하나 이상의 다른 모이어티 또는 폴리펩타이드를 함유하는 컨쥬게이트 또는 융합체인 하나 이상의 다른 면역조절 단백질도 제공된다.

[0109] [0140] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 면역조절 단백질은 면역학적 면역반응, 예컨대 증가된 또는 감소된 면역반응을 조절한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 면역조절 단백질은 조절불능 면역반응과 관련된 질병 또는 병태를 치료하는데 이용될 수 있다.

[0110] [0141] 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 공동자극 시그널링 분자들과의 상호작용을 통해 T 세포 활성화를 조절한다. 항원 특이적 T-세포 활성화는 대체로 2 가지 구별되는 시그널을 필요로 한다. 제1 시그널은 항원 제시 세포 (APC) 상에 존재하는 주요 조직적합 복합체(MHC) 관련 항원과 T-세포 수용체 (TCR)와의 상호작용에 의해 제공된다. 제2 시그널은 TCR 개입에 대해 공동자극성이고 T-세포 아폽토시스 또는 아네르기 (anergy)를 피하는데 필요하다.

[0111] [0143] 일부 구체예에서, 정상적인 생리 조건 하에서, T 세포-매개된 면역 반응은 T 세포 수용체 (TCR)에 의한 항원 인식에 의해 개시되며 공동-자극과 억제 시그널 (예컨대, 면역 체크포인트 수용체)의 밸런스에 의해 조절된다. 면역계는 자가면역성(즉, 자가-관용성)을 방지하고 면역 반응 동안, 예를 들어 병원체 감염에 대한 공격

동안 조직을 과도한 손상으로부터 보호하기 위해 면역 체크포인트 수용체에 의존한다. 그러나 일부 경우에서, 이들 면역조절 단백질은 면역계를 공격하는 메카니즘으로서, 종양을 비롯한 질병 및 병태에서 조절불능될 수 있다.

[0112] [0144] 일부 측면에서, T 세포는 항원 제시 세포(APC) 상에서 각각 CD80/CD86 및 ICOSL과 상호작용하는 공동자극 분자 CD28 및 ICOS를 발현한다. 림프 기관에서 전문적인 APC (즉, 수지상 세포, 대식세포 및 B 세포)는 CD80, CD86 및 ICOSL을 발현하고 CD28+/ICOS+ T 세포와 연관된다. 일부 구체예에서, 활성화된 T 세포는 이어서 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL), IL-17A/F-분비 CD4+ Th17 세포 또는 CD4+ 여포 헬퍼(TFH) 세포와 같은 이펙터 세포로 분화될 수 있다. T_{FH}-발현 CD40L은 림프 모낭에서 B 세포를 관여시키고 항체 (Ab)-분비 형질 세포로의 B 세포의 분화를 유도하는 사이토카인 (예를 들어, IL-21)을 방출한다. 혈장 세포는 조직-손상 항체, 예를 들어 인간의 류마티스 인자 (RF) 및 항-시트룰린화 펩타이드 항체 (ACPA) 및 마우스의 항-콜라겐 (CII) 항체를 생 할 수 있으며, 이는 관절과 다른 조직에서 면역 복합체 및 침착물을 형성할 수 있다. ICOSL은 비전문 APC에서 발현되어, 비-림프 조직에서 T 세포 활성화를 일으켜 조직 및 관절에 대한 추가 손상을 초래할 수 있다.

[0113] [0145] 일부 측면에서, CD4+Th1-, Th9-및 Th17-세포들은, 다발성 경화증(MS) 및 실험적 자가면역 뇌척수염 양자 모두에서 CNS 내에서 염증을 증가시킴으로써 다발성 경화증에 대한 핵심 기여자로서 연루되며, CD4+ICOS+CXCR5+ T 모낭 헬퍼 세포는 재발-관해에서 PBMC에서 증가하고 2차 진행성 MS에서의 질병 진행과 상관관계가있다. 일부 구체예에서, 2차 진행성 MS에서 뇌척수액 세포에서 ICOS 유전자 발현이 유의하게 증가하고, ICOSL을 발현하는 단핵구 및 총 단핵구의 증가된 백분율이 관찰된다. ICOSL은 또한 비전문 APC에서 발현되어 비-림프 조직에서 T 세포 활성화를 야기하여 추가적인 조직 손상을 일으킨다.

[0114] [0146] 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 중에, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드의 IgSF 도메인의 하나 이상의 아미노산 변형에 의해 변형될 때, CD28 및/또는 ICOS에 대해 향상된 결합 친화성을 나타내는 폴리펩타이드가 있다. 일부 경우에서, 야생형 ICOSL은 이미 CD28보다 ICOS에 대해 실질적으로 더 큰 결합 친화성을 나타낸다는 것이 입증되었으므로, 제공된 변이체에서 ICOS 결합의 전체적인 증가는 CD28에서의 결합의 증가보다 적다. 또한 제공된 변이체 폴리펩타이드의 다양한 형태 역시도 제공된다. 본 명세서에 설명된 바와 같이, 대안적인 포맷아 면역 반응의 조작을 촉진할 수 있고, 따라서 치료적으로 적용가능하다. 예를 들어, 개선된 ICOSL 단백질의 가용성 포맷으로서의 전달은 본 발명에서 CD28 및/또는 ICOS 시그널링을 억제함으로써 T 세포 활성화를 길항하는 것으로 본원에 제시되어 있다. 또 다른 예에서, 변이체 ICOSL 분자의 표면에의 테더링은 공동자극 신호를 제공함으로써 T 세포 활성화를 촉진시킨다. 비제한적인 예로서 플라스틱에의 직접 코팅, 플레이트-결합 또는 세포 표면 발현된 단백질 표적에 국소화하기 위한 다른 변이체 IgSF 도메인의 사용, 또는 변이체 ICOSL의 종양-특이적 모노클로날 항체로의 융합을 비롯한, T 세포 공동자극 시그널의 전달을 국소화하기 위한 다양한 테더링 전략이 제공된다.

[0115] [0147] 일부 구체예에서, 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 면역조절 폴리펩타이드에 의해 달성된 면역 시그널링은 다른 치료와 비교하여 염증성 및 자가면역 질환 및 다른 질환 및 병태의 치료에 이점을 제공한다. 일부 경우에, 두 수용체 모두의 공동자극 효과를 개재 및 변경시키기 위한 치료법은 면역학적 시냅스의 제한에 의해 부과되는 크기 제한뿐만 아니라 공간 배향 요건에 의해 제한된다. 일부 측면에서, 항체 약물을 비롯한 기존의 치료 약물은, 이들 상호작용의 조절에 관여하는 다수의 표적 단백질과 동시에 상호작용하지 못할 수 있다. 또한, 일부 경우에서, 기존 치료 약물은 면역 반응을 길항(antagonize)하는 능력만 가질 뿐 이에 작용(agonize)하지는 못할 수 있다. 또한, 이들 2가지 수용체 중 하나 또는 다른 하나를 독립적으로 표적화하는 약물들 간의 약동학적 차이는 치료 과정 전반에 걸쳐 이러한 약물 조합의 원하는 혈중 농도를 적절히 유지하는데 어려움을 야기할 수 있다.

[0116] [0148] 일부 구체예에서, 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 공동자극 수용체인 CD28 또는 ICOS에 의해 유도된 면역학적 활성을 조절(예컨대 증가 또는 감소)한다. 그러므로, 일부 구체예에서, 제공된 폴리펩타이드는 CD28과 ICOS 양자 모두, 그리고 일부 경우 CTLA-4에 대한 변경된(예컨대 증가 또는 감소된) 결합 친화성을 변이체 ICOSL(유도가능한 공동자극인자 리간드)에 제공함으로 해서 이러한 제약사항을 극복하며, 이에 따라 수용체에 의한 공동자극의 상보 효과를 길항 또는 작용한다. 이들 변이체 ICOSL의 제조 및 사용방법도 제공된다.

[0117] [0149] 일부 측면에서, 제공된 분자는 또한 다른 가용성 치료 단백질 제제보다 더 효과적일 수 있다. 예를 들어, 아바타셉트(CTLA-4-Fc)는 류마티스 관절염, 건 선성 관절염 및 소아 특발성 관절염의 치료와 같은 자가면역 질환 설정에서, 벨라타셉트, 변이체 CTLA-4-Fc 분자는 이식 거부에 있어서, T 세포 공동자극을 방해하여 T

세포 반응을 약화시키는 것으로 나타났다. 그러나, 이들 CTLA-4-Fc 단백질은 CD80 및 CD86에 결합하여 이들 공동자극 리간드가 CD28에만 관여하여 이를 촉발하는 것을 방지한다. 본원에 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 일부 경우에서, CD28 및 ICOS 양자 모두에 대해 결합 친화성 및 향상된 활성을 나타낸다.

[0118] [0150] 맥락에 따라, 면역 반응을 길항 또는 작용시키기 위해 다양한 구성으로 변이체 폴리펩타이드를 포매팅하는 능력은 결합 파트너에 대한 변이체 ICOSL의 동일한 증가된 결합 및 활성에 기초하여 치료 용도에서 유연성을 제공한다. 일부 구체예에서, 원하는 치료 적용을 위해 특정 포맷을 선택할 수 있다. 예를 들어, 기재된 바와 같이, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 그의 동족 결합 파트너, 예를 들어 ICOS 및/또는 CD28의 활성을 길항 또는 차단하기 위해, 예를 들어, Fc- 융합 단백질과 같은 포맷으로서 제공된다. 일부 구체예에서, CD28 또는 ICOS를 겨유한 공동자극 시그널링의 차단 또는 억제는 염증 또는 자가면역 질환(예를 들어, 다발성 경화증 또는 뇌 염증) 또는 장기 이식의 치료에 유용 할 수 있는 면역 반응을 억제하는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 변이체 ICOSL 단백질을 표면에의 테더링은 국소화된 공동자극 시그널을 전달할 수 있으며, 이는 일부 양상에서 종양 조직을 표적화하여 종양 침윤 T 세포에 국소화된 공동자극을 전달하는 데 사용될 수 있다. 대부분의 일차 종양은 CD80, CD86 또는 ICOSL과 같은 공동자극 분자의 발현이 결여되어 있고, 따라서 T 세포 항-종양 반응이 공동자극의 결여로 인해 손상될 수 있다(Yu et al. (1998) Int. Immunol. 10 : 791-797). B7H6 종양 세포 또는 종양-특이적 항체에 국소화된 Nkp30과 같은, 종양-국소화 모이어티를 사용하여 공동자극 도메인을 종양 세포에 국소화함으로써, 종양-발현된 공동자극 단백질 부재 하에서 T-세포 반응을 향상시킬 수 있다.

[0119] [0151] 특허, 특허 출원, 과학기사 및 데이터베이스를 비롯한 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 마치 이들 특허, 특허 출원, 과학기사 및 데이터베이스가 개별적으로 그리고 구체적으로 참조 병합되는 것으로 표시된 것처럼, 그 내용 전체가 본 발명에 참조 병합된다. 만일 본 명세서에 제시된 정의가 본 명세서에 참조 병합된 특허, 특허 출원, 공개된 출원 및 기타 간행물에 제시된 정의와 상반되거나 일치하지 않을 경우, 본 명세서 상의 자체 정의가 이들 참조 병합된 문헌의 정의에 우선한다.

[0120] [0152] 본 명세서에서 사용된 섹션 제목은 정리 목적을 위한 것일 뿐 설명된 주제를 한정하려는 의도로 제공된 것이 아니다.

[0121] **I. 정의**

[0122] [0153] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술용어, 각주, 및 기타 기술 및 과학용어들은 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공통적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다. 몇몇 경우, 그 의미가 널리 이해되는 용어들도 명확성 및/또는 용이한 참조를 위해 본 명세서에 정의하였고, 본 명세서에 이들 정의가 포함되었다 해서 기술 분야에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적인 차이를 나타내는 것으로 추정되어서는 아니된다.

[0123] [0154] 본 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 용어들은 특수한 경우 달리 언급되지 않는 한 하기 정의된 의미를 갖는다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태 "a," "an," 및 "the"는 문맥상 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수 의미를 아울러 포함한다. 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에 언급된 모든 기술 및 과학 용어들, 두문자어 및 약어들은 본 발명이 속한 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 화학 및 생화학명의 약칭 및 심볼은 IUPAC-IUB 명명법에 따른다. 달리 지시되지 않는 한, 모든 수치 범위는 범위를 한정하는 값들은 물론 그 사이의 정수 값들을 아울러 포함한다.

[0124] [0155] 면역글로불린 수퍼패밀리 도메인의 문맥상 사용된 "변형된 친화성(affinity modified)"이라는 용어는, 포유동물 면역글로불린 수퍼패밀리(IgSF) 도메인이 변경된 아미노산 서열(대응하는 야생형의 모(母) IgSF 도메인 또는 비변형 IgSF 도메인에 비해)을 가짐으로 해서, 모(母) IgSF 도메인 또는 비변형 (즉, 비-친화성 변형된) IgSF 대조군 도메인에 비해, 그의 동족 결합 파트너들(달리, "카운터-작제물들") 중 적어도 하나에 대해 증가 또는 감소된 결합 친화성 또는 결합능(avidity)을 갖는 것을 의미한다. 문맥 상, 친화성 변형된 ICOSL IgSF 도메인도 포함된다. 일부 구체예에서, 친화성-변형된 IgSF 도메인은 레퍼런스(예컨대 변형되지 않은) 또는 야생형 IgSF 도메인에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 또는 그 이상의 아미노산 차이, 예컨대 아미노산 치환을 함유할 수 있다. 결합 친화성 또는 결합능의 증가 또는 감소는 유세포 분석법과 같은 공지의 결합 분석법을 이용하여 알아낼 수 있다. Larsen 외, American Journal of Transplantation, Vol 5: 443-453 (2005). Linsley 외, Immunity, 1: 793-801 (1994) 참조. 어떤 단백질의 그의 동족 결합 파트너(들)에 대한 결합 친화성 또는 결합능의 증가는 야생형 IgSF 도메인 대조군의 값보다 적어도 10% 더 큰 값을 의미하며 일부 구체예에서, 야생형 IgSF 도메인 대조

군 값에 비해 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 100%, 200%, 300%, 500%, 1000%, 5000%, 또는 10000% 더 큰 것을 의미한다. 어떤 단백질의 그의 동족 결합 파트너(들)에 대한 결합 친화성 또는 결합능의 감소는 대조군의 90% 이하 그러나 야생형 IgSF 도메인 대조군 값의 10% 이상의 값을 의미하고, 일부 구체예에서, 야생형 IgSF 도메인 대조군 값의 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 또는 20% 이하, 그러나 10% 이상의 값을 의미한다. 친화성 변형된 단백질은 아미노산 잔기의 치환, 부가 또는 결실에 의해 주요 아미노산 서열이 변경된 것이다. 용어 "친화성 변형된 IgSF 도메인"은 그 친화성 변형된 IgSF 도메인이 형성된 특정한 방법 또는 출발 조성물에 대해 어떠한 조건을 부과하는 것으로 상정되어서는 아니된다. 따라서, 본 발명의 친화성 변형된 IgSF 도메인들은 친화성 변형의 어떤 특정한 프로세스에 의해 친화성 변형된 IgSF 도메인으로 형질전환될 야생형 IgSF 도메인들로 한정되지 않는다. 친화성 변형된 IgSF 도메인 폴리펩타이드는, 예컨대, 야생형의 포유동물 IgSF 도메인 서열 정보로부터 출발하여 생성된 다음, 그의 동족 결합 파트너에 대한 결합에 관하여 가상적으로(in silico) 모델링된 다음 마지막으로, 친화성 변형된 IgSF 도메인 조성물의 생성을 위해 재조합적으로 또는 화학적으로 합성된다. 한 가지 별법 구체예에서, 친화성 변형된 IgSF 도메인은 야생형 IgSF 도메인의 위치-지향된(site-directed) 돌연변이에 의해 만들어질 수 있다. 따라서, 친화성 변형된 IgSF 도메인은 생성물을 가리키는 것이지, 반드시 주어진 프로세스에 의해 만들어진 생성물을 가리키는 것은 아니다. 재조합 방법, 화학적 합성법 또는 이들의 조합을 비롯한 다양한 기술을 이용할 수 있다.

[0125] [0156] 본 명세서에서 용어 "동종이계(allogeneic)"이라 함은 하나의 생물체에서 제거된 다음 동일한 종의 유전적으로 다른 생물체로 주입되거나 입양적으로 전달된 세포 또는 조직을 의미한다. 본 발명의 일부 구체예에서, 종은 쥐 또는 인간이다.

[0126] [0157] 본 명세서에서 용어 "자가 (autologous)"는 나중에 주입되거나 입양적으로 전달된 동일한 생물체로부터 제거된 세포 또는 조직을 의미한다. 자가 세포 또는 조직은 예를 들어, 재조합 DNA 방법론에 의해 변형될 수 있어, 생물체로부터 제거된 고유(native) 세포 또는 고유 조직과 유전적으로 동일하지 않게된다. 예를 들어, 고유의 자가 T 세포는 재조합 DNA 기술에 의해 유전적으로 조작되어 막관통 면역조절 단백질 및/또는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 자가 조작된 세포가될 수 있는데, 이것은 몇몇 경우 T-세포 또는 TIL(종양 침윤 림프구)을 조작하는 것을 포함한다. 조작된 세포는 이어서 고유 T-세포가 분리된 환자에게 주입될 수 있다. 일부 구체예에서, 생물체는 인간 또는 쥐이다.

[0127] [0158] 본 명세서에서 "결합 친화성(binding affinity)," 및 "결합능(binding avidity)"이라는 용어는 특수한 결합 조건 하에서, 어떤 단백질의 그의 카운터-작제물에 대한 특이적인 결합 친화성 및 특이적인 결합능을 각각 의미한다. 생화학적 동력학에서 결합능이라 함은 ICOSL과 그의 카운터-작제물인 ICOS 및/또는 CD28 사이와 같이 개별적인 비공유 결합 상호 작용의 다중 친화력의 축적된 강도를 지칭한다. 따라서, 결합능은 단일 상호 작용의 강도를 나타내는 친화성과 구별된다. 친화성 변형된 ICOSL IgSF 도메인을 함유하는 변이체 ICOSL의 그의 카운터-작제물에 대한 결합 친화성의 증가 또는 약화는 IgV 도메인과 같은 고유 또는 야생형 IgSF 도메인을 함유하는 비변이체 ICOSL과 같은 비변이체 ICOSL의 결합 친화성에 상대적으로 결정된다. 결합 친화성 또는 결합능을 결정하는 방법은 기술 분야에 알려져 있다. 예컨대, 문헌 [Larsen 외, American Journal of Transplantation, Vol 5: 443-453 (2005)] 참조. 일부 구체예에서, 본 발명의 변이체 ICOSL (친화성 변형된 IgSF 도메인을 함유하는 ICOSL 단백질)은 예컨대 실시예 6에 설명된 바와 같은 결합 분석에서 야생형 ICOSL 대조군에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 더 큰 평균 형광 강도(Mean Fluorescence Intensity: MFI) 값을 나타내는 결합 친화성을 갖는 것으로 유세포 분석법으로 측정되는 바와 같이 CD28 및/또는 ICOS에 특이적으로 결합한다.

[0128] [0159] "생물학적 반감기(biological half-life)"라는 용어는 본 발명의 변이체 ICOSL을를 포함하는 면역조절 폴리펩타이드와 같은 물질이 그의 약리학적 또는 생리학적 활성 또는 농도의 절반을 잃어버리는데 걸리는 시간을 가리킨다. 생물학적 반감기는 해당 물질의 제거, 배출, 분해(예컨대 효소 분해), 또는 신체 장기 또는 조직에서의 흡수 및 농축에 의해 영향받을 수 있다. 일부 구체예에서, 생물학적 반감기는 어떤 물질의 혈장 농도가 그의 정상 상태 수준의 절반에 도달하는데 걸리는 시간("혈장 반감기")을 측정함으로써 평가될 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드의 생물학적 반감기를 유도 및 증가시키는데 이용될 수 있는 컨쥬게이트는 기술분야에 공지이며 이의 비제한적인 예로는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 히드록시에틸 전분(HES), XTEN (연장된 재조합 펩타이드; WO2013130683 참조), 인간 혈청 알부민(HSA), 소 혈청 알부민(BSA), 지질(아실화), 및 폴리-Pro-Ala-Ser (PAS), 폴리글루탐산(글루타밀화)을 들 수 있다.

[0129] [0160] 본 명세서에서 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR"은 적어도 엑토도메인, 막관통, 및 엔도도메인을 포함하는 포유동물 세포 상에서 발현된 인공적인(즉, 사람이 만든) 막관통 단백질을 가리킨다. 선택적으로, CAR

단백질은 엑토도메인을 막관통 도메인에 공유적으로 링크시키는 "스페이서"를 포함한다. 스페이서는 종종 펩타이드 결합을 통해 엑토도메인을 막관통 도메인에 링크하는 폴리펩타이드이다. CAR은 일반적으로 포유동물 림프구 상에서 발현된다. 일부 구체예에서, CAR은 T-세포 또는 종양 침윤 림프구 (TIL)와 같은 포유동물 세포 상에서 발현된다. T-세포 상에서 발현된 CAR은 본 명세서에서 CAR T-세포 또는 "CAR-T"라 칭한다. 일부 구체예에서, CAR-T는 T 헬퍼 세포, 세포독성 T-세포, 내츄럴 킬러 T-세포, 메모리 T-세포, 조절 T-세포, 또는 감마 델타 T-세포이다. 예컨대 입양 세포 전달 등에서 임상적으로 사용될 경우, 환자의 종양에 대한 항원 결합 특이성이 있는 CAR-T는 일반적으로 그 환자로부터 수득된 고유 T-세포 상에서 발현되도록 조작된다. 그 다음 CAR을 발현하는 조작된 T-세포는 환자에게 다시 주입된다. 따라서 비록 동종이계 CAR-T가 본 발명의 범위 내에 포함되지만 CAR-T는 종종 자가 CAR-T이다. CAR의 엑토도메인은 생리학적 조건하에 종양 특이 항원과 같은 표적 항원과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예컨대 scFv)과 같은 항원 결합 영역을 포함한다. 특이적 결합시, 생화학적 연쇄 사건(즉, 시그널 형질도입: 시그널 transduction)은 CAR-T의 면역학적 활성의 조절을 초래한다. 따라서, 예를 들어, CAR-T의 항원 결합 영역에 의한 그의 표적 항원에 대한 특이적 결합시 세포 독성, 증식 또는 사이토카인 생성의 변화에 의해 반영되는 T-세포 활성의 면역학적 활성의 변화가 야기될 수 있다. CAR-T 활성화시 시그널 형질도입은 일부 구체예에서 고유 포유동물 T-세포에서 시그널 형질도입에 관여하는 CD3-제타 사슬 ("CD3-z")에 의해 달성된다. CAR-T는 T-세포의 면역조절 반응을 추가로 조절하기 위해, CD28, 41BB 또는 OX40과 같은 복수개의 시그널링 도메인들을 추가로 포함할 수 있다. CD3-z은 T-세포 수용체 시그널 형질도입에 관여하는 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)로서 알려진 보존적 모티프를 포함한다.

[0130] [0161] 시험관내 분석시 본 발명의 2 이상의 변이체 ICOSL의 존재 하에 유도되는 사이토카인 생산과 관련하여 사용될 경우 "집합적으로" 또는 "집합적"이라는 용어는, 개별적인 변이체 ICOSL에 의해 유도되는 사이토카인 생산과 무관하게 전체적인 사이토카인 발현 수준을 의미한다. 일부 구체예에서, 분석되는 사이토카인은 실시예 7에 설명된 바와 같은 시험관내 일차 T-세포 분석에서 IFN-감마이다.

[0131] [0162] 변이체 ICOSL의 IgSF 도메인 관련에서와 같이, 폴리펩타이드와 관련된 "동족 결합 파트너" ("카운터-작제물")이라는 용어는 특정 결합 조건 하에서 문제의 폴리펩타이드가 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 분자(일반적으로 고유 포유동물 단백질)을 가리킨다. 일부 측면에서, 친화성 변형된 IgSF 도메인을 함유하는 변이체 ICOSL은 증가 또는 약화된 친화성으로 대응하는 고유 또는 야생형 ICOSL의 카운터-작제물에 특이적으로 결합한다. 특이적 결합 조건 하에서 그의 동족 수용체를 인식하여 특이적으로 결합하는 리간드 종은 그 수용체의 카운터-작제물 또는 동족 결합 파트너의 일례이다. "동족 세포 표면 결팝 파트너"는 포유동물 세포 표면에서 발현된 동족 결합 파트너이다. "세포 표면 분자종"은 면역학적 시냅스를 형성하는 포유동물 세포 등의 세포에 의해 그리고 세포 상에 발현되는 면역학적 시냅스(IS)의 리간드의 동족 결합 파트너이다.

[0132] [0163] 본 명세서에서 "컨쥬게이트", "컨쥬게이션" 또는 이의 문법적 파생어는 2 이상의 화합물들이 기술분야에 알려진 임의의 결합 또는 연결 방법에 의해 한데 결합 또는 연결되어 다른 화합물이 형성되는 것을 가리킨다. 이것은 2 이상의 화합물의 결합 또는 연결에 의해 생성되는 화합물을 가리키는 것일 수도 있다. 예를 들어, 1 이상의 화학적 모이어티 또는 폴리펩타이드에 직접 또는 간접적으로 연결된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 예시적인 컨쥬게이트이다. 이러한 컨쥬게이트들에는 융합 단백질, 화학적 컨쥬게이트에 의해 생성된 것들 및 다른 방법에 의해 생성된 것들이 포함된다.

[0133] [0164] 본 명세서에서 "경쟁적 결합(competitive binding)"이라는 용어는 어떤 단백질이 적어도 2개의 동족 결합 파트너들과 특이적으로 결합할 수 있으나 하나의 동족 결합 파트너의 그 특이적인 결합이 제2 동족 결합 파트너의 동시적인 결합을 방지 또는 배제하는 것과 같이 저해하는 것을 의미한다. 그러므로, 몇몇 경우에서, 단백질이 2개의 동족 결합 파트너에 동시에 결합할 수는 없다. 일반적으로, 경쟁적 바인더는 특이적인 결합에 대하여 동일하거나 중복적인 결합 부위를 함유하지만, 반드시 요구되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 경쟁적 결합은 제2 동족 결합 파트너의 특이적인 결합으로 인해, 그의 동족 결합 파트너 중 하나에 대한 단백질의 특이적 결합을 측정가능하게 억제한다(부분적 억제 또는 완전한 억제). ELISA(효소결합면역흡수 분석법)와 같이, 경쟁적 결합을 정량하는 다양한 방법이 알려져 있다.

[0134] [0165] 본 명세서에서 "보존적 아미노산 치환"이라는 용어는 어떤 아미노산 잔기가, 화학적 특성(예컨대 전하 또는 소수성)이 유사한 측쇄 R기를 갖는 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되는 아미노산 치환을 의미한다. 화학적 특성이 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 그룹의 예로는: 1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 2) 지방족-히드록시 측쇄: 세린 및 트레오닌; 3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; 4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판; 5) 염기성 측쇄: 리신, 아르기닌 및 히스티딘; 6) 산성 측쇄: 아스파트산 및 글루탐산; 및 7) 함황 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 들 수 있다. 보존적 아미노산 치환 그룹으로는 다음

을 들 수 있다: 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파테이트 및 아스파라긴-글루타민.

[0135] [0166] 단백질 위치와 관련하여 "대응하는(corresponding to)"이라는 용어, 예컨대, 개시된 서열, 예컨대 서열 목록 내의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치에 "대응하는" 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치라 함은 구조적인 서열 정렬 또는 GAP 알고리듬과 같은 표준 정렬 알고리듬에 기초하여, 개시된 서열과의 정렬에 의해 동정된 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치를 가리킨다. 예를 들어, 대응하는 잔기들은 레퍼런스 서열을 본 명세서에 설명된 구조 정렬 방법에 의해 SEQ ID NO:32 (ECD 도메인) 또는 SEQ ID NO:196 또는 545(IgV 도메인)에 제시된 서열과 정렬시킴으로써 결정될 수 있다. 서열들을 정렬함으로써, 통상의 기술자는 예컨대 보존된 그리고 동일한 아미노산 잔기들을 가이드로 사용하여, 대응하는 잔기들을 동정할 수 있다.

[0136] [0167] 본 명세서에서 "감소하다(decrease)" 또는 "약화되다/감쇠하다(attenuate)" 또는 "억제하다(suppress)" 등의 용어는 통계적으로 유의한 양으로 감소한다는 의미이다. 감소는 대조군 값, 예컨대 논-제로 대조군 값의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%일 수 있다.

[0137] [0168] The 포유동물 림프구의 면역학적 활성 감소와 관련하여 본원에 사용된 용어 "감소되다" 또는 "저감되다"라는 용어는 대조군, 예컨대 미처리 대조군 또는 비변형 또는 비-변이 대조군을 사용한 처리가 동일한 조건하에서 사용된 대조군에 비해, 림프구의 하나 이상의 활성이 감소됨을 의미한다. 감소된 활성은 예컨대 통계학적으로 유의한 양의, 하나 이상의 세포 주기의 억제, 감소된 세포 생존, 감소된 세포 증식, 감소된 사이토카인 생성 또는 감소된 T-세포 세포독성을 가리키는 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 감소된 면역학적 활성에 대한 언급은 치료 부재시와 비교하여, 예를 들어 통계적으로 유의한 양만큼 인터페론 감마 (IFN-감마) 생성을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구체예에서, 면역학적 활성은 혼합 림프구 반응(MLR) 분석으로 평가될 수 있다. MLR 분석을 수행하는 방법은 당업계에 공지되어있다. Wang et al., Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56. 림프구의 활성을 평가하는 기타 방법은 본원에 설명된 분석법을 포함하여 이 기술분야에 알려져 있다. 일부 구체예에서, 향상(enhancement)은 대조군 값, 예컨대 미처리 대조군 값 또는 논-제로 대조군 값의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소일 수 있다.

[0138] [0169] "유도체" 또는 "유도되다"라는 용어는 단백질을 직접 도는 간접적으로 조성물에 공유적으로 연결시켜 변형시킴으로써 생물학적 반감기, 생체이용성, 면역원성, 가용성, 독성, 강도 또는 효능을 그의 치료학적 이점을 유지 또는 증강시키면서 변경시키는 것을 의미한다. 본 발명의 면역조절 폴리펩타이드의 유도체는 본 발명의 범위에 속하며 예를 들어 글리코실화, 페길화, 지질화 또는 Fc-융합체에 의해 만들어질 수 있다.

[0139] [0170] 본 본 명세서에서, 도메인 (일반적으로 3개 이상, 일반적으로 5개 또는 7개 또는 그 이상의 아미노산, 예컨대 10 내지 200개의 아미노산 잔기)은 단백질 또는 인코딩 핵산과 같은 어떤 분자의 다른 부분들과 구조적 및/또는 기능적으로 구별되는, 그 분자의 어떤 부분을 가리키는 것으로 동정가능한 부분을 의미한다. 예를 들어, 도메인들에는 하나 이상의 구조적 모티프로 만들어진 단백질 내에서 독립적으로 폴딩된 구조를 형성할 수 있는, 및/또는 결합 활성과 같은 기능적 활성에 의해 인식되는, 폴리펩타이드 사슬의 일부가 포함된다. 하나의 단백질은 하나 또는 복수개의 구별되는 도메인들을 가질 수 있다. 예를 들어, 주요(primary) 서열 상동성 또는 관련된 패밀리 멤버들에 대한 구조 상동성, 예컨대 모티프에 대한 상동성에 의해, 도메인을 동정, 정의 또는 구별할 수 있다. 또 다른 예에서, 도메인은 동족 결합 파트너와 같은, 바이오분자와 상호반응하는 능력과 같은, 그의 기능에 의해 구별될 수 있다. 도메인은 생물학적 기능 또는 활성을 독립적으로 나타낼 수 있으므로, 도메인은 독립적으로 또는 다른 분자에 융합되어 예컨대 결합과 같은 활동을 수행할 수 있다. 도메인은 아미노산의 선형 서열이거나 또는 아미노산의 비-선형 서열일 수 있다. 많은 폴리펩타이드들이 도메인을 복수개 함유한다. 이러한 도메인들은 공지이고, 통상의 기술자에 의해 동정될 수 있다. 예시를 위해, 도메인에 대한 정의가 제시되었지만, 통상의 기술자들에게는 특정 명칭의 도메인들이 잘 인식되어 있다. 필요한 경우, 적절한 소프트웨어를 이용하여 도메인들을 동정할 수 있다.

[0140] [0171] 본 명세서에서 "엑토도메인(ectodomain)"이라는 용어는 소포성 막(vesicular membrane)의 외부에 위치한, 막통과 단백질과 같은 막 단백질 영역을 가리키는 것이다. 엑토도메인들은 예를 들어 리간드 또는 세포 표면 수용체에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 통해, 리간드 또는 세포 표면 수용체에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 종종 포함한다. 세포의 막통과 단백질의 엑토도메인은 달리 세포외 도메인이라고도 칭해진다.

[0141] [0172] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"이라 함은 단백질 조성물 또는 세포 조성물과 같은 본 발명의 치료용 조성물이 단독으로 (즉, 단독요법) 또는 부가적인 치료제와 조합적으로, 생체외(ex vivo) 투여되거나 (환자로부터의 세포와의 접촉에 의해) 또는 생체내 투여될 경우(환자 체내로의 투여에 의해), 예컨대 질병의 증상 및

/또는 원인을 완화 또는 제거함으로써, 질병 진행을 통계적으로 유의하게 저감시키는 치료 조성물의 양 및/또는 농도를 의미한다. 유효량은 그 질환 또는 장애와 연관된 생물학적 반응 또는 효과 또는 적어도 하나의 증상을 감소, 경감 또는 완화시키거나, 또는 환자의 신체 기능을 향상시키는 양이다. 세포 치료법 사례에서, 유효량은 입양세포 치료에 의해 환자에게 투여된 세포의 유효한 투여량 또는 개수이다. 일부 구체예에서 환자는 비인간 영장류 또는 인간 환자와 같은 포유동물이다.

[0142] [0173] 본 명세서에서 용어 "엔도도메인(endodomanin)"은 세포 표면막에 의해 정의된 내부 공간으로 연장되는, 막관통 단백질과 같은 일부 막 단백질에서 발견되는 영역을 가리킨다. 포유동물 세포에서, 엔도도메인은 막 단백질의 세포직 영역이다. 세포에서, 엔도도메인은 세포내 구성성분들과 상호반응하여 시그널 형질도입에서 일정 역할을 할 수 있고, 그에 따라 몇몇 경우 세포내 시그널링 도메인일 수 있다. 세포성 막관통 단백질의 엔도도메인은 달리 세포질 도메인이라고도 칭해지며, 몇몇 경우, 세포질 시그널링 도메인일 수도 있다.

[0143] [0174] 본 명세서에서 포유동물 림프구의 면역학적 활성을 증가시킨다는 맥락상 용어 "증강된(enhanced)" 또는 "증가된(increased)"은 문맥상, 대조군, 예컨대 미처리 대조군 또는 비변형 또는 비-변이 대조군을 이용한 처리가 동일 조건 하에서 사용된 대조군과 비교하여, 림프구의 하나 이상의 활성을 증가시킨다는 것을 의미한다. 증가된 활성은 예컨대 통계적 유의량만큼 세포 생존능, 세포 증식, 사이토카인 생산량 또는 T-세포 세포독성 중 하나 이상일 수 있다. 일부 구체예에서, 증가된 면역학적 활성에 대한 레퍼런스는 예컨대, 통계적으로 유의한 양으로, 인터페론 감마(IFN-감마) 생산이 증가되는 것을 의미한다. 일부 구체예에서, 면역학적 활성은 림프구 혼합 배양반응 (MLR) 분석법에 의해 평가될 수 있다. MLR 분석법의 실시 방법은 기술분야에 공지이다. Wang 외, Cancer Immunol Res. 2014 Sep; 2(9):846-56. 림프구의 활성을 평가하는 그 밖의 방법은 본 명세서에 설명된 임의의 분석법을 비롯하여 기술분야에 알려져 있다. 몇몇 구체예에서, 증강은 비-제로 대조군 값보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%,100%, 200%, 300%, 400%, 또는 500% 더 큰 증가일 수 있다.

[0144] [0175] 본 명세서에서 용어 "조작된 세포(engineered cell)"라 함은 재조합 DNA 방법 또는 바이러스 형질도입에 의한 것과 같은 인간 개재에 의해 유전적으로 변형된 포유동물 세포를 가리킨다. 일부 구체예에서, 세포는 면역세포, 예컨대 림프구 (예컨대 T 세포, B 세포, NK 세포) 또는 항원 제시 세포 (예컨대 수지상 세포)를 가리킨다. 세포는 환자로부터의 일차 세포(primary cell)일 수도 있고 세포주일 수도 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 조작된 세포는 본원에 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 조작된 세포에서 발현되는 막관통 면역조절 단백질 (이하 "TIP"라 칭함)이다. 일부 구체예에서, TIP는 막관통 도메인 (예컨대 ICOSL 막관통 도메인)에 연결된 IgV 도메인, 및 선택적으로 세포내 시그널링 도메인을 함유하는 세포외 도메인 또는 그의 일부분이다. 일부 경우에서, TIP는 이종 세포질 시그널링 도메인 또는 엔도도메인을 함유하는 키메라 수용체로서 포맷된다. 일부 구체예에서, 조작된 세포는 본 발명에 설명된 바와 같은 면역조절 단백질을 발현 및 분비할 수 있다. 제공된 조작된 세포들 중에는 조작된 T-세포 수용체 (TCR) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 더 함유하는 세포도 포함된다.

[0145] [0176] 본 명세서에서 "조작된 T-세포"라 함은 재조합 DNA 방법 또는 바이러스 형질도입 방법 등 인간의 개입에 의해 유전학적으로 변형된, T 헬퍼 세포, 세포독성 T-세포 (또는, 세포독성 T 림프구 또는 CTL), 내츄럴 킬러 T-세포, 조절 T-세포, 메모리 T-세포, 또는 감마 델타 T-세포와 같은 T-세포를 가리킨다. 조작된 T-세포는 T-세포 상에서 발현되어 조작된 T-세포 자신, 또는 T-세포 상에서 발현된 변이체 ICOSL이 특이적으로 결합하는 포유동물 세포의 면역학적 활성을 조절하도록 조작되는 본 발명의 변이체 CD80 막관통 면역조절 단백질 (TIP) 또는 분비된 면역조절 단백질(SIP)를 포함한다. 조작된 T- 세포는 T- 세포에 의해 발현 및/또는 분비되고 조작된 T-세포 자체 또는 T- 세포에 의해 분비될 때 변이체 ICOSL이 특이적으로 결합하는 포유동물 세포의 면역학적 활성을 조절하도록 조작된 본 발명의 변이체 ICOSL 분비 면역조절 단백질 (SIP)을 포함할 수 있다.

[0146] [0177] 용어 "조작된 T-세포 수용체" 또는 "조작된 TCR"이라 함은 입양 면역치료법에서 종종 사용되는, T-세포 집단 내로 선택, 클로닝 및/또는 후속적으로 도입되는 주요조직적합 복합체 (MHC)/펩타이드 표적 항원에 대해 원하는 친화성으로 특이적으로 결합하도록 조작된 T-세포 수용체 (TCR)를 가리킨다. 조작된 TCR과 대조적으로, CAR은 MHC 비의존 방식으로 표적 항원에 결합하도록 조작된다.

[0147] [0178] 본 발명에서 용어 "발현되다(expressed on)"라 함은 포유동물 세포와 같은 세포 표면에서 발현되는 단백질과 관련하여 사용된다. 그러므로, 단백질은 막 단백질로서 발현된다. 일부 구체예에서, 발현된 단백질은 막관통 단백질이다. 일부 구체예에서, 단백질은 약물 또는 검출가능한 표지 등의 소형 분자 모이어티에 컨쥬게이트된다. 세포 표면에서 발현된 단백질에는 세포-표면 단백질 예컨대 포유동물 세포에서 발현되는 세포 표면 수용체가 포함된다.

[0148] [0179] 용어 "반감기 연장 모이어티"라 함은 그 모이어티에 컨쥬게이트되지 안은 단백질의 반감기에 비해, 포유동물 혈청에서 순환하는 단백질의 반감기를 연장시키는 폴리펩타이드 융합 또는 화학적 컨쥬게이트의 모이어티를 가리킨다. 일부 구체예에서, 반감기는 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 또는 6.0배 이상, 또는 약 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 또는 6.0배 이상 연장된다. 일부 구체예에서, 반감기는 반감기 연장 모이어티가 없는 단백질에 비해 생체내 투여 후 6시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 48시간 이상, 72시간 이상, 96시간 이상 또는 1주일 이상 연장된다. 반감기는 단백질이 그의 농도, 양 또는 활성의 절반을 상실하는데 걸리는 시간을 가리킨다. 반감기는 예를 들어, ELISA 분석 또는 활성 분석을 이용함으로써 구할 수 있다. 예시적인 반감기 연장 모이어티에는 Fc 도메인, 멀티머화 도메인, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 히드록시에틸 전분 (HES), XTEN (연장된 재조합 펩타이드; WO2013130683 참조), 인간 혈청 알부민 (HSA), 소혈청 알부민 (BSA), 지질 (아실화), 및 폴리-Pro-Ala-Ser (PAS), 및 폴리글루탐산 (글루타밀화)가 포함된다.

[0149] [0180] 본 명세서에서 "면역학적 시냅스(immunological synapse)" 또는 "면역 시냅스(immune synapse)"라는 용어는 항원-제시 세포 또는 종양세포와 같이 MHC I (주조직적합 복합체) 또는 MHC II을 발현하는 포유동물 세포와 이펙터 T 세포 또는 내츄럴 킬러(NK) 세포와 같은 포유동물 림프구 간의 인터페이스를 의미한다.

[0150] [0181] 면역글로불린 분자의 Fc (결정화가능한 단편: fragment crystallizable) 영역 또는 도메인 (Fc 폴리펩타이드라고도 칭함)은 대체로 면역글로불린 중쇄의 불변 영역에 대응하고, 항체의 이펙터 기능(들)을 비롯한, 다양한 기능에 책임이 있다. Fc 도메인은 CH2 및 CH3 도메인 플러스 면역글로불린 분자의 힌지 도메인의 일부 또는 전부를 함유한다. Fc 도메인은 하나 이상의 다이설파이드 결합에 의해 결합된 2개의 폴리펩타이드 사슬의 다이머를 형성할 수 있다. 일부 구체예에서, Fc는 이펙터 기능을 용이하게 하기 위해 감소된(예컨대 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소된) 활성을 나타내는 변이체 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc 영역에서의 아미노산 치환은 특정한 SEQ ID NO.를 참조로 설명되지 않는 한 EU 넘버링 시스템에 따른다. EU 넘버링은 공지이며 가장 최근에 업데이트된 IMGT Scientific Chart (IMGT®, international ImMunoGeneTics information system®, http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html (생성일: 2001년 5월 17일, 마지막 업데이트일: 2013년 6월 10일) 및 Kabat, E.A. 등에서 보고된 바와 같은 EU 인덱스에 따른다 [Sequences of Proteins of Immunological interest. 제5판, US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242 (1991)].

[0151] [0182] 면역조절 Fc 융합 단백질과 같은 면역글로불린 Fc 융합체 ("Fc-융합체")는, 면역글로불린의 Fc 영역에 작동적으로 연결된 하나 이상의 폴리펩타이드(또는 하나 이상의 소분자)를 포함하는 분자이다. Fc-융합체는, 예를 들어, 항체의 Fc 영역 (이펙터 기능 및 약물동력학을 용이하게 함) 및 변이체 ICOSL를 포함할 수 있다. 면역글로불린 Fc 영역은 하나 이상의 변이체 ICOSL 또는 소분자 (융합 파트너)에 직접 도는 간접적으로 연결될 수 있다. 다양한 링커들이 기술분야에 알려져있으며 Fc-융합체를 생성하도록, 융합 파트너에 Fc를 연결하는데 이용될 수 있다. 동일 종의 Fc-융합체들은 다이머화(이량화)되어 Fc-융합체 호모다이머를 형성하거나, 또는 비-동일 종을 이용함으로써, Fc-융합체 헤테로다이머를 형성할 수도 있다. 일부 구체예에서, Fc는 쥐 또는 인간 Fc와 같은 포유동물 Fc이다.

[0152] [0183] 용어 "숙주 세포"는 재조합 발현 벡터에 의해 인코딩된 단백질을 발현하는데 사용될 수 있는 세포를 가리킨다. 숙주 세포는 예컨대 대장균과 같은 원핵생물일 수 있고 또는 진핵생물, 예컨대 단세포 진핵생물(예컨대 효모 또는 기타 진균류), 식물 세포 (예컨대, 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포 (예컨대, 인간 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 래트 세포, 마우스 세포, 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마일 수도 있다. 숙주 세포의 예로는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 이의 유도체 예컨대 Veggie CHO 및 무혈청 배지에서 성장하는 관련 세포주 또는 DHFR 결핍된 CHO 균주 DX-B11을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 포유동물 세포 (예컨대, 인간 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 래트 세포, 마우스 세포, 또는 곤충 세포)일 수 있다.

[0153] [0184] 본 명세서에서 용어 "면역글로불린" ("Ig"라 약칭됨)은 5가지 임의의 인간 항체 클래스, 즉: IgA (서브클래스 IgA1 및 IgA2를 포함한다), IgD, IgE, IgG (서브클래스 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함한다), 및 IgM를 비롯한 포유동물 면역글로불린 단백질을 가리키는 것이다. 이 용어는 또한 항원 결합 단편 (Fab), 가변 단편 (Fv)을 함유하는 V_H 및 V_L, 한 사슬 내에 한데 연결된 단일 사슬 가변 단편 (scFv)을 함유하는 V_H 및 V_L, 및 그 밖의 항체 V 영역 단편, 예컨대 Fab′ , $F(ab)_2$, $F(ab')_2$, dsFv 다이아바디, Fc, 및 Fd 폴리펩타이드 단편 등, 전적으로 또는 부분적으로 합성적이거나(예컨대, 재조합 또는 화학 합성) 또는 자연적으로 생산된, 전장 길이 미만의 면역글로불린도 포함한다. 호모이중특이 항체 및 헤테로이중특이 항체와 같은 이중특이 상체도 이 용어에 포함된다.

[0154] [0185] 본 명세서에서 용어 "면역글로불린 수퍼패밀리" 또는 "IgSF"는 세포의 인식, 결합 또는 부착 프로세스에 관여하는 일군의 세포 표면 및 가용성 단백질을 의미한다. 분자들은 면역글로불린들(즉 항체들)과 공유된 구조적 속성에 기반하여 이 수퍼패밀리의 멤버로서 분류된다; 이들 모두는 면역글로불린 도메인 또는 폴드라 알려진 도메인을 갖는다. IgSF의 멤버들에는 면역계의 세포 표면 항원 수용체들, 공동-수용체들 및 공동-자극 분자들, 림프구에 대한 항원 제시와 관련된 분자, 세포 부착 분자, 특정한 사이토카인 수용체들 및 세포내 근육 단백질들이 포함된다. 이들은 면역계 내에서의 역할에 공통적으로 연관되어 있다. 면역학적 시냅스 내의 단백질들은 종종 IgSF의 멤버이다. IgSF는 기능과 같은 공유 속성에 따라 "서브패밀리"로 세분될 수 있다. 이러한 서브패밀리들은 대개 4 내지 30개의 IgSF 멤버들로 이루어진다.

[0155] [0186] 본 명세서에서 "IgSF 도메인" 또는 "면역글로불린 도메인" 또는 "Ig 도메인"이라는 용어는 IgSF 단백질들의 구조 도메인을 가리킨다. Ig 도메인들은 면역글로불린 분자들의 이름을 따서 명명된다. 이들은 약 70-110개의 아미노산을 함유하며 이들의 크기와 기능에 따라 분류된다. Ig-도메인들은 역평행 베타 스트랜드들 2개 시트에 의해 형성되는 샌드위치-유사 구조를 갖는 특징적인 Ig-폴드를 갖는다. 샌드위치의 내측의 소수성 아미노산들과 B 스트랜드와 F 스트랜드의 시스테인 잔기들 간에 형성된 고도로 보존된 디설파이드 결합 간의 상호반응은, Ig-폴드를 안정화시킨다. Ig 도메인의 한쪽 말단은 이들의 리간드들에 대한 항체 특이성에 중요한 보체 결정 영역이라 칭해지는 섹션을 갖는다. Ig 유사 도메인들은: IgV, IgC1, IgC2, 또는 IgI로 분류될 수 있다. 대부분의 Ig 도메인들은 가변성(IgV)이거나 불변성(IgC)이다. 9개의 베타 스트랜드를 갖는 IgV 도메인들은 7개의 베타 스트랜드를 갖는 IgC 도메인들 보다 일반적으로 더 길다. IgSF의 몇몇 멤버들의 Ig 도메인들은 아미노산 서열 내 IgV 도메인들과 유사하면서도, 그 크기는 IgC 도메인들과 유사하다. 이들은 IgC2 도메인들이라 칭해지며, 표준 IgC 도메인들은 IgC1 도메인이라 칭해진다. T-세포 수용체 (TCR: T-cell receptor) 사슬은 세포외 부분에 2개의 Ig 도메인을 갖는데 구체적으로: 하나의 IgV 도메인은 N-말단에, 하나의 IgC1 도메인은 세포막 근처에 위치한다. ICOSL은 두 개의 Ig 도메인, 즉: IgV 및 IgC을 포함한다.

[0156] [0187] 본 명세서에서 "IgSF 종"이라는 용어는 동일 또는 실제로 동일한 주요 아미노산 서열을 갖는 IgSF 멤버 단백질들의 앙상블을 의미한다. 각각의 포유동물 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 멤버는 그 IgSF 멤버에 속하는 모든 IgSF 종들의 독특한 아이덴티티를 정의한다. 그러므로, 각각의 IgSF 패밀리 멤버는 다른 IgSF 패밀리 멤버들과는 구별되며, 그에 따라, 특정한 IgSF 패밀리 멤버의 각각의 종들은 다른 IgSF 패밀리 멤버의 종들과 구별된다. 그럼에도 불구하고, 글리코실화, 인산화, 유비퀴틴화, 니트로실화, 메틸화, 아세틸화 및 지질화와 같은 번역후 변형의 차이로 인하여, 동일한 IgSF 종들의 분자들 간에도 다양성이 존재할 수 있다. 이에 더해, 유전자 다형성에 기인하는 단일 IgSF 종들 내의 마이너한 서열 차이로 인해, 예컨대 단백질 가수분해 절단에 기인하는 IgSF 종들의 야생형 트렁케이트 형태가 그러하듯 단일 IgSF 종들 내에서도 또 다른 다양성 형태가 일어난다. "세포 표면 IgSF 종들"은 세포, 일반적으로 포유동물 세포 표면에서 발현되는 IgSF 종들이다.

[0157] [0188] 본 명세서에서 T-세포와 같은 포유동물 림프구 관점에서 "면역학적 활성"이라는 용어가 사용될 경우 이는 하나 이상의 세포 생존, 세포 증식, 사이토카인 생산 (예컨대 인터페론-감마), 또는 T-세포 세포독성 활성을 가리킨다. 일부 경우에서, 면역학적 활성은 케모카인 또는 인터류킨과 같은 사이토카인의 세포 발현을 의미할 수 있다. 면역학적 활성의 증강 또는 억제를 알아내기 위한 분석법에는 배양 상등액에서 인터페론-감마 사이토카인 수준을 측정하는 MLR (림프구 혼합 배양반응) 분석법 (Wang 외, Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56), SEB (스타필로코커스 내독소 B) T 세포 자극 분석법 (Wang 외, Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56), 및 항-CD3 T 세포 자극 분석법 (Li 및 Kurlander, J Transl Med. 2010: 8: 104)이 포함된다. T 세포 활성화는 IFN-감마 사이토카인의 분비와 연관되어 있으므로, 이들 시험관내 인간 T 세포 분석에 의해 배양 상등액 내 IFN-감마 수준을 측정하는 것은 시판되는 ELISA 키트를 이용하여 분석될 수 있다 (Wu et al, Immunol Lett 2008 Apr 15; 117(1): 57-62). 면역 반응의 유도는 정지(quiescent) 림프구에 비해 면역학적 활성의 증가를 야기한다. 본 발명에 제시된 바와 같은, 친화성 변형된 IgSF 도메인을 함유하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 등의 면역조절 단백질은 야생형 IgSF 멤버 또는 IgSF 도메인 대조군에 대한 주요 T-세포 분석에 있어 어떤 구체예에서는 IFN-감마 (인터페론-감마)의 발현을 증가시키고, 다른 구체예에서는 그 발현을 감소시킬 수 있다. 통상의 기술자라면 IFN-감마 발현의 증가를 알아내는데 사용되는 주요 T-세포 분석법이 IFN-감마 발현의 감소를 알아내기 위한 분석법에 사용되는 것과 다르다는 것을 인식할 것이다. 본 발명의 면역조절 단백질 또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의, 주요 T-세포 분석법에서 IFN-감마 발현을 감소시키는 능력을 분석하는데 있어서, 실시예 6에 설명된 바와 같이, 림프구 혼합 배양반응(MLR) 분석법을 이용하라 수 있다. 간편하게, 본 발명의 친화성 변형된 IgSF 도메인의 가용성 형태를 사용하여 실시예 6에 설명된 바와 같이, MLR에서 IFN-감마 발현을 길항하여 그에 따라 감소시키는 그의 능력을 알아낼 수 있다. 별법으로, 본 발명의 면역조절 단백질 또는 친화성 변형된

IgSF 도메인의, 주요 T-세포 분석법에서의 IFN-감마 발현을 증가시키는 능력을 분석함에 있어서, 공동-고정화(co-immobilization) 분석법을 이용하라 수 있다. 공동-고정화 분석법에서는, 일부 구체예에서 항-CD3 항체에 의해 제공되는 T-세포 수용체 시그널을 공동-고정화된 친화성 변형된 IgSF 도메인, 예컨대 변이체 ICOSL과 연계 사용하여, 야생형 IgSF 도메인 대조군에 비해 IFN-감마 발현을 증가시키는 능력을 탐지한다. 변이체 ICOSL 막관통 면역조절 단백질의 활성을 평가하는 것을 포함하여, 조작된 세포의 면역학적 활성 분석법은 기술 분야에 알려져 있으며, 이의 예로는 항원 자극 후 T 세포 팽창 능력, 재-자극 부재시 T 세포 팽창 유지 능력, 및 적절한 동물 모델에서의 항암 활성 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 이러한 분석법에는 표준 ^{51}Cr-방출 분석법(참조: 예컨대 Milone 외, (2009) Molecular Therapy 17: 1453-1464) 또는 흐름(flow) 기반 세포독성 분석법, 또는 임피던스 기반 세포독성 분석법 (Peper 외 (2014) Journal of Immunological Methods, 405:192-198)이 포함된다.

[0158] [0189] "면역조절 폴리펩타이드" 또는 "면역조절 단백질"은 면역학적 활성을 조절하는 폴리펩타이드 또는 단백질 분자이다. 면역 반응을 "조절" 또는 "조절하다"라 함은 면역학적 활성이 증가되거나 감소된다는 것이다. 면역조절 단백질은 단일 폴리펩타이드 사슬이거나 또는 예를 들어 사슬간 다이설파이드 결합에 의해, 서로 공유결합된 적어도 두 개의 폴리펩타이드 사슬의 멀티머(다이머 또는 고차수의 멀티머)일 수 있다. 따라서, 모노머, 다이머 및 고차수 멀티머 폴리펩타이드는 상기 정의된 용어 범위 내에 포괄된다. 멀티머 폴리펩타이드는 호모멀티머(동일한 폴리펩타이드 사슬들의) 또는 헤테로멀티머(비-동일 폴리펩타이드 사슬들의)일 수 있다. 본 발명의 면역조절 단백질은 변이체 ICOSL을 포함할 수 있다.

[0159] [0190] 본 명세서에어 용어 "증가하다"라 함은 통계적으로 유의한 양으로 증가하는 것을 의미한다. 증가는 비-제로 대조군 값보다 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 100%, 또는 그 이상 클 수 있다.

[0160] [0191] ICOSL의 "이소폼(isoform)" (유도가능한 공동자극인자 리간드; CD275)은 아미노산 서열을 달리하는, 복수개의 자연발생적인 ICOSL 폴리펩타이드들 중 하나이다. 이소폼은 단일 유전자에 의해 발현된 RNA 전사체의 스플라이스 변이체의 산물이거나 또는 유전자 복제로부터 일어날 수 있는 것과 같은 기능적으로 유사한 단백질을 생성하는 고도로 유사하지만 상이한 유전자들의 발현 산물일 수 있다. 본 명세서에서 ICOSL의 "이소폼"이라는 용어는 ICOSL 유전자의 상이한 대립유전자의 산물 (예컨대ICOSLG)을 가리키기도 한다.

[0161] [0192] 본 명세서에서 "림프구"라는 용어는 포유동물 면역계에서 백혈구 세포의 3가지 서브타입 중 어느 하나를 의미한다. 이들은 내츄럴 킬러 세포(NK 세포) (세포-매개된, 선천성 세포독성 면역에서 기능한다), T 세포(세포 매개된, 후천성 세포독성 면역용), 및 B 세포(체액성의, 항체-구동된 후천성 면역용)를 포함한다. T 세포에는:T 헬퍼 세포, 세포독성 T-세포, 내츄럴 킬러 T-세포, 메모리 T-세포, 조절 T-세포, 또는 감마 델타 T-세포가 포함된다. 선천성 림프구 세포(ILC) 역시도 림프구 정의에 포함된다.

[0162] [0193] "포유동물", 또는 "환자"라는 용어는; 인간, 침팬지, 레수스 원숭이, 시노몰구스 원숭이, 개, 고양이, 마우스 또는 래트 중 적어도 하나를 특별히 포함한다.

[0163] [0194] 본 명세서에서 용어 "막 단백질"은 생리적 조건 하에서, 지질 이중층에 직접 또는 간접적으로 부착되는 단백질을 의미한다. 막을 형성하는 지질 이중층은 진핵세포(에컨대 포유동물) 세포막 또는 인공(즉, 사람이-만든) 막 예컨대 리포좀에서 발견되는 막과 같은 생물학적 막일 수 있다. 지질 이중층에 대한 막 단백질의 부착은 공유 결합, 또는 비-공유적 상호반응 예컨대 소수성 또는 정전기 상호반응에 의한 것일 수 있다. 막 단백질은 내재성(integral) 막 단백질 또는 외재성(peripheral) 막 단백질일 수 있다. 외재성 막 단백질인 막 단백질은 내재성 막 단백질에 비공유적으로 부착되거나 지질 이중층에 비공유적으로 부착된다. 외재성 막 단백질은 지질 이중층에 일시적으로 부착되어 포유동물의 생리적 조건 범위 하에서, 외재성 막 단백질은 지질 이중층과 회합 및/또는 해리될 수 있다. 외재성 막 단백질과 대조적으로, 내재성 막 단백질은 막의 지질 이중층에 실제로 영구적인 결합을 형성하여 포유동물의 생리적 조건 범위에서, 내재성 막 단백질은 지질 이중층에 대한 그의 결합으로부터 해리되지 않는다. 막 단백질은 지질 이중층의 한 개층(모노토픽)을 통해 막에 부착되거나, 또는 막의 두 개층 모두(폴리토픽)에 부착될 수 있다. 오직 하나의 지질 이중층과 상호반응하는 내재성 막 단백질은 "내재성 모노토픽 단백질"이다. 지질 이중층 두 개 모두와 상호반응하는 내재성 막 단백질은 "내재성 폴리토픽 단백질"이며 달리 본 명세서에서 "막관통 단백질"이라고도 칭해진다.

[0164] [0195] 본 명세서에서 포유동물의 면역 반응과 같은 면역 반응 맥락에서 "조절하는" 또는 "조절하다"라는 용어는 본 발명의 변이체 ICLSO을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드의 투여 결과로 또는 본 발명의 변이체 ICOSL 막관통 면역조절 단백질과 같은 면역조절 단백질을 발현하는 조작된 세포의 투여 결과로 일어나는, 존재하거나 또는 잠재적인 면역 반응의 증가 또는 감소와 같은 임의의 변경을 가리킨다. 따라서, 이 용어는 변이체 ICOSL을

포함하는 면역조절 단백질 또는 이러한 면역조절 폴리펩타이드를 발현하는 세포가 투여된 경우 또는 투여되지 않은 경우 일어나거나 존재하는 면역 반응에 비해, 면역 반응의 증가 또는 감소와 같은 변경을 의미한다. 이러한 조절은 면역 세포의 면역학적 활성의 면역학적 활성의 정도나 범위의 유도, 활성화, 억제 또는 변경을 모두 포함한다. 면역 세포에는 B 세포, T 세포, NK (내츄럴 킬러) 세포, NK T 세포, 프로페셔널 항원-제시 세포(APCs), 및 비-프로페셔널 항원-제시 세포, 및 염증 세포(호중구, 대식세포, 단핵구, 호염기구)가 포함된다. 조절은 기존의 면역 반응, 발달중인 면역 반응, 잠재적인 면역 반응, 또는 면역 반응을 유도, 조절하거나 면역반응에 영향을 주거나 또는 면역반응에 응답하는 능력에 대한 여하한 변화를 모두 포함한다. 조절은 면역 반응의 일부로서 면역 세포 내 유전자, 단백질 및/또는 기타 분자들의 발현 및/또는 기능에서의 여하한 변경을 모두 포함한다. 면역학적 활성의 조절 또는 면역 반응의 조절에는 예컨대 다음이 포함된다: 면역 세포의 제거, 결실 또는 격리(sequestration); 자가반응성 림프구, 항원 제시 세포 또는 염증 세포와 같은 기타 세포들의 기능성 성능을 조절할 수 있는 면역 세포의 유도 또는 생성; 면역 세포에서의 비반응성 상태의 유도(즉, 무감작(anergy)); 비제한적인 예로서, 이들 세포에 의해 발현되는 단백질의 패턴을 변형시키는 것을 비롯한, 면역 세포의 활성 또는 기능을 증강 또는 억압하는 것. 이의 예로는 사이토카인, 케모카인, 성장 인자, 전사 인자, 키나아제, 공동자극 분자 또는 기타 세포 표면 수용체들과 같은 특정 부류의 분자들의 변경된 생성 및/또는 분비, 또는 이들 조절 이벤트들의 여하한 조합을 들 수 있다. 조절은 예컨대 일차 T 세포 분석법에서 야생형 ICOS 대조군과 비교한 IFN-감마 (인터페론 감마)의 변경에 의해 평가될 수 있다 [참조: Zhao 및 Ji, Exp Cell Res. 2016 Jan1; 340(1) 132-138). 조절은 예를 들어, 야생형 ICOSL 막관통 단백질에 의해 조작된 세포와 비교시 조작된 세포의 사이토카인 분비의 변경 또는 조작된 세포의 세포독성 활성의 변경과 같이, 조작된 세포의 면역학적 활성의 변경에 의해 평가할 수 있다.

[0165] [0196] 본원에서 용어 "분자종(molecular species)" 이라는 용어는 1차 아미노산과 동일 또는 실질적으로 동일한 단백질들의 앙상블을 의미하는데 이용된다. 각각의 포유동물 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 멤버는 동일 또는 실제로 동일한 분자종들의 집합을 정의한다. 그러므로, 예컨대 인간 ICOSL은 IgSF 멤버이고 각각의 인간 ICOSL 분자는 ICOSL의 분자종이다. 동일한 분자종들의 분자들 간에도, 글리코실화, 인산화, 유키퀴틴화, 니트로실화, 메틸화, 아세틸화 및 지질화와 같은 번역후 변형에서의 차이로 인해, 변이가 일어날 수 있다. 이에 더해, 예컨대, 단백질분해 절단으로 인한 단일 분자종들의 야생형 트렁케이트 형태가 그러하듯, 유전자 다형성으로 인해 단일 분자종들 간에도 마이너한 서열 차이가 있을 수 있어 단일 분자종들 사이에 또 다른 형태의 변이 형태가 나타날 수 있다. "세포 표면 분자종들"은 포유동물 세포의 표면에서 발현되는 분자종들이다. IS를 형성하는 2개의 포유동물 세포들 중 어느 한쪽에만 (두 개 모두에는 아님) 배타적으로 존재하는, 2 이상의 상이한 단백질 종들은 서로 "시스" 또는 "시스 배열" 상태에 있다고 칭해진다. 2가지 상이한 단백질 종들로서, 첫 번째 종은 IS를 형성하는 2개의 포유동물 세포들 중 하나에만 배타적으로 존재하고 두 번째 종은 IS를 형성하는 2개의 포유동물 세포들 중 다른 하나에만 배타적으로 존재하는 경우, 이들 2 가지 상이한 단백질 종들은 "트랜스" 또는 "트랜스 배열" 상태에 있다고 칭해진다. 각 단백질이 IS를 형성하는 2개의 포유동물 세포 모두에 존재하는 2개의 상이한 단백질 종들은 이들 세포에서 시스 배열과 트랜스 배열 모두로 존재하는 것이다.

[0166] [0197] "멀티머화 도메인"이라는 용어는 어떤 폴리펩타이드 분자와 하나 이상의 부가적인 폴리펩타이드 분자와의 안정한 상호작용을 촉진시키는 아미노산 서열을 가리키는 것으로 상기 부가적인 폴리펩타이드들 각각은 상보적인 멀티머화 도메인(예컨대 제1 멀티머화 도메인 및 제2 멀티머화 도메인)을 함유하되, 이들은 동일 또는 상이할 수 있는 멀티머화 도메인이다. 상보적 멀티머화 도메인들 간의 상호작용, 예컨대 제1 멀티머화 도메인과 제2 멀티머화 도메인 사이의 상호작용은 안정한 단백질-단백질 상호작용을 형성하여 추가의 폴리펩타이드 분자와 함께 폴리펩타이드 분자의 멀티머를 생성한다. 일부 경우에, 멀티머화 도메인은 동일하고 그 자체로 상호작용하여 2개의 폴리펩타이드 사슬 사이에 안정한 단백질-단백질 상호작용을 형성한다. 일반적으로, 폴리펩타이드는 멀티머화 도메인에 직접 또는 간접적으로 결합된다. 예시적인 멀티머화 도메인에는 면역글로불린 서열 또는 그의 일부, 류신 지퍼, 소수성 영역, 친수성 영역 및 호환가능한(compatible) 단백질-단백질 상호작용 도메인들이 포함된다. 멀티머화 도메인은, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 서브타입을 비롯한 IgG, IgA, IgE, IgD 및 IgM 및 이들의 변형된 형태로부터의 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인, 예컨대 Fc 도메인 또는 그의 일부일 수 있다.

[0167] [0198] 용어 "핵산" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 단일가닥 또는 이중가닥 형태의 핵산 잔기 (예컨대, 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드)의 폴리머를 가리키는 용어로 호환적으로 사용된다. 달리 특별히 한정하지 않는 한 이 용어들은 고유 뉴클레오타이드들의 공지 유사체를 함유하는 핵산 및 그에 대한 유사한 결합 특성을 갖고 자연발생적인 뉴클레오타이드들과 유사한 방식으로 대사되는 것들을 포괄한다. 달리 언급되지 않는 한, 특정한 핵산 서열은 명시적으로 지목된 서열("레퍼런스 서열") 뿐만 아니라 그의 보존적으로 변형된 변이체

(예컨대, 축퇴 코돈 치환) 및 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 구체적으로, 축퇴 코돈 치환은 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기들에 의해 치환된 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈들의 세 번째 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기들에 의해 치환된 서열을 생성함으로써 얻을수 있다. 핵산 또는 폴리뉴클레오타이드라는 용어는 어떤 유전자에 의해 인코딩된 cDNA 또는 mRNA도 포괄한다.

[0168] [0199] 본 명세서에서 용어 "비-경쟁적 결합(비-competitive binding)"이라 함은 어떤 단백질이 적어도 2개의 동족 결합 파트너들과 동시에 특이적으로 결합하는 능력을 의미한다. 따라서, 비록 결합 반응이 동일 기간 동안 존재할 할 필요는 없으나, 적어도 2개의 상이한 동족 결합 파트너들에 대해 당해 단백질에 동시에 결합할 수 있으므로, 몇몇 경우, 당해 단백질은 동족 결합 파트너들 중 오직 하나에만 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 결합은 특이적인 결합 조건 하에 일어난다. 일부 구체예에서, 동시 결합은 하나의 동족 결합 파트너의 결합이 제2 동족 결합 파트너의 동시적인 결합을 실질적으로 저해하지 않도록 한다. 일부 구체예에서, 비-경쟁적 결합은 비-경쟁적 결합은 제2 동족 결합 파트너를 단백질 상의 그의 결합 부위에 결합시키는 것이 제1 동족체 결합 파트너의 단백질상 의 그의 결합 부위에 대한 결합을 대체하지 않는다는 것을 의미한다. 비-경쟁적 결합의 평가 방법은 예를 들어 문헌 [Perez de La Lastra et al., Immunology, 1999 Apr: 96(4): 663-670]에 설명된 바와 같이 기술분야에 잘 알려져 있다. 몇몇 경우, 비-경쟁적 상호반응에서, 제2 동족 결합 파트너가 제1 동족 결합 파트너의 결합을 직접적으로 간섭하지 않게끔, 제1 동족 결합 파트너는 제2 동족 결합 파트너의 상호반응 부위와 중복되지 않는 상호반응 부위에서 특이적으로 결합한다. 따라서, 제2 동족 결합 파트너의 결합에 의한 동족 결합 파트너의 결합에 미치는 효과는 어느 것이든 제1 동족 결합 파트너의 결합을 직접적으로 간섭하는 것을 제외한 메카니즘을 통한 것이다. 예를 들어, 효소-기질 상호반응 맥락에서, 비-경쟁적 억제제는 효소의 활성 부위 이외의 부위에 결합한다. 비-경쟁적 결합은, 제2 동족 결합 파트너가 제1 동족 결합 파트너의 결합과 중복되지 않는 상호반응 부위에 특이적으로 결합하지만 제1 상호반응 부위가 제1 동족 결합 파트너에 의해 점령된 경우에 한해 제2 상호반응 부위에 결합하는, 비경쟁적(uncompetitive) 결합 상호반응을 포괄한다.

[0169] [0200] "의약 조성물"이라는 용어는 포유동물 대상자, 종종 인간에 있어서 의약 요도로 적합한 조성물을 가리킨다. 의약 조성물은 일반적으로 유효량의 활성물질 (예컨대, 변이체 ICOSL 막관통 면역조절 단백질을 발현하는 조작된 세포 또는 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드) 및 담체, 부형제 또는 희석제를 포함한다. 담체, 부형제, 또는 희석제는 일반적으로 각각 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 말한다.

[0170] [0201] "폴리펩타이드" 및 "단백질"라는 용어는 본 명세서에서 호환적으로 사용되며 펩타이드 결합을 통해 2 이상의 아미노산들이 연결되어 있는 분자쇄를 가리킨다. 이 용어는 생성물의 특정 길이를 지칭하는 것이 아니다. 그러므로, "펩타이드" 및 "올리고펩타이드"는 폴리펩타이드 정의에 포함된다. 이 용어는 예컨대 글리코실화, 아세틸화, 인산화 등과 같은 폴리펩타이드의 번역후 변형을 포함한다. 이 용어는 또한 하나 이상의 아미노산 유사체 또는 비정규적인 또는 비고유 아미노산들이 공지의 단백질 조작 기술을 이용하여 합성되거나 재조합적으로 발현되는 분자들도 포괄한다. 이에 더해, 단백질은 유도화될 수 있다.

[0171] [0202] 본 명세서에서 "일차 T-세포 분석(primary T-cell assay)"이라 함은 인터페론 감마("IFN-감마") 발현을 측정하기 위한 시험관내 분석법을 가리킨다. 이러한 다양한 일차 T-세포 분석법은 실시예 6에 설명된 바와 같이 기술분야에 공지이다. 바람직한 구체에에서, 사용된 분석법은 항-CD3 공동고정화 분석법이다. 이 분석법에서, 일차 T 세포는 부가적인 재조합 단백질 존재 또는 부재 하에 고정된 항-CD3에 의해 자극된다. 배양 상등액을 대개 24-72시간 경화 시점에서 수확한다. 또 다른 구체예에서, 사용된 분석법은 MLR이다. 이 분석법에서 일차 T 세포들은 동종이계(allogenic) APC에 의해 자극된다. 배양 상등액은 대개 24-72 시간 경과 시점에서 수확된다. 배양 상등액 중 인간의 IFN-감마 수준을 표준 ELISA 기술로 측정한다. 납품업자들로부터 상업용 키트를 구입할 수 있으며 제조업자의 권장 지침에 따라 분석을 수행하면된다.

[0172] [0203] 본 발명의 면역조절 단백질을 인코딩하는 것과 같은 핵산에 적용되는 바와 같은 "정제된(purified)"이라는 용어는 일반적으로 기술 분야에 잘 알려진 분석 기술에 의해 탐지되는 다른 성분들이 실제로 없는 핵산 또는 폴리펩타이드를 의미한다 (예컨대, 정제된 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드는 전기영동 겔, 크로마토그래피 유출물, 및/또는 밀도구배 원심분리 처리되는 매질에서 불연속 밴드를 형성한다). 예컨대, 전기영동 겔에서 기본적으로 하나의 밴드로 나타나는 핵산 또는 폴리펩타이드는 "정제"된 것이다. 본 발명의 정제된 핵산 또는 단백질은 적어도 약 50% 순수하고, 대체로 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 99% 또는 그 이상 순수한 것이다 (예컨대 중량 백분율 또는 몰 기준임).

[0173] [0204] "재조합(recombinant)"이라는 용어는 물질(예컨대 핵산 또는 폴리펩타이드)이 인간의 개재로 인해 인공적으로(즉, 비-자연적으로) 변경되었음을 가리킨다. 이러한 변경은 그의 자연 환경 또는 상태 내의 물질에 대해

수행되거나 또는 자연 환경 또는 상태로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, "재조합 핵산"은 예컨대 클로닝, 친화성 변형, DNA 셔플링 또는 기타 공지의 분자생물학적 과정이 일어나는 동안 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 만들어지는 것이다. "재조합 DNA 분자"는 이러한 분자생물학적 기술 수단에 의해 함께 연결된 DNA의 세그먼트들로 이루어진다. 본 명세서에서 "재조합 단백질" 또는 "재조합 폴리펩타이드"라 함은 재조합 DNA 분자를 이용하여 발현되는 단백질 분자이다. "재조합 숙주 세포"는 재조합 핵산을 함유 및/또는 발현하는 세포이거나 또는 예컨대 세포 내로 본원에서 제공된 막관통 면역조절 단백질과 같은 재조합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 도입하는 것과 같은 유전자 조작에 의해 달리 변경된 세포이다. 진핵생물 중의 전사 조절 시그널은 "프로모터"와 "인핸서" 요소를 포함한다. 프로모터 및 인핸서는 전사에 관여하는 세포상 단백질과 특이적으로 상호반응하는 DNA 서열들의 짧은 어레이로 구성된다. 프로모터 및 인핸서 요소들은 효모, 곤충 및 포유동물 세포를 비롯한 다양한 진핵생물 소스 및 바이러스로부터 분리된 바 있다(유사 조절 요소, 즉 프로모터들은 원핵세포에서도 발견된다). 특정한 프로모터 및 인핸서의 선택은 목적하는 단백질을 발현시키기 위해 어떤 세포 유형을 이용할 것인지에 의해 좌우된다. 본 명세서에서 "작동가능한 조합으로(in operable combination)," "작동가능한 순서로(in operable order)" 및 "작동가능하게 연결된(operably linked)"이라는 용어들은 목적하는 단백질 분자의 합성 및/또는 주어진 유전자의 전사를 지시할 수 있는 핵산 분자가 생산되는 방식으로 또는 그러한 배열로 이루어진 핵산 서열의 결합(linkage)을 가리킨다.

[0174] [0205] 본 명세서에서 용어 "재조합 발현 벡터"라 함은 목적하는 특정 숙주 세포에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 적절한 핵산 서열 및 코딩 서열을 함유하는 DNA 분자를 가리킨다. 원핵세포에서의 발현에 필요한 핵산 서열들에는 프로모터, 임의로 오퍼레이터 서열, 리보좀 결합 부위 및 가능하게는 기타 서열들이 포함된다. 진핵 세포들은 프로모터, 인핸서 그리고 종결 및 폴리아데닐화 시그널을 이용하는 것으로 알려져 있다. 소망될 경우, 세포로부터의 보다 용이한 융합 단백질의 분리를 위해, 분비 시그널 펩타이드 서열은 또한, 임의로 재조합 융합 단백질과 같은 재조합 단백질에 대한 코딩 서열에 작동적으로 연결된 재조합 발현 벡터에 의해 인코딩되어, 발현된 융합 단백질이 재조합 숙주 세포에 의해 분비될 수 있다. 이 용어는 이것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 병합된 벡터 뿐만 아니라 자가-복제 핵산 작제물로서의 벡터도 포함한다. 벡터에는 렌티바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터를 들 수 있다.

[0175] [0206] 용어 "선택성"은 다른 동족 결합 결합 파트너와 같은 다른 기질에 대한 특이적 결합과 비교하여 하나의 동족 결합 결합 파트너와 같은 하나의 기질의 특이적 결합에 대한 대상 단백질 또는 폴리펩타이드의 선호를 지칭한다. 선택성은 제1 동족 결합 파트너 (예컨대, K_{d1})와 같은 제1 기질과 대상 단백질의 결합 활성 (예컨대 결합 친화성)과, 제2 동족 결합 파트너 (예컨대, K_{d2})와 동일한 대상 단백질의 결합 활성 (예컨대 결합 친화성)과의 비율로서 반영될 수 있다.

[0176] [0207] 본 명세서에서 "서열 동일성(sequence identity)"이라는 용어는 각각 뉴클레오타이드 또는 아미노산 수준에서 유전자들 또는 단백질들 간의 서열 동일성을 가리킨다. "서열 동일성"은 뉴클레오타이드 수준에서 핵산들 간의 동일성의 척도이자 아미노산 수준에서의 단백질들 간의 동일성의 척도이다. 단백질 서열 동일성은 아미노산 서열들이 정렬된 경우 각 서열들에 있어서의 주어진 위치에서 아미노산 서열을 비교함으로써 알아낼 수 있다. 마찬가지로, 핵산 서열 동일성은 뉴클레오타이드 서열들이 정렬된 경우 각 서열에서의 주어진 위치에서 뉴클레오타이드 서열을 비교함으로써 알아낼 수 있다. 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 이러한 방법으로는 GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA 및 TFASTA를 들 수 있다. BLAST 알고리듬은 퍼센트 서열 동일성을 산출하는데 2개의 서열들 간의 유사성을 통계적으로 분석한다. BALST 분석법을 수행하는 소프트웨어는 National Center for Biotechnology Information (NCBI) 웹사이트를 통해 공공연히 입수가능하다.

[0177] [0208] 명세서에서 단백질과 관련하여 "가용성(soluble)"이라 함은, 그 단백질이 막 단백질이 아님을 의미한다. 일반적으로, 가용성 단백질은 IgSF 패밀리 멤버 수용체의 세포외 도메인만을, 또는 IgSF 도메인 또는 도메인들을 함유하는 그의 일부 또는 그의 특이적-결합 단편만을 독점적으로 함유할 뿐 막관통 도메인은 함유하지 않거나 및/또는 세포 표면에서 발현되지 못한다. 일부 경우에서, 단백질의 가용성은 Fc 도메인에 대한 직접 또는 링커를 통한 간접적 연결 또는 결합에 의해 향상될 수 있고, 몇몇 경우에서는 이러한 연결 또는 결합은 단백질의 안정성 및/또는 반감기도 향상시킬 수 있다. 일부 측면에서, 가용성 단백질은 Fc 융합 단백질이다.

[0178] [0209] 본 명세서에서 폴리펩타이드 또는 핵산과 관련하여 사용될 경우 용어 "종(species)"은 동일하거나 실제로 동일한 서열들을 갖는 분자들의 앙상블을 의미한다. 동일한 종의 폴리펩타이드들 사이에서 변이는 글리코실화, 포스포릴화, 유비퀴틴화, 니트로실화, 메틸화, 아세틸화 및 지질화와 같은 후-번역 변형의 차이로 인해 일어날 수 있다. 아미노-말단 또는 카르복실-말단의 전장 종이 1, 2, 또는 3 아미노산 미만만큼 다른(또는 이러한

차이를 인코딩하는) 폴리펩타이드의 약하게 트렁크화된 서열은 단일 종의 것으로 간주된다. 이러한 마이크로이질성은 제조된 단백질들의 공통적인 속성이다.

[0179] [0210] 본 명세서에서 전장 야생형 포유동물 ICOSL 폴리펩타이드 또는 그의 IgV 또는 IgC 도메인과 관련하여 사용될 경우 용어 "특이적 결합 단편"은 IgV 및/또는 IgC 도메인의 서브서열을 갖고 시험관내 및/또는 생체내에서 포유동물 ICOS 및/또는 포유동물 CD28, 예컨대 인간 또는 쥐의 ICOS 또는 CD28에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 의미한다. 일부 구체예에서, ICOSL IgV 또는 ICOSL IgC의 특이적 결합 단편은 전장 야생형 길이의 적어도 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 길이를 갖는다. 특이적 결합 단편은 서열 변경에 의해 본 발명의 변이체 ICOSL을 형성할 수 있다.

[0180] [0211] 본 명세서에서 "특이적으로 결합하다"라는 표현은, 특이적인 결합 조건 하에서, 충분한 통계적 크기를 갖는 무작위적인 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 집합체에 대한 동일 단백질의 평균적인 친화성이나 결합능에 비해, 그의 친화성 또는 결합능이 적어도 5배, 그러나 임의로 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250 또는 500배, 심지어 적어도 1000배 더 커지는, 표적 단백질에 대한 단백질의 결합 능력을 의미한다. 특이적으로 결합하는 단백질은 단일 표적 분자에만 결합할 필요는 없으며 표적과 비-표적 (예컨대 파라로그(유사체:paralogs) 또는 오솔로그(이종상동체: orthologs)) 사이의 구조적 배열의 유사성으로 인해, 비-표적 분자에도 특이적으로 결합할 수 있다. 통상의 기술자라면 상이한 동물종에서 동일한 기능을 갖는 분자에 대한 특이적 결합(즉 오솔로그) 또는 표적 분자와 실질적으로 유사한 에피토프를 갖는 비-표적 분자에 대한 특이적 결합 (예컨대, 파라로그)이 가능함과 독특한 비-표적(예컨대 무작위적인 폴리펩타이드)의 통계적으로 합당한 집합에 대해 상대적으로 구해지는 결합의 특이성과 상충하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 폴리펩타이드는 교차-반응성으로 인해, 표적 분자의 두 개 이상의 상이한 종들과 특이적으로 결합할 수도 있다. 2개의 단백질들 간의 특이적 결합을 알아내기 위해 고체상 ELISA 면역분석법 또는 Biacore 측정을 이용할 수 있다. 일반적으로, 2개의 결합 단백질들 간의 상호반응들의 해리 상수(Kd)는 $1x10^{-5}$ M 미만이고, 흔히 1×10^{-12} M 정도로 낮다. 본 발명의 특정 구체예에서, 2개의 결합 단백질들 간의 상호반응의 해리 상수는 $1x10^{-6}$ M, $1x10^{-7}$ M, $1x10^{-8}$ M, $1x10^{-9}$ M, $1x10^{-10}$ M 또는 $1x10^{-11}$ M이다.

[0181] [0212] 폴리펩타이드를 발현하는 포유동물 세포와 관련하여 "표면 발현하다", "표면 발현" 또는 "표면에서 발현하다"라는 용어는 그 폴리펩타이드가 막 단백질로서 발현됨을 의미한다. 일부 구체예에서, 막 단백질은 막관통 단백질이다.

[0182] [0213] 예컨대 합성 핵산 분자 또는 합성 유전자 또는 합성 펩이드와 관련한 "합성"이라는 용어는 재조합 방법 및/또는 화학적 합성 방법에 의해 생산된 핵산 분자 또는 폴리펩타이드 분자를 가리킨다.

[0183] [0214] 본 명세서에서 "표적화 모이어티(targeting moiety)"라 함은 본 발명의 변이체 ICOSL을 포함하는 폴리펩타이드에 공유적 또는 비공유적으로 결합하거나 또는 이를 물리적으로 내포하는 조성물을 가리킨다. 일부 구체예에서, 표적화 모이어티는 세포에서 발현되는 표적 분자와 같은 표적 분자에 대해 특이적 친화성을 갖는다. 일반적으로, 표적 분자는 특이적인 조직 또는 세포-유형 상에 위치한다. 표적화 모이어티에는: 항체, 항원 결합 단편(Fab), V_H 및 V_L를 함유하는 가변 단편(Fv), 하나의 사슬 내에 V_H 및 V_L을 함께 연결한 채로 함유하는 단일 사슬 가변 단편(scFv) 및 그 밖의 항체 V 영역 단편들, 예컨대 Fab', $F(ab)_2$, $F(ab')_2$, dsFv 다이아바디, 나노바디, 가용성 수용체들, 수용체 리간드들, 성숙한 친화성 수용체들 또는 리간드들, 그리고 소형 분자 (<500 dalton) 조성물 (예컨대, 특이 결합 수용체 조성물)이 포함된다. 표적화 모이어티는 또한 본 발명의 폴리펩타이드를 내포하는 리포좀의 지질 막에 공유적으로 또는 비공유적으로 결합할 수도 있다.

[0184] [0215] 본 명세서에서 용어 "막관통 단백질(transmembrane protein)"은 포유동물 세포와 같은 생물학적 막 또는 리포좀과 같은 인공 작제물에서 발견되는 지질 이중층과 같은 지질 이중층에 실질적으로 또는 완전히 걸쳐있는(span) 막 단백질을 의미한다. 막관통 단백질은 이를 통해 지질 이중층에 통합되고 생리학적 조건 하에서 열역학적으로 안정한 막관통 도메인(transmembrane domain) ("transmembrane domain")을 포함한다. 막관통 도메인은 일반적으로 수성 환경(예컨대 세포질, 세포외 유액)과 상호반응하는 단백질 영역에 비해 높은 그의 소수성에 기초하여, 임의의 수의 상업적으로 이용 가능한 생물정보학 소프트웨어 적용을 통해 그들의 아미노산 서열로부터 예측 가능하다. 막관통 도메인은 종종 흔히 막을 통해 뻗어있는 소수성 알파 나선이다. 막관통 단백질은 지질 이중층의 두 층을 한 번 또는 여러 번 통과할 수 있다. 막관통 단백질은 본 명세서에 기술된 본원에서 제공된 막관통 면역조절 단백질을 포함한다. 막관통 도메인에 더해, 본 발명의 막관통 면역조절 단백질은 엑토도메

인 및 일부 구체예에서 엔도도메인을 추가로 포함한다.

[0185] [0216] 본 명세서에서 질병 또는 장애와 관련하여 "치료하는", "치료" 또는 "치료법"이라는 용어는 치료 조성물(예컨대, 면역조절 단백질 또는 조작된 세포를 함유하는)을 단독으로 또는 본 명세서에 설명된 다른 화합물과 조합 투여함으로써 임상적 또는 진단적 증상의 감소, 중단 또는 제거에 의해 입증되는 바와 같이 질병 또는 장애의 진행을 둔화, 중단 또는 역전시키는 것을 의미한다. "치료하는", "치료" 또는 "치료법"은 또한 급성 또는 만성 질병 또는 장애에 있어서 증상의 위중도의 감소 또는 자가면역 질환의 염증 측면에서 염증의 감소 또는 자가면역 질환 경과의 재발 또는 감퇴(remitting)의 경우 재발율의 감소를 의미하기도 한다. 본 명세서에서 암과 관련하여 암을 "치료" 또는 "억제하다", "억제하는" 또는 "억제"라는 의미는: 종양 성장 속도의 통계적으로 유의한 감소, 종양 성장의 중단, 또는 Response Evaluation Criteria for Solid Tumors(RECIST)와 같은 표준 기준법(그러나 이에 한정되지 않음)에 의해 측정되는 바와 같은, 종양의 크기, 질량, 대사 활성 또는 볼륨의 감소, 또는 무진행 생존(PFS: progression free survival) 또는 전체적인 생존(OS: overall survival)의 통계적으로 유의적인 증가 중 적어도 하나를 가리킨다. 본 발명의 문맥 상 본 명세서에서 질병 또는 장애와 관련하여 "예방하다", "예방 (prophylaxis, 또는 prevention)"의 의미는 본 발명의 폴리펩타이드 또는 조작된 세포를 단독으로 또는 다른 화합물과 조합하여, 투여하는 것을 의미한다. 질병 또는 장애 또는 질병 또는 장애의 증상의 일부 또는 전부의 개시 또는 발생을 방지하거나 또는 질병 또는 장애의 개시 가능성을 경감시키는 것을 의미한다.

[0186] [0217] 본 명세서에서 "종양 특이 항원(tumor specific antigen)" 또는 "TSA"라 함은 포유동물 대상자의 종양 세포에 주로 존재하지만 포유동물 대상자의 정상 세포에서는 일반적으로 발견되지 않는 카운터 작제물을 가리킨다. 종양 특이 항원은 종양 세포에 대해서만 배타적일 필요는 없으나 종양 특이 항원을 갖는 특정 포유동물 세포의 백분율은 충분히 높거나 또는 종양 표면에 대한 종양 특이 항원의 수준은 충분히 높아서 본 발명의 면역조절 폴리펩타이드와 같은 항-종양 요법에 의해 표적화될 수 있고, 종양의 효과로부터 포유동물의 예방 또는 치료가 제공된다. 일부 구체예에서, 종양이 있는 포유동물로부터의 세포의 무작위 통계 표본에서, TSA를 나타내는 세포들의 적어도 50%는 암세포이다. 또 다른 구체예에서, TSA를 나타내는 세포들의 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%는 암세포이다.

[0187] [0218] 본 명세서에서 변이체 ICOSL과 관련하여 사용된 용어 "변이체" ("변형된" 또는 돌연변이"라는 용어도)는 인간의 개입에 의해 생성된 포유동물 (예컨대, 인간 또는 쥐) ICOSL과 같은 ICOSL을 의미한다. 변이체 ICOSL은 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에 상대적으로 변경된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이다. 변이체 ICOSL은 하나 이상의 변형, 예컨대 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 부가, 또는 이의 조합에 의해 레퍼런스 ICOSL, 예컨대 야생형 ICOSL 이소폼 서열과 상이한 폴리펩타이드이다. 본 발명의 목적 상, 변이체 ICOSL은 적어도 하나의 친화성 변형된 도메인을 함유하여, 이에 의해 하나 이상의 아미노산 차이가 IgSF 도메인 (예컨대 IgV 도메인)에서 발생한다. 변이체 ICOSL은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 그 이상의 아미노산 차이, 에컨대 아미노산 치환을 포함한다. 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 일반적으로 대응하는 레퍼런스(예컨대 비변이체 ICOSL) 또는 야생형, 예컨대 SEQ ID NO:5의 서열, 그의 성숙한 서열 또는 그의 세포외 도메인 또는 IgSF 도메인을 함유하는 그의 일부에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32, 또는 SEQ ID NO:196 또는 545에 제시된 레퍼런스 ICOSL과 같은, 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타낸다. 자연발생적인 아미노산 뿐만 아니라 비-자연발생적인 아미노산도 허용가능한 치환 또는 부가 범위 내에 포함된다. 변이체 ICOSL은 예를 들어, 드 노보 화학 합성, 드 노보 재조합 DNA 기술, 또는 이의 조합과 같은 임의의 특정 제조방법으로 한정되지 않는다. 본 발명의 변이체 ICOSL은 포유동물 종의 CD28, ICOS 및/또는 CTLA-4에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 변경된 아미노산 서열은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 단백질에 비해 ICOS 및/또는 CD28에 대해 변경된(즉, 증가 또는 감소된) 결합 친화성 또는 결합능을 결과시킨다. 결합 친화성 또는 결합능의 증가 또는 감소는 유세포 분석법 등 잘 알려진 결합 분석법을 이용하여 알아낼 수 있다. Larsen 외, American Journal of Transplantation, Vol 5: 443-453 (2005). Linsley 외, Immunity, Vol 1(9): 793-801 (1994)도 참조할 것. ICOS 및/또는 CD28에 대한 변이체 ICOSL 결합 친화성 또는 결합능의 증가는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL의 그것에 대해 적어도 5% 더 큰 값일 수 있고 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 대조군 값의 그것보다 적어도 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 100% 더 큰 것일 수 있다. ICOS 및/또는 CD28에 대한 ICOSL 결합 친화성 또는 결합능의 감소는 야생형 대조군 값의 95% 이하의 값이고, 일부 구체예에서, 야생형 ICOS 및/또

는 CD28 대조군 값의 결합 친화성 또는 결합능의 80%, 70% 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% 이하 또는 검출 불가능한 것일 수 있다. 변이체 ICOSL은 아미노산 잔기의 치환, 부가 또는 결실에 의해 일차 아미노산 서열이 변경된다. 변이체 ICOSL과 관련하여 용어 "변이체"는 어떠한 특정 출발 조성물에 대한 조건이나 변이체 CD80을 생성하는 방법에 대한 어떠한 조건을 부과하는 것으로 여겨져서는 아니된다. 변이체 ICOSL은 레퍼런스 ICOSL 또는 야생형 포유동물 ICOSL 서열 정보로부터 출발하여 ICOS 및/또는 CD28에 결합하기 위해 인 실리코(in silico) 모델링된 다음 최종적으로 재조합 또는 화학적으로 합성에 의해 본 발명의변이체 ICOSL을 수득할 수 있다. 한 가지 별법 사례에서, 변이체 ICOSL은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL의 부위-지향된 돌연변이생성에 의해 생성될 수 있다. 그러므로, 변이체 ICOSL은 조성물(composition)일 수 있고 반드시 임의의 주어진 방법에 의해 생산되는 생성물이어야 할 필요는 없다. 재조합 방법, 화학적 합성 또는 이들의 조합을 포함하는 다양한 기술이 사용될 수 있다.

[0188] [0219] 본 명세서에서 용어 "야생형" 또는 "고유 또는 자연 (natural 또는 native)"은 핵산 분자, 단백질 (예 : ICOSL), IgSF 구성원, 숙주 세포 등과 같은 생물학적 물질과 관련하여 사용되고, 자연에서 발견되고 인간의 개입에 의해 변형되지 않는 것들을 지칭한다.

[0189] **II. 변이체 ICOSL 폴리펩타이드**

[0190] [0220] 본 발명에 따라 하나 이상의 ICOSL 동족 결합 파트너에 대해 변경된 (증가 또는 감소된) 결합 활성 또는 친화성을 나타내는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드가 제공된다. 일부 구체예에서, ICOSL 동족 결합 파트너는 CD28, ICOSL, 또는 CTLA-4이다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 야생형 또는 비변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편을 함유하는 야생형 또는 비변이체 ICOSL의 일부에 비해 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인 (IgD)에 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 하나 이상의 치환 (또는 "돌연변이" 또는 "교체"), 결실 또는 부가를 포함한다. 따라서, 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형 (예컨대, 치환)이 IgD에 있는 것인 변이체 IgD (이하 "vIgD"라 칭함)이거나 또는 이를 포함한다.

[0191] [0221] 일부 구체예에서, IgD는 IgV 도메인 또는 IgC (예컨대 IgC2) 도메인 또는 IgV 도메인 또는 IgC (예컨대 IgC2) 도메인의 특이적 결합 단편, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, IgD는 ICOSL의 Ig 도메인의 임의 조합 또는 전체적인 세포외 도메인(ECD)를 포함하여, IgV 및 IgC의 조합 또는 IgV 단독일 수 있다. 표 2는 ICOSL의 IgV 또는 IgC 영역에 대응하는 예시적인 잔기를 나타낸다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 IgC 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에 적어도 하나의 아미노산 변형(예컨대 치환)이 존재하는 IgV 도메인, 또는 IgC 도메인, 또는 그의 특이적 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 IgC 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에 적어도 하나의 아미노산 변형(예컨대 치환)이 존재하는 IgV 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서 변경된 결합 활성 또는 친화성으로 인해, IgV 도메인 또는 IgC 도메인은 친화성 변형된 IgSF 도메인이다.

[0192] [0222] 일부 구체예에서, 변이체는 레퍼런스(예컨대, 비변형) ICOSL 서열의 서열에 비해 하나 이상의 IgSF 도메인에서 변형된다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) ICOSL 서열은 야생형 ICOSL이다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL은 고유 ICOSL 또는 그의 오솔로그의 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL은 ICOSL의 세포외 도메인 (ECD) 또는 하나 이상의 IgSF 도메인을 함유하는 그의 일부이거나 또는 이를 포함한다 (표 2 참조). 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드의 세포외 도메인은 IgV 도메인 및 IgC 도메인 또는 도메인들을 포함한다. 그러나, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 및 IgC 도메인 또는 도메인들 두가지 모두를 반드시 포함할 필요는 없다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편을 포함하거나 기본적으로 이들로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgC 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편을 포함하거나 기본적으로 이들로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 가용성이고 막관통 도메인을 결여한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 막관통 도메인을 더 포함하며 일부 사례에서 세포질 도메인도 포함한다.

[0193] [0223] 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 서열은 포유동물 ICOSL 서열이다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 서열은 포유동물 ICOSL일 수 있고, 이의 비제한적인 예로는 인간, 마우스, 시노몰구스 원숭이, 또는 래트를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 서열은 인간이다.

[0194] [0224] 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 서열은 (i) SEQ ID NO: 5에 제시된 아미

노산 서열 또는 시그널 서열이 결여된 그의 성숙 형태, (ii) SEQ ID NO: 5 또는 그의 성숙 형태에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열를 포함할 수 있거나, 또는 (iii) IgV 도메인 또는 IgC 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편을 함유하는, (i) 또는 (ii)의 단편이다.

[0195] [0225] 일부 구체예에서, 레퍼런스 ICOSL 서열은 ICOSL의 세포외 도메인 또는 그의 일부이거나 또는 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 레퍼런스 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32에 제시된 서열, 또는 그의 오솔로그를 포함한다.

[0196] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLL QQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAAT (SEQ ID NO:32)

[0197] [0226] 일부 경우에서, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO:32에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO: 32에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 (iii) IgV 도메인 또는 IgC 도메인을 포함하는 (i) 또는 (ii)의 서열의 특이적 결합 단편이다.

[0198] [0227] 일부 구체예에서, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32에 제시된 레퍼런스 ICOSL 세포외 도메인 서열을 참조로 C-말단 절단을 포함하는 절단형(truncated) 세포외 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, C-말단 절단은 적어도 10, 적어도 20, 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 125 아미노산 잔기의 절단이다. 일부 구체예에서, C-말단 절단은 적어도 1, 적어도 5 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35 아미노산 잔기의 절단이다. 일부 구체예에서, C-말단 절단을 포함하는 ICOSL 폴리펩타이드는 절단 지점의 C-말단 너머로는, 야생형 ICOSL의 인접 아미노산 잔기를 함유하지 않는다. 따라서, 제공된 ICOSL 레퍼런스 서열들 중에는, 예컨대 SEQ ID NO: 32에 제시된 것과 같은 야생형 ICOSL의 완전한(full) 세포외 도메인보다 짧은 것들이 있다. 일부 구체예에서, C-말단 절단을 포함하는 ICOSL 폴리펩타이드는 세포외 도메인 외의 ICOSL 도메인의 아미노산 잔기를 함유하지 않거나 이에 융합하지 않는다.

[0199] [0228] 일부 구체예에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위에서 변경, 예컨대 돌연변이되거나 또는 결실된다. 본원에서 밝혀진 바와 같이, 야생형 ICOSL 폴리펩타이드는 일부 경우, 세포, 예컨대 차이니즈 햄스터 난소 세포에서 발현시 단백질의 절단을 초래하는 프로테아제 절단 부위를 함유함으로 해서, 상이한 길이 또는 크기의 종을 포함하여 다수 종의 이종 생성물을 결과시킨다. 예를 들어, ICOSL 폴리펩타이드의 절단은 SEQ ID NO: 32의 잔기 207과 208 사이의 LQQN/LT 프로테아제 절단 부위에서 발생할 수 있다 ("/"는 잠재적 절단 부위를 나타낸다). 일부 구체예에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32의 아미노산 204-209로 제시된 프로테아제 절단 부위에서 변경되거나 결핍된다. 일부 구체예에서, 절단형 ICOSL 폴리펩타이드는 야생형 또는 비-절단형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 프로테아제 절단에 대해 내성이 더 크다. LQQN/LT 프로테아제 절단 부위의 전부 또는 일부가 결핍된 예시적인 절단형 ICOSL 폴리펩타이드 ECD 절단 (절단 #2, #3, #4, #5, #6, #7, 또는 #8라 칭함)을 SEQ ID NOs: 600-606에 제시하였다.

[0200] 절단 #2:

[0201] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLL QQNL (SEQ ID NO: 600)

[0202] 절단 #3:

[0203] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLL QQNLTVGSQ (SEQ ID NO: 601)

[0204] 절단 #4:

[0205] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLL QQN (SEQ ID NO: 602)

[0206] 절단 #5:

[0207] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLL QQ (SEQ ID NO: 603)

[0208] 절단 #6:

[0209] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLL (SEQ ID NO: 604)

[0210] [00229] 일부 구체예에서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32를 참조로 아미노산 204-209에 대응하는 하나 이상의 아미노산에서 변경된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 위치(들) 207 및/또는 208에 대응하는 레퍼런스 ICOSL 또는 이의 특이적 결합 단편에서 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, N207A, N207G, L208G로부터 선택되는 치환, 또는 보존적 아미노산 변형, 예컨대, 이의 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환은 N207A/L208G 또는 N207G/L208G이다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 전장 레퍼런스 ECD 또는 절단형 레퍼런스 ECD는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, N207A, N207G, L208G로부터 선택된 치환, 또는 보존적 아미노산 변형을 함유하도록 변형된다. 하나 이상의 변형을 갖는 예시적인 전장 또는 절단형 레퍼런스 ECD가 SEQ ID NOs: 607-628에 제시된다. SEQ ID NO: 32에 제시된 위치를 참조로 절단 부위 N207 및/또는 L208에서 돌연변이를 함유하는 예시적인 레퍼런스 서열이 SEQ ID NOs: 624-628에 제시되어 있다. 일부 경우에서, 제공된 변형은 ICOSL 폴리펩타이드의 프로테아제 절단, 예컨대 LQQN/LT 프로테아제 절단 부위에서 일어날 수 있는 절단을 감소시킬 수 있다.

[0211] [0230] 일부 구체예에서, 상기 절단 및 변형 전략들을 조합하여 레퍼런스 ICOSL ECD 서열에서 이용할 수 있다. 일부 구체예에서, 변형 예컨대, 치환은 SEQ ID NOs: 600-606에 제시된 예시적인 레퍼런스 ICOSL 서열과 같은 절단형 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드에서 만들어진다. 잠재적인 프로테아제 절단 부위(들) N207 및/또는 L208에서 변형을 갖는 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 서열들이 SEQ ID NOs: 607-628에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32에 제시된 ECD 서열을 함유하는 것과 같은, 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 감소된 프로테아제 절단을 나타낸다.

[0212] [0231] 일부 구체예에서, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 IgC 도메인, 또는 이의 특이적 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, IgV 도메인을 포함하는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 196에 제시된 아미노산 서열 (SEQ ID NO:5의 아미노산 잔기 19-129에 대응), 또는 이의 오솔로그를 포함한다.

[0213] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVE (SEQ ID NO:196)

[0214] [0232] 일부 구체예에서, IgV 도메인을 함유하는 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32에 제시된 넘버링을 참조로 적어도 아미노산 1-112, 1-113, 1-114, 1-115, 1-116, 1-117, 1-118, 1-119, 1-120, 1-121, 1-122를 포함한다. 일부 구체예에서, IgV 도메인을 포함하는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열 (SEQ ID NO:5의 아미노산 잔기 19-140에 대응), 또는 이의 오솔로그를 포함한다. 일부 구체예에서, IgV 도메인은 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 유일한 IgSF 도메인이다.

[0215] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL GFQEVLSVEVTLHVAANFSV (SEQ ID NO: 545)

[0216] [0233] 일부 구체예에서, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드의 IgV 도메인은 (i) SEQ ID NO: 196 또는 545에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO: 196 또는 545에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 (iii) SEQ ID NO: 196 또는 545에 제시된 아미노산 서열의 특이적 결합 단편 또는 (i) 또는 (ii)의 특이적 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) IgV 도메인은 CD28, ICOS, 또는 CTLA-4 중 하나 이상과 같은, 하나 이상의 ICOSL 동족 결합(동족 결합) 단백질에 결합할 수 있다.

[0217] [0234] 일부 구체예에서, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드의 IgC 도메인은 SEQ ID

NO: 5의 잔기 141-227에 제시된 아미노산 서열, 또는 그의 오솔로그를 포함한다. 예를 들어, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드의 IgC 도메인은 (i) SEQ ID NO: 5의 잔기 141-227에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO: 5의 잔기 141-227에에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 (iii) (i) 또는 (ii)를 포함한다. 일부 구체예에서, 레퍼런스 IgV 도메인은 하나 이상의 ICOSL 동족 결합 단백질에 결합할 수 있다.

[0218] [0235] 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL의 특이적 결합 단편, 예컨대 IgV 도메인 또는 IgC 도메인의 특이적 결합 단편을 함유한다. 일부 구체예에서 특이적 결합 단편은 CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4와 결합할 수 있다. 특이적 결합 단편은 적어도 50 아미노산, 예컨대 적어도 60, 70, 80, 90, 100, 또는 110 아미노산의 아미노산 길이를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, IgV 도메인의 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 19-129에 제시된 IgV 도메인의 길이의 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%인 아미노산 서열을 함유한다. 일부 구체예에서, IgC 도메인의 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 141-227로서 제시된 IgC 도메인의 길이의 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%인 아미노산 서열을 포함한다.

[0219] [0236] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 친화성 변형된 IgSF 도메인을 포함하는 ECD 도메인, 절단형 ECD 도메인, 또는 그의 일부를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 IgC 도메인을 포함할 수 있고 여기서 IgSF 도메인(IgV 또는 IgC) 중 하나 이상 또는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편 또는 IgC 도메인의 특이적 결합 단편은 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 치환)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 및 IgC 도메인, 또는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편 및 IgC 도메인의 특이적 결합 단편을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 전장 IgV 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 전장 IgC 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgC 도메인의 특이적 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 전장 IgV 도메인 및 전장 IgC 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 전장 IgV 도메인 및 IgC 도메인의 특이적 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편인 및 전장 IgC 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편인 및 IgC 도메인의 특이적 결합 단편을 포함한다.

[0220] [0237] 이러한 임의의 구체예들에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 하나 이상의 아미노산 치환은 ICOSL 폴리펩타이드 도메인들 중 임의의 어느 하나 이상에 위치할 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형 (예컨대, 치환)은 예컨대 SEQ ID NO: 32에 제시된 것과 같은, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 세포외 도메인(ECD)에 위치한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 IgV 도메인 또는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편에 위치한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형 (예컨대, 치환)은 IgC 도메인 또는 IgC 도메인의 특이적 결합 단편에 위치한다.

[0221] [0238] 일반적으로, 폴리펩타이드들의 다양한 각 속성들을 이하에 개별적으로 개시한다 (예컨대, 가용성, 분비성 및 막 결합 폴리펩타이드, CD28, ICOS, 및 CTLA-4에 대한 ICOSL의 친화성, 폴리펩타이드 사슬 당 변이 갯수, 연결된 폴리펩타이드 사슬 갯수, 변이체 ICOSL 당 아미노산 변경의 갯수 및 성질, 등). 그러나, 통상의 기술자에게는, 임의의 특정한 폴리펩타이드가 이들 독립적인 속성들의 조합을 포함할 수 있다는 것이 명확히 이해될 것이다. IgSF 도메인의 도메인 조직을 설명하는데 사용된 SEQ ID NO로서 제시된 특정 서열에 대한 것을 비롯하여 아미노산을 참조로 한 것은 어디까지나 설명 목적을 위한 것일 뿐 제공된 구체예 범위로 본 발명이 한정되는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 폴리펩타이드 및 그의 도메인 설명은 상동성 분석 및 유사 분자의 정렬에 기초하여 이론적으로 유도된 것이다. 그러므로, 정확한 위치는 달라질 수 있고, 각 단백질에 대해 반드시 동일할 필요는 없다. 따라서, 특이적 IgSF 도메인, 예컨대 특이적 IgV 도메인 또는 IgC 도메인은 수 개의 아미노산 (예컨대 1, 2, 3 또는 4개)만큼 짧거나 길 수 있다.

[0222] [0239] 또한, 이하에 설명되는 바와 같은 본 발명의 다양한 구체예는 위에 개시된 바와 같이 정의된 용어의 의미 내에서 제공된다. 따라서, 특정 정의에 설명된 구체예들은 정의된 용어가 본 명세서에서 설명된 다양한 양상 및 속성을 설명하는데 이용될 때 참조로서 포함되는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 표제, 다양한 양태 및 구체예의 제시 순서, 및 각각의 독립적인 속성의 개별적인 개시는 본 개시의 범위에 대한 제한을 의미하지 않는다.

[0223] **A. 예시적인 변형 (Exemplary Modifications)**

[0224] [0240] 레퍼런스(예컨대 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 함유된 IgSF 도메인에 비해 적어도 하나의 친화성-변형된 IgSF 도메인 (예컨대 IgV 또는 IgC) 또는 그의 특이적 결합 단편을 함유하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드가 제공되며 상기 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 리간드 ICOS, CD28, 또는 CTLA-4 중 하나 이상에 대해 변경된 (증가 또는 감소된) 결합 활성 또는 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 예를 들어, 고상 ELISA 면역분석법, 유세포 분석법 또는 Biacore 분석법에 의해 측정되는 바와 같이 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드 대조군 서열의 그것과는 다른, CD28, PD-L1, 및/또는 CTLA-4에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대 비변형) 또는 야생형 CD80 폴리펩타이드에 비해, CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. CD28, PD-L1 및/또는 CTLA-4는 인간 단백질 또는 쥐의 단백질과 같은 포유동물 단백질일 수 있다.

[0225] [0241] 각각의 동족 결합 파트너에 대한 결합 친화성은 독립적이다; 즉, 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드와 비교시, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28, ICOS, 및 CTLA-4 중 하나, 두개 또는 세개에 대해 증가된 결합 친화성을 갖고/갖거나 CD28, ICOS, 및 CTLA-4 중 하나, 두개 또는 세개에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다.

[0226] [0242] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해, CD28에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해, ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 ICOS에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다.

[0227] [0243] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28 및 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28에 대해 증가된 결합 친화성 및 ICOS에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28 및 ICOS에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화성 및 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다.

[0228] [0244] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28에 대해 증가된 결합 친화성 및 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28 및 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화성 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다.

[0229] [0245] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 ICOS 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성 및 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 ICOS 및 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 ICOS에 대해 감소된 결합 친화성 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다.

[0230] [0246] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28, ICOS, 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28 및 ICOS에 대해 증가된 결

합 친화성 및 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성, 및 ICOS에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28 및 ICOS에 대해 감소된 결합 친화성 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화성 및 ICOS 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28에 대해 증가된 결합 친화성, 및 ICOS 및 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28, CTLA-4, 및 ICOS에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해, CD28에 대해 감소된 결합 친화성 및 ICOS 및 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 갖는다.

[0231] [0247] 일부 구체예에서, CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대해 증가 또는 감소된 결합 친화성을 갖는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드 대조군에 비해 CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대해 적어도 약 5%, 예컨대 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 35%, 또는 50% 증가된 결합 친화성을 가질 것이다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드과 비교시 결합 친화성 증가는 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배 40배 또는 50배 이상이다. 그러한 예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형 (예컨대, 치환)을 포함하지 않는 것을 제외하고 변이체 ICOSL 폴리펩타이드와 동일한 서열을 갖는다.

[0232] [0248] 일부 구체예에서, CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대해 감소 또는 저감된 결합 친화성을 갖는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드 대조군에 비해 CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대해 적어도 약 5%, 예컨대 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 35%, 또는 50% 감소된 결합 친화성을 가질 것이다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드과 비교시 결합 친화성 감소는 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배 40배 또는 50배 이상이다. 그러한 예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형 (예컨대, 치환)을 함유하지 않는 것을 제외하고 변이체 ICOSL 폴리펩타이드와 동일한 서열을 갖는다.

[0233] [0249] 일부 구체예에서, CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대한 전술한 구체예들 중 어느 하나의 평형 해리 상수 (K_d)는 $1x10^{-5}$ M 미만, $1x10^{-6}$ M 미만, $1x10^{-7}$ M 미만, $1x10^{-8}$ M 미만, $1x10^{-9}$ M 미만, $1x10^{-10}$ M 미만 또는 $1x10^{-11}$ M 미만, 또는 $1x10^{-12}$ M 미만일 수 있다.

[0234] [0250] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28에 대해 증가된 또는 더 큰 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, CD28에 대해 증가된 또는 더 큰 결합 친화성을 갖는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드 대조군에 비해 적어도 약 25%, 예컨대 적어도 약 30%, 40%, 50%, 또는 60% 더 큰 CD28에 대한 결합 친화성의 증가를 가질 것이다. 일부 구체예에서, CD28에 대해 증가된 또는 더 큰 결합 친화성을 갖는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28에 대한 평형 해리 상수 (K_d)가 200 pM, 300 pM, 400 pM, 500 pM, 또는 600 pM 미만이다. 일부 구체예에서, 변이체 폴리펩타이드는 비변이체 ICOSL에 비해 증가된 선택성으로 엑토도메인 ICOS, CD28 또는 CTLA4 중 어느 하나의 엑토도메인과 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 증가된 선택성은 CD28에 대한 것이다. 일부 구체예에서, 증가된 선택성은 ICOS, CD28, 및 CTLA-4로부터 선택된 하나의 동족 결합 파트너 대 또 다른 동족 결합 파트너에 대한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 결합 비율이, 하나의 동족 결합 파트너 대 또 다른 동족 결합 파트너에 대한 비변형 CD80 폴리펩타이드의 결합 비율에 비해 더 큰 것을 포함한다. 일부 경우에서, 상기 비율은 적어도 또는 적어도 약 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배. 5배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배 또는 그 이상 더 크다.

[0235] [0251] 야생형 또는 비변이체 ICOSL 서열이 반드시 본 명세서에 개시된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 제조를 위한 출발 조성물로서 사용될 필요는 없다. 그러므로, 변형, 예컨대 "치환"이라는 용어의 사용은 제공된 구체예가 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 특정 제조방법으로 한정됨을 시사하는 것은 아니다. 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 예를 들어, 드 노보 펩타이드 합성에 의해 만들어질 수 있고 따라서 그 변형, 예컨대 치환을 인코딩하기 위해 코던을 변경시키는 의미의 변형 예컨대 "치환"이 반드시 요구되지 않는다. 이 원리는 아미노산 잔기의 "부가" 및 "결실" 등의 용어에도 적용되며 마찬가지로 특정 제조 방법을 시사하는 것이 아니다. 변이체 ICOSL 폴리펩타

이드가 설계 또는 생성되는 수단은 어떤 특정한 방법으로 한정되지 않는다. 그러나 일부 구체예에서, 야생형 또는 비변이체 ICOSL 인코딩 핵산은 야생형 또는 비변이체 ICOSL 유전자 물질로부터 돌연변이되어 소망되는 특이적 결합 친화성 및/또는 IFN-감마 발현 또는 기타 활성의 유도에 대해 스크리닝된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 임의의 수의 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스에서 이용 가능한 단백질 또는 핵산 서열을 이용하여 새롭게 합성된 다음 스크리닝된다. National Center for Biotechnology Information은 그러한 정보를 제공하며, 그의 웹 사이트는 이전에 논의된 UniProtKB 데이터베이스와 마찬가지로 인터넷을 통해 공개적으로 액세스할 수 있다.

[0236] [0252] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서의 전 개시를 통해 나타난 바와 같이, 아미노산 변형(들)은 SEQ ID NO:32에 제시된 비변형 ECD 서열의 위치 넘버링에 상응하는 아미노산 위치 번호에 의해 지정된다. 레퍼런스 서열(예컨대, SEQ ID NO:196, 545, 600-628)을 SEQ ID NO:32과 정렬시키는 등에 의해, 그의 IgSF 도메인 (예컨대 IgV)을 함유하는 그의 단편을 비롯하여, ICOSL 폴리펩타이드에서의 예컨대 아미노산 치환과 같은 변형에 상응하는 위치를 동정하는 것은 통상의 기술자의 기술 수준 범위 내이다. 본 명세서 전반에 걸쳐 변형 목록에서, 아미노산 위치는 중간에, 대응하는 레퍼런스(예컨대 비변형 또는 야생형) 아미노산은 그 번호 앞에 그리고 동정된 변이체 아미노산 치환은 그 번호 뒤에 위치한다. 만일 변형이 해당 위치의 결실이면 "del"로 표시되고 변형이 그 위치에서의 삽입이면 "ins"로 표시된다. 일부 경우에서, 삽입의 경우 가운데에 아미노산 위치가 표시되고, 그 번호 전후로 대응하는 아미노산 목록을 나타내며 동정된 변이체 아미노산 삽입은 비변형(예컨대 야생형) 아미노산 다음에 나타낸다.

[0237] [0253] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 레퍼런스(예컨대 비변형) 또는 야생형 ICOSL 서열에서 갖는다. 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환은 레퍼런스(예컨대 비변형) 또는 야생형 ICOSL 서열의 엑토도메인(세포외 도메인)에서 일어날 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환은 IgV 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환은 IgC 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에 존재한다. 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환의 일부는 IgV 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에서, 그리고 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환의 일부는 IgC 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에서 일어난다.

[0238] [0254] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 아미노산 변형(들), 예컨대 치환을 갖는다. 변형, 예컨대 치환은 IgV 도메인 또는 IgC 도메인에서 일어날 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에서 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 아미노산 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgC 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에서 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 아미노산 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드 또는 그의 특이적 결합 단편, 예컨대 SEQ ID NO: 32 또는 196의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.

[0239] [0255] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스 ICOSL 또는 그의 특이적 결합 단편에서 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을, SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 대응하는 위치(들) 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 33, 37, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 77, 78, 75, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227에 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스 ICOSL 또는 이의 특이적 결합 단편에서 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 위치(들) 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227에 대응하는 위치에서 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다.

[0240] [0256] 일부 구체예에서, 이러한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4 중 하나 이상에 대해 변경된 결합 친화성을 나타낸다. 예를 들

어, 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대해 증가된 결합 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 CD28, ICOS, 및/또는 CTLA-4에 대해 감소된 결합 친화성을 나타낸다.

[0241] [0257] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, Y47H, T43A, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L, N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54P, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140D, C140del, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190S, T190A, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환 또는 보존적 아미노산 변형, 예컨대 이의 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R,S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환, 또는 이의 보존적 아미노산 치환을 갖는다.

[0242] [0258] A 보존적 아미노산 변형, 예컨대 치환은 야생형 또는 비변형 아미노산 이외의 치환된 아미노산과 동일한 클래스의 아미노산에 속하는 임의의 아미노산이다. 아미노산 클래스로는 지방족 (글리신, 알라닌, 발린, 류신, 및 이소류신), 히드록실 또는 황-함유 (세린, 시스테인, 트레오닌, 및 메티오닌), 시클릭 (프롤린), 방향족 (페닐알라닌, 티로신, 트립토판), 염기성 (히스티딘, 리신, 및 아르기닌), 및 산성/아미드 (아스파테이트, 글루타메이트, 아스파라긴, 및 글루타민)을 들 수 있다.

[0243] [0259] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L, N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54P, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y,R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T, Q100V, G103E, L102R, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140D, C140del, S142F, I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, 또는 N227K로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R,

F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R,S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환, 또는 이의 보존적 아미노산 치환을 갖는다.

[0244] [0260] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환은 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/G103E, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/Q100P, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, Q100R, F138L/L203P, N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, L203P, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115Q/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N52Q/N84Q,

N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q/N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, 또는 N57Q/Q100P이다.

[0245] [0261] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q, F138L/L203P, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R,

N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P, S54F/V193A 또는 R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R로부터 선택된다.

[0246] [0263] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 돌연변이를 포함한다. 일부 예에서, 돌연변이는 SEQ ID NO: 32에 제시된 아미노산 서열을 함유하는 레퍼런스 ICOSL, SEQ ID NOs: 196 또는 545에 제시된 ICOSL의 IgV 도메인을 함유하는 레퍼런스 ICOSL, 또는 SEQ ID NOs: 600-628에 제시된 아미노산 서열을 함유하는 절단 및/또는 변형된 레퍼런스 ICOSL에서 만들어진다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열을 포함한다 (즉, SEQ ID NOS: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685 중 어느 하나). 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 세포외 도메인 (ECD) 서열 (즉, SEQ ID NOS: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685 중 어느 하나)에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내고, 야생형 또는 비변이체 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 제시된 임의의 세포외 도메인(ECD) (즉, SEQ ID NOS: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685 중 어느 하나)의 특이적 결합 단편을 포함하고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환을 함유한다.

[0247] [0264] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열 (즉, SEQ ID NOS: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908 중 어느 하나)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열 (즉, SEQ ID NOS: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908 중 어느 하나)과 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내고, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열 (즉, SEQ ID NOS: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908 중 어느 하나)의 특이적 결합 단편을 포함하고, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환 (들)을 함유한다.

[0248] [0265] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 IgV 서열 (즉, SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386,425-426, 및 434 중 어느 하나)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 IgV 서열 (즉, SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857 중 어느 하나)에 대해 적어도 90% 동일성, 적어

도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내고, 야생형 또는 비변이체 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 IgV 서열들 (즉, SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857 중 어느 하나)의 특이적 결합 단편을 포함하고 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 치환(들)을 함유한다.

[0249] [0266] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 IgV 서열들 (즉, SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 중 어느 하나)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 IgV 서열들 (즉, SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 중 어느 하나)에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내고 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 수록된 임의의 IgV 서열들 (즉, SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 중 어느 하나)의 특이적 결합 단편을 포함하고 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 치환(들)을 함유한다.

[0250] [0267] "X" 표시된 돌연변이는 지정된 위치가 Q를 함유하거나 또는 SEQ ID NO: 32의 대응하는 위치에 제시된 야생형 잔기를 함유함을 가리킨다.

표 1: 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
야생형	32	196, 545
N52S	109	197, 546
N52H	110	198, 547
N52D	111	199, 548
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	782, 783
N52H/N57Y/Q100P	113	201, 549
N52S/Y146C/Y152C	114	197, 546
N52H/C198R	115	198, 547
N52H/C140D/T225A	116	198, 547
N52H/C198R/T225A	117	198, 547
N52H/K92R	118	202, 550
N52H/S99G	119	203, 551
N52Y	120	204, 552
N57Y	121	205, 553
N57Y/Q100P	122	206, 554
N52S/S130G/Y152C	123	197, 546
N52S/Y152C	124	197, 546
N52S/C198R	125	197, 546
N52Y/N57Y/Y152C	126	782, 783
N52Y/N57Y/H129P/C198R	127	782, 783
N52H/L161P/C198R	128	198, 547
N52S/T113E	129	197, 555
S54A	130	207, 556
N52D/S54P	131	208, 557
N52K/L208P	132	785, 786
N52S/Y152H	133	197, 546
N52D/V151A	134	199, 548
N52H/I143T	135	198, 547
N52S/L80P	136	210, 558
F120S/Y152H/N201S	137	196, 545
N52S/R75Q/L203P	138	787, 788
N52S/D158G	139	197, 546
N52D/Q133H	140	199, 548
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R	141	212, 559
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	142	789, 560
N52S/G103E	239	240, 561
N52H/F78L/Q100R	280	326, 562
N52H/N57Y/Q100R/V110D	281	327, 563
N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D	282	328, 564
N52H/N57Y/Q100R	283	329, 565
N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D	284	330, 566
N52H/Q100R	285	331, 567
N52H/S121G	286	198, 568
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G	287	332, 569
N52H/N57Y/Q100P	288	333, 570
N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S	289	791, 792
N52H/N57Y/Q100R/V122A	290	329, 571
N52H/N57Y/Q100R/F172S	291	329, 565
N52H/N57Y	292	334, 572
N52S/F120S	293	197, 573

[0251]

표 1: 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
N52S/V97A	294	335, 574
N52S/G72R	295	336, 575
N52S/A71T/A117T	296	793, 576
N52S/E220G	297	197, 546
Y47H/N52S/V107A/F120S	298	794, 577
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T	299	327, 563
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R	300	795, 796
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G	301	797, 798
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R	302	327, 563
N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R	303	799, 800
F27S/N52H/N57Y/V110N	304	337, 578
N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q	305	801, 802
S18R/N52S/F93L/I143V/R221G	306	803, 804
A20T/N52D/Y146C/Q164L	307	805. 806
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T	308	807, 808
N52S/H94E/L96I/V122M	309	809, 579
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N	310	810, 811
M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F	311	812, 813
S25G/N30D/N52S/F120S/N227K	312	814, 815
N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S	313	816, 817
N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R	314	327, 818
N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R	315	327, 563
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R	316	819, 820
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I	317	821, 822
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R	318	823, 824
N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R	319	825, 826
N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	320	327, 827
N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R	321	327, 563
N52S/H94E/L98F/Q100R	322	338, 580
N52S/E90A	323	339, 581
N30D/K42E/N52S	324	340, 582
N52S/F120S/I143V/I224V	325	197, 573
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G	364	828, 829
N52H/N57Y/Q100R/C198R	365	329, 565
N52S/N194D	366	197, 546
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R	367	830, 831
N52S/S54P	368	382, 583
T38P/N52S/N57D	369	383, 584
E111del	370	384, 585
Y33del	371	385, 586
N52H/C140del/T225A	372	198, 547
N52H/F78L/Q100R/C198R	373	326, 562
N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D	374	386, 587
N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G	375	832, 833
N52H/S121G/C198R	376	198, 568
N52S/F120S/N227K	377	197, 573
N52S/A71T/A117T/T190A/C198R	378	793, 576
T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S	379	790, 834
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T	380	327, 563
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G	381	835, 836

[0252]

표 1: 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
N84Q	387	425, 588
N119Q	388	196, 842
N168Q	389	196, 545
N207Q	390	196, 545
N52Q/N207X	391	837, 838
N168X/N207X	392	196, 545
N52Q/N168Q	393	837, 838
N84Q/N207Q	394	425, 840
N155Q/N207Q	395	196, 545
N119Q/N168Q	396	196, 842
N119Q/N207Q	397	196, 842
N119Q/N155X	398	196, 842
N52Q/N84Q	399	426, 590
N52Q/N119Q	400	837, 591
N84Q/N119Q	401	425, 592
N52Q/N84Q/N168Q	402	426, 590
N52Q/N84Q/N207Q	403	426, 590
N84Q/N155Q/N168Q	404	425, 588
N84Q/N168Q/N207Q	405	425, 588
N84Q/N155H/N207Q	406	425, 588
N155Q/N168Q/N207Q	407	196, 545
N119Q N155Q/N168Q	408	196, 842
N119Q/N168Q/N207Q	409	196, 842
N84Q/N119Q/N207Q	410	425, 592
N119Q/N155H/N207Q	411	196, 842
N84Q/N119Q/N155Q	412	425, 592
N52Q/N119Q/N155Q	413	837, 591
N52H/N84Q/N119Q	414	839, 593
N52H/N84Q/N168X/N207X	415	839, 841
N52Q/N84Q/N155X/N168X	416	426, 590
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q	417	426, 843
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q	418	425, 592
N84Q/N155Q/N168Q/N207Q	419	425, 588
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	420	425, 592
N52Q/N84Q/N119Q/N207Q	421	426, 843
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q	422	426, 843
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	423	426, 843
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q	424	425, 592
Q100R	427	434, 594
F138L/L203P	428	196, 545
N52Y/F138L/L203P	429	204, 552
N57Y/Q100R/C198R	430	844, 845
N57Y/F138L/L203P	431	205, 553
Q100R/F138L	432	846, 847
L203P	433	196, 545
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	435	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	436	329, 565
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R	437	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R	438	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R	439	849, 850

[0253]

표 1: 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
N52H/V122A/F172S/C198R	440	198, 851
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D	441	329, 596
N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R	442	334, 595
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	443	329, 596
N52H/N57Y/H115R	444	334, 595
N52H/N57Y/Q100R/H115R	445	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V	446	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S	447	329, 596
N52H/N57Y/Q100R/F172S	448	329, 565
N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S	449	331, 852
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S	450	333, 853
N52Y/N57Y/Q100P/F172S	451	854, 855
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	452	795, 796
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R	453	795, 796
N52S/E90A/H115R	454	339, 597
N30D/K42E/N52S/H115R	455	856, 598
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I	456	856, 598
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R	457	856, 598
N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D	458	856, 598
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R	459	197, 857
N52S/H115R/F172S/C198R	460	197, 853
N52H/N57Y/Q100P/C198R	461	333, 570
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R	462	333, 599
N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R	463	333, 570
N52H/N57Y/Q100P/H115R	464	333, 599
N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R	465	333, 599
N52H/Q100R/C198R	466	331, 567
N52H/Q100R/H115R/F172S	467	331, 852
N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R	468	331, 848
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R	469	331, 852
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	470	329, 565
N52A/N57F/Q100S	638	686, 734
N52A/N57H/Q100S	639	687, 735
N52A/N57Y/Q100A	640	688, 736
N52D/N57A/Q100A	641	689, 737
N52D/Q100S	642	690, 738
N52G/Q100A	643	691, 739
N52H/Q100A	644	692, 740
N52M/N57H/Q100S	645	693, 741
N52M/N57W/Q100P	646	694, 742
N52Q/N57F	647	695, 743
N52Q/N57S/Q100A	648	696, 744
N52R/N57L/Q100A	649	697, 745
N52R/N57Y/Q100P	650	698, 746
N52R/N57Y/Q100S	651	699, 747
N52S/N57A/Q100A	652	700, 748
N52S/N57H/Q100E	653	701, 749
N52S/N57L/Q100S	654	702, 750
N52S/N57M/Q100S	655	703, 751
N52S/N57Y/Q100S	656	704, 752

[0254]

표 1: 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
N52S/N57Y/Q100M	657	705, 753
N52S/N57Y/Q100V	658	706, 754
N52T/N57H/Q100S	659	707, 755
N52T/N57H/Q100A	660	708, 756
N52T/N57Y/Q100A	661	709, 757
N52V/N57L/Q100A	662	710, 758
N52H/N57Y/Q100K	663	711, 759
N52K/N57Y/Q100R	664	712, 760
N52L/N57H/Q100R	665	713, 761
N52R/N57F/Q100N	666	714, 762
N52R/N57F/Q100P	667	715, 763
N52R/N57F/Q100R	668	716, 764
N52R/N57F/Q100T	669	717, 765
N52R/N57H/Q100K	670	718, 766
N52R/N57L/Q100S	671	719, 767
N52R/N57W/Q100K	672	720, 768
N52R/N57W	673	721, 769
N52R/N57Y/Q100R	674	722, 770
N52C/N57E/Q100S	675	723, 771
N52G/N57P/Q100D	676	724, 772
N52G/N57V/Q100G	677	725, 773
N52G/N57V	678	726, 774
N52L/N57V	679	727, 775
N52P/N57P	680	728, 776
N52P/N57S/Q100G	681	729, 777
N52S/N57L/Q100G	682	730, 778
N52T/N57K/Q100P	683	731, 779
N52V/N57T/Q100L	684	732, 780
N57Q/Q100P	685	733, 781
S54F/V193A	905	906, 907
R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R	908	909, 910

[0255]

[0256] [0268] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32, 196 또는 545에 제시된 서열을 포함하는

것과 같은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해, CD28 엑토도메인에 대해 증가된 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32, 196 또는 545에 제시된 서열을 포함하는 것과 같은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해, ICOS의 엑토도메인에 대해 증가된 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32, 196 또는 545에 제시된 서열을 포함하는 것과 같은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해, CD28의 엑토도메인 및 ICOS의 엑토도메인에 대해 증가된 친화성을 나타낸다.

[0257] [0269] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는, 위치(들) 52, 54 또는 57에 대응하는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N52H, N52D, N52Q,N52S, N52Y, N52K, S54A, S54P, 또는 N57Y 또는 그의 보존적 아미노산 변형, 예컨대 치환으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N52H, N52D, N52S, N52K 또는 N57Y 또는 그의 보존적 아미노산 변형, 예컨대 치환으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다.

[0258] [0270] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 위치 52, 54 또는 57에 대응하는 위치의 아미노산 변형, 예컨대 치환에 더해, 하나 이상의 추가의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 하나 이상의 추가 아미노산 변형, 예컨대 치환은 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 37, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 113, 115,116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225 또는 227에 대응하는 위치에서 일어난다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 아미노산 변형, 예컨대 치환은 SEQ ID NO:32를 참조로 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227에 대응하는 위치에서 일어난다.

[0259] [0271] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 하나 이상의 추가 아미노산 변형, 예컨대 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52H, N52D, N52S, N52Y, N52K, N52Q, S54A, S54P, N57D, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100R, Q100K, Q100P, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S,S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140del, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R, I154F, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 하나 이상의 추가 아미노산 변형, 예컨대 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R,S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 치환을 포함한다.

[0260] [0272] 전술한 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID N

0: 32의 위치 140에 대응하는 하나 이상의 아미노산 결실을 더 포함한다.

[0261] [0273] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52S/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, 또는 N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R로부터 선택된 치환을 갖는다.

[0262] [0274] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스 ICOSL 또는 그의 특이적 결합 단편에서, SEQ ID NO:32을 참조로 위치(들) 52, 57, 또는 100에 대응하는 위치에서 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L, N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T, 또는 Q100V. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환은 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,

S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, 또는 N57Q/Q100P로부터 선택된 치환을 갖는다.

[0263] [0275] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F,

S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P, 또는 R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R로부터 선택된다.

[0264] [0276] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32를 참조로, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 N52A, N52C, N52D, N52G, N52K, N52L, N52M, N52R, N52T, N52V, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100S, Q100T 또는 Q100V로부터 선택된 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L 또는 N57Q/Q100P로부터 선택된다.

[0265] [0277] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52Y/N57Y/F138L/L203P, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T,

N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R, N52H/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/V152C/K156M/C198R, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52S/E90A, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, N52H/N57Y/Q100P, 또는 N52S/N194D으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다.

[0266] [0278] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R, 또는 N52H/N57Y/Q100R/C198R로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R, 및 N52H/N57Y/Q100P 로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다.

[0267] [0279] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N52H/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52H/K92R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52K/L208P 또는 N52H/I143T로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다.

[0268] [0280] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 F120S/Y152H/N201S, E111del, Y33del, N168Q/N207Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N84Q/N119Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q 또는 F138L/L203P로부터 선택된다.

[0269] [0281] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32, 196 또는 545에 제시된 서열을 포함하는 것과 같은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해, CD28 또는 ICOS의 엑토도메인들 중 하나에 대한 결합에 대해 증가된 결합 친화성을 나타내고 CD28 또는 ICOS의 엑토도메인들 중 다른 하나에 대한 결합에 대해 감소된 결합 친화성을 나타낸다.

[0270] [0282] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 16, 30, 42, 52, 54, 57, 75, 90, 92, 100, 102, 110, 113, 115, 120, 122, 133, 138, 143, 146, 152, 156, 158, 172, 194, 198, 203, 208, 221, 224, 또는 225에 대응하는 위치에서 일어난다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, H115X, I143T, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100K, Q100M, Q100P, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q133H, R221I, R75Q, S54A, S54P, T113E, T225A, V110D, V122A, Y146C, Y152C, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N52S, N52H, N52D, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R , N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R, H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S,

N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G 또는 N52T/N57K/Q100P로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다.

[0271] [0283] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 나타내고 CD28에 대해 감소된 결합 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 아미노산 치환은 52, 57, 80 100, 130, 152, 161 또는 198에 대응하는 위치에서 일어난다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 N52S, N52H, N52Y, N52H, N57Y, L80P, Q100P Q100R, Q100K, V110D, S130G, Y152C, L161P, L161M, C198R, R221G, 또는 그의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52Y/N57Y/Y152C, N52H/L161P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/L80P, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다.

[0272] [0284] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28에 대해 증가된 결합 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 27, 30, 36, 40, 41, 42, 52, 54, 57, 63, 70, 71, 72, 74, 77, 80, 81, 84, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 102, 107, 109, 110, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 126, 127, 129, 130, 132, 133, 135, 138, 139, 140, 143, 144, 146, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 166, 168, 169, 172, 173, 178, 190, 192, 193, 194, 198, 199, 201, 203, 207, 208, 209, 212, 218, 221, 224, 225, 또는 227에 대응하는 위치에서 일어난다.

[0273] [0285] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 A117T, A20V, A71T, A91G, A91G, AE88D, C140del, C198R, D158G, D77G, D90K, E117G, E135K, E16V, E81A, E88D, E90A, F120I, F120S, F138L, F172S, F27C, F92Y, G72R, H115R, H115X, H129P, H94E, I118V, I127T, I143T, I143V, I154F, I218N, I218T, I224V, K156M, K169E, K36G, K42E, K89R, K92R, K93R, L102R, L161P, L166Q, L173S, L203F, L203P, L208P, L209P, L40M, L70Q, L70R, L74Q, L80P, L96I, L98F, M10I, M10V, N115Q, N119Q, N122S, N144D, N155X, N168Q, N168X, N178S, N194D, N207Q, N207X, N227K, N25S, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, N63S, N84Q, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, Q133H, R221G, R221I, S109G, S109N, S114T, S121G, S126R, S126T, S130G, S132F, S13G, S18R, S192G, S212G, S25G, S54A, S54P, S99G, T113E, T120S, T130A, T139S, T190A, T199S, T225A, T41I, V107I, V110A, V110D, V11E, V122A, V122M, V193M, V210A, W153R, Y146C, Y152C, Y152H, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/D158G, N52D/Q133H, L70Q/A91G/N144D, L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A, L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S, L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/T130A, N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A, T41I/A91G, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N178S, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, AE88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, K36G/L40M, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/F120S/N227K, N52S/N194D, N52S/F120S, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,

N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q/, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/Q100R, N52H/S121G/C198R, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R R221I, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/H115R/F172S/C198R, N119Q, N207Q, N52Q/N207X, N168X/N207X, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N119Q N155X, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N207Q, N119Q/N155Q/N168Q, N52H/N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N155X/N168X, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, 또는 N52T/N57K/Q100P로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다.

[0274] [0286] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28에 대해 증가된 결합 친화성을 나타내고 ICOS에 대해 감소된 결합 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 52, 75 또는 203에 대응하는 위치에서 일어난다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 N52S, R75Q, L203F, 또는 L203P로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 치환 N52S/R75Q/L203P을 갖는다.

[0275] [0287] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 16, 30, 42, 52, 57, 90, 100, 102, 110, 115, 120, 122, 138, 143, 152, 156, 172, 194, 198, 203, 221, 또는 224에 대응하는 위치(들)에서 레퍼런스 ICOSL 또는 그의 특이적 결합 단편에서 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 E16V, N30D, K42E, N52H, N52Y, N52S, N57Y, E90A, Q100R, Q100P, L102R, V110D, H115R, F120S, V122A, F138L, I143V, I143T, H152C, K156M, F172S, N194D, C198R, L203P, R221I, 또는 I224V로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스 ICOSL 또는 그의 특이적 결합 단편에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을, SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 대응하는 위치(들) 115, 172, 또는 198에서 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 H115R, F172S 또는 C198R로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환은 N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R,

N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R 또는 N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R이다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 잠재적으로 증강된 단백질 용해도 또는 증강된 단백질 발현('용해도 돌연변이')을 나타낸다.

[0276] [0288] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 435-470에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 435-470에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD)에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내는 폴리펩타이드 서열을 포함하고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 435-470에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열의 특이적 결합 단편을 포함하고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유한다.

[0277] [0289] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28에 대해 증가된 결합 친화성을 나타내고 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 16, 30, 42, 52, 54, 57, 90, 92, 100, 102, 110, 113, 115, 120, 122, 133, 138, 143, 146, 152, 156, 158, 172, 194, 198, 203, 208, 212, 224, 또는 225에 대응하는 위치에서 일어난다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q133H, S212G, S54A, S54P, T113E, T225A, V110D, V122A, Y146C, Y152C, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다.

[0278] [0290] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스 ICOSL 또는 그의 특이적 결합 단편에서 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 위치(들)52, 57, 100, 138, 198, 또는 203에 대응하는 위치에서 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 N52H, N52Y, N57Y, Q100R, Q100P, F138L, C198R, 또는 L203P로부터 선택된 아미노산 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환은 Q100R, F138L/L203P, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, 또는 L203P이다.

[0279] [0291] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 427-433에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 427-433에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내는 폴리펩타이드 서열을 포함하고, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 427-433에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열의 특이적 결합 단편을 포함하고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유한다.일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 434에 제시된 IgV 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 434에 제시된 IgV 서열에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 434에 제시된 IgV 서열의 특이적 결합 단편을 포함하고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 치환(들)을 함유한다.

[0280] [0292] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스 ICOSL 또는 그의 특이적 결합 단편 내에 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을, SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 52, 84, 91, 119, 155, 168, 207에 대응하는 위치(들)에 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 A91S, N52H, N52Q, N84Q, N119Q, N155H, N155Q, N168Q, N207Q로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환은 N84Q, N119Q, N168Q, N207Q, N52Q, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q , N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q 또는 A91S/N119Q/N168Q/N207Q이다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 폴리펩타이드에 비해 잠재적으로 감소된 글리코실화를 나타낸다.

[0281] [0293] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 387-424, 427-433, 435-470에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 387-424, 427-433, 435-470에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 387-424, 427-433, 435-470에 제시된 임의의 세포외 도메인 (ECD) 서열의 특이적 결합 단편을 포함하고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유한다.일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 425-426에 제시된 임의의 IgV 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 425-426에 제시된 임의의 IgV 서열에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내고, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 함유하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 425-426에 제시된 임의의 IgV 서열의 특이적 결합 단편을 포함하고 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL에는 존재하지 않는 아미노산 치환(들)을 함유한다.

[0282] **III. 변이체 폴리펩타이드의 포맷**

[0283] [0294] 본원에 제공된 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 가용성 단백질, 막 결합 단백질, 분비 단백질, 컨쥬게이트 또는 융합체를 비롯한 다양한 방식으로, 또는 본원에 설명된 조작된 세포 또는 감염 물질에

의한 발현을 위해, 다양한 방식으로 포맷될 수 있다. 일부 측면에서, ICOSL의 하나 이상의 vIgD를 포함하는 면역조절 폴리펩타이드 또는 다수의 IgSF 도메인을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드 양자 모두를 다양한 방식으로 포맷할 수 있다.

[0284] [0295] 일부 구체예에서, 원하는 치료적 적용을 위해 특정 포맷을 선택할 수 있다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 그의 동족 결합 파트너, 예컨대 CD28의 활성을 길항 또는 차단하기 위한 포맷으로 제공된다. 일부 구체예에서, CD28의 길항 작용(antagonism)은 염증 또는 자가면역을 치료하는데 유용할 수 있다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 그의 동족 결합 파트너, 예를 들어 CD28의 활성을 자극하거나 작용시키기 위한 포맷으로 제공된다. 일부 구체예에서, CD28의 작용(agonism)은 종양학 적응증을 치료하는데 유용 할 수 있다. 당업자는 하나 이상의 특정 동족 결합 파트너를 길항 또는 작용시키기 위한 것과 같은 특정 포맷의 활성을 쉽게 결정할 수 있다. 이러한 활성을 평가하기 위한 예시적인 방법이 실시예를 포함하여 본원에 제공된다.

[0285] [0296] 일부 구체예에서, vIgD를 함유하는 변이체 ICOSL과 같은 가용성 면역조절 폴리펩타이드는, 제공된 임의의 컨쥬게이트(예컨대 표적화 모이어티) 또는 이의 임의의 조합에 그 자체가 컨쥬게이트될 수 있는 리포좀 내로 캡슐화될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 가용성 또는 막 결합 면역조절 폴리펩타이드는 탈글리코실화된다. 보다 구체적인 구체예에서, 변이체 ICOSL 서열은 탈글리코실화된다. 훨씬 더 구체적인 구체예에서, 변이체 ICOSL의 IgV 및/또는 IgC (예컨대 IgC2) 도메인 또는 도메인들은 탈글리코실화된다.

[0286] [0297] 제공된 포맷의 비제한적인 예가 도 13A-13C에 설명되어 있으며 이하에서 이에 관해 추가 설명된다.

[0287] **A. 가용성 폴리펩타이드**

[0288] [0298] 일부 측면에서, ICOSL의 vIgD를 포함하는 면역조절 폴리펩타이드가 제공된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질은 가용성 단백질이다. 당업자는 세포 표면 단백질이 전형적으로 세포내, 막관통 및 세포외 도메인(ECD)을 가진다는 것과, 이러한 단백질의 가용성 형태가 세포외 도메인 또는 이의 면역학적으로 활성인 서브서열을 이용하여 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 그러므로, 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질은 막관통 도메인 또는 막관통 도메인의 일부가 결여되어 있다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL을 함유하는 면역조절 단백질은 세포내(세포질) 도메인 또는 세포내 도메인의 일부가 결여되어 있다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질은 ECD 도메인 또는 vIgD 부분 또는 IgV 도메인 및/또는 IgC(예컨대, IgC2) 도메인 또는 도메인들 또는 아미노산 변형(들)을 함유하는 이의 특이적 결합 단편을 함유하는 이의 일부를 함유하는 vIgD 부분만을 함유한다.

[0289] [0299] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 하나 이상의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 하나 이상의 부가적인 vIgD와 같은 하나 이상의 추가 IgSF 도메인은, 본원에 제공된 바와 같은 ICOSL의 vIgD에 연결될 수 있다. 일부 측면에서, ICOSL의 하나 이상의 vIgD를 포함하는 면역조절 폴리펩타이드 또는 다수의 IgSF 도메인을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 양자 모두 섹션 III의 하위 섹션 C에 기재된 바와 같은, 다양한 방식으로 포맷될 수 있다.

[0290] [0300] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 본 발명의 하나 이상의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서 본 발명의 폴리펩타이드는 정확히 1, 2, 3, 4, 5개의 변이체 ICOSL 서열을 포함할 것이다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 서열 중 적어도 두 개는 동일한 변이체 ICOSL 서열이다.

[0291] [0301] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 폴리펩타이드는 ICOSL의 2 이상의 vIgD 서열을 갖는다. 폴리펩타이드 사슬 내의 다수의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 서로 동일하거나(즉, 동일한 종) 동일하지 않은(즉, 다른 종) 변이체 ICOSL 서열일 수 있다. 단일 폴리펩타이드 사슬의 구체예에 더해, 일부 구체예에서 본 발명의 폴리펩타이드 2, 3, 4개 또는 그 이상은 서로 공유 또는 비공유적으로 부착될 수 있다. 따라서, 모노머, 다이머 및 고차(예를 들어, 3, 4, 5 이상) 멀티머 단백질이 본원에 제공된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본 발명의 정확히 2개의 폴리펩타이드는 서로 공유적으로 또는 비공유적으로 부착되어 다이머를 형성할 수 있다. 일부 구체예에서, 부착은 사슬간 시스테인 다이설파이드 결합을 통해 이루어진다. 본 발명의 2 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물은 동일한 종 또는 실질적으로 동일한 종의 폴리펩타이드 (예를 들어, 호모다이머) 또는 동일하지 않은 종의 폴리펩타이드 (예를 들어, 헤테로다이머)일 수 있다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 복수의 연결된 폴리펩타이드를 갖는 조성물은, 각 폴리펩타이드 사슬에 본 발명의 동일하거나 동일하지 않은 하나 이상의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 가질 수 있다.

[0292] [0302] 일부 측면에서, 하나 이상의 추가 vIgD와 같은 하나 이상의 추가 IgSF 도메인은 본원에 제공된 바와 같이 ICOSL의 vIgD에 링크될 수 있다 (이하 "적층(stack)"또는 "적층된(stacked)" 면역조절 단백질이라 칭함). 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질의 모듈형 포맷은 다중 카운터구조(다수의 동족 결합 파트너)의 활성을 조절하기 위한 면역조절 단백질의 조작 또는 생성에 유연성을 제공한다. 일부 구체예에서, 이러한 "적층" 분자는 가용성 포맷으로 제공되거나, 또는 일부 경우, 막 결합 단백질 또는 분비 단백질로서 제공될 수 있다.

[0293] [0303] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질들은 하나 이상의 다른 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인에 직접 또는 간접적으로 연결된, 본 발명에서 제공된 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유할 수 있다 ("적층된(stacked)" 면역조절 단백질 작제물 및 "II형" 면역조절 단백질이라고도 칭함). 일부 측면에서, 이것은 2 이상, 예컨대 3 이상의 동족 결합 파트너와 결합함으로써 면역 시냅스의 멀티-표적화 조절을 제공하는 독특한 멀티-도메인 면역조절 단백질을 만들 수 있다.

[0294] [0304] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 야생형 IgSF 패밀리 멤버에서는 발견되지 않는 또 다른 IgSF 패밀리 멤버(예컨대 포유동물 IgSF 패밀리 멤버)의 하나 이상의 다른 친화성 변형된 및/또는 비-친화성 변형된 IgSF 도메인 서열의 조합("비-야생형 조합") 및/또는 배열 ("비-야생형 배열" 또는 "비-야생형 순열")을 포함한다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인을 포함하며, 여기서 IgSF 도메인 중 적어도 하나는 본 발명에 따른 변이체 ICOSL IgSF 도메인 (ICOSL의 vIgD)이다.

[0295] [0305] 일부 구체예에서, 부가적인 IgSF 도메인의 서열은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인에 비해, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 함유하는 변형된 IgSF 도메인일 수 있다. 일부 구체예에서, IgSF 도메인은 비-친화성 변형된 (예컨대, 야생형) 것이거나 또는 친화성 변형된 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인은 마우스, 래트, 시노몰구스 원숭이, 또는 인간 유래, 또는 이의 조합으로부터 유래할 수 있다. 일부 구체예에서, 부가적인 IgSF 도메인은 표 2에 제시된 IgSF 패밀리 멤버의 IgSF 도메인일 수 있다. 일부 구체예에서, 부가적인 IgSF 도메인은 표 2에 제시된 IgSF 패밀리 멤버에 함유된 IgSF 도메인에 비해, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 함유하는 친화성-변형된 IgSF 도메인일 수 있다.

[0296] [0306] 일부 구체예에서, 부가적인 IgSF 도메인은 시그널-조절 단백질(SIRP) 패밀리, 골수세포 상에 발현된 촉발 수용체 유사(TREML) 패밀리, 암배아 항원-관련 세포 부착 분자(CEACAM) 패밀리, 시알산 결합 Ig-유사 렉틴(SIGLEC) 패밀리, 부티로필린 패밀리, B7 패밀리, CD28 패밀리, V-set 및 면역글로불린 도메인 함유(VSIG) 패밀리, V-set 막관통 도메인(VSTM) 패밀리, 주요조직적합 복합체 (MHC) 패밀리, 시그널링 림프구 활성화 분자(SLAM) 패밀리, 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 (LIR), 넥틴 (Nec) 패밀리, 넥틴-유사 (NECL) 패밀리, 폴리오바이러스 수용체 관련 (PVR) 패밀리, 내추럴 세포독성 촉발 수용체 (NCR) 패밀리, T 세포 면역글로불린 및 뮤신 (TIM) 패밀리 또는 킬러-세포 면역글로불린-유사 수용체 (KIR) 패밀리로부터 선택된 패밀리의 IgSF 패밀리 멤버에 함유된 친화성 또는 비-친화성 변형된 IgSF 도메인이다. 일부 구체예에서, 부가적인 IgSF 도메인은 CD80(B7-1), CD86(B7-2), CD274 (PD-L1, B7-H1), PDCD1LG2(PD-L2, CD273), ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2), CD276(B7-H3), VTCN1(B7-H4), CD28, CTLA-4, PDCD1(PD-1), ICOS, BTLA(CD272), CD4, CD8A(CD8-알파), CD8B(CD8-베타), LAG3, HAVCR2(TIM-3), CEACAM1, TIGIT, PVR(CD155), PVRL2(CD112), CD226, CD2, CD160, CD200, CD200R1(CD200R), 및 NCR3(NKp30)로 이루어진 군으로부터 선택된 IgSF 단백질로부터 독립적으로 유래한다.

[0297] [0307] 표 2의 첫 번째 열은 명칭 및 선택적으로 그 특정 IgSF 멤버에 대한 가능한 어떤 동의어의 명칭을 나타낸다. 두 번째 열은 uniprot.org에서 인터넷을 통해 접근가능한 공개적으로 이용가능한 데이터베이스인 UniProtKB 데이터베이스의 단백질 동정자, 또는, 일부 경우 GenBank Number를 나타낸다. Universal Protein Resource (UniProt)는 단백질 서열 및 주석이 달린 데이터의 포괄적인 리소스이다. UniProt 데이터베이스는 UniProt Knowledgebase (UniProtKB)를 포함한다. UniProt은 UniProt은 유럽 생물 정보학 연구소 (EMBL-EBI), SIB 스위스 생물 정보학 연구소 및 PIR (Protein Information Resource) 간의 공동 작업으로 미국 국립 보건원 (NIH)의 보조금으로 주로 지원되고 있다. GenBank는 공개적으로 이용 가능한 모든 DNA 서열의 주석이 달린 컬렉션인 NIH 유전자 서열 데이터베이스이다 (Nucleic Acids Research, 2013 Jan; 41 (D1):D36-42). 세 번째 열은 표시된 IgSF 도메인이있는 영역을 나타낸다. 이 영역은 도메인이 범위를 정의하는 잔기를 포함하는 범위로 지정된다. 3열은 지정된 IgSF 영역에 대한 IgSF 도메인 클래스를 나타내기도 한다. 4열은 표시된 추가 도메인이 있는 영역을 나타낸다. (신호 펩타이드, S; 세포외 도메인, E; 막관통 도메인, T; 세포질 도메인, C). 도메인의 설명은 도메인을 식별하거나 분류하는데 사용되는 방법에 따라 달라질 수 있으며, 서로 다른 출처와 다르게 식별될 수 있다. 표 2의 도메인에 상응하는 잔기에 대한 설명은 단지 예시를 위한 것이며 수 개의 아미노산 (예컨

대, 1, 2, 3 또는 4개)만큼 길거나 짧을 수 있다. 5열은 나열된 IgSF 멤버 중 일부에 대해 그의 동종 세포 표면 결합 파트너 중 일부를 나타낸다.

[0298]

표 2. 본 발명에 따른 IgSF 멤버.

IgSF 멤버 (동의어)	NCBI 단백질 수탁번호/ UniProtKB 단백질 식별자	IgSF 영역 & 도메인 클래스	다른 도메인	동족 세포 표면 결합 파트너	IgSF 멤버 아미노산 서열 (SEQ ID NO)		
					전구체 (성숙 잔기)	성숙	ECD
CD80 (B7-1)	NP_005182.1 P33681	35-135, 35-138 또는 35-141, 37-138 IgV, 145-230 또는 154-232 IgC	S: 1-34, E: 35-242, T: 243-263, C: 264-288	CD28, CTLA4, PD-L1	SEQ ID NO: 1 (35-288)	SEQ ID NO: 253	SEQ ID NO: 28
CD86 (B7-2)	P42081.2	33-131 IgV, 150-225 IgC2	S: 1-23, E: 24-247, T: 248-268, C: 269-329	CD28, CTLA4	SEQ ID NO: 2 (24-329)	SEQ ID NO: 254	SEQ ID NO: 29
CD274 (PD-L1, B7-H1)	Q9NZQ7.1	24-130, 19-127, IgV, 133-225 IgC2	S: 1-18, E: 19-238, T: 239-259, C: 260-290	PD-1, B7-1	SEQ ID NO: 3 (19-290)	SEQ ID NO: 255	SEQ ID NO: 30
PDCD1LG2 (PD-L2, CD273)	Q9BQ51.2	21-118 IgV, 122-203 IgC2	S: 1-19, E: 20-220, T: 221-241, C: 242-273	PD-1, RGMb	SEQ ID NO: 4 (20-273)	SEQ ID NO: 256	SEQ ID NO: 31
ICOSLG (B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)	O75144.2	19-129 IgV, 141-227 IgC2	S: 1-18, E: 19-256, T: 257-277, C: 278-302	ICOS, CD28, CTLA4	SEQ ID NO: 5 (19-302)	SEQ ID NO: 257	SEQ ID NO: 32
CD276 (B7-H3)	Q5ZPR3.1	29-139 IgV, 145-238 IgC2, 243-357 IgV2, 367-453, 363-456 IgC2	S: 1-28, E: 29-466, T: 467-487, C: 488-534		SEQ ID NO: 6 (29-534)	SEQ ID NO: 258	SEQ ID NO: 33

표 2. 본 발명에 따른 IgSF 멤버.

IgSF 멤버 (동의어)	NCBI 단백질 수탁번호/ UniProtKB 단백질 식별자	IgSF 영역 & 도메인 클래스	다른 도메인	동족 세포 표면 결합 파트너	IgSF 멤버 아미노산 서열 (SEQ ID NO)		
					전구체 (성숙 잔기)	성숙	ECD
VTCN1 (B7-H4)	Q7Z7D3.1	35-146 IgV, 153-241 IgV	S: 1-24, E: 25-259, T: 260-280, C: 281-282		SEQ ID NO: 7 (25-282)	SEQ ID NO: 259	SEQ ID NO: 34
CD28	P10747.1	28-137 IgV	S: 1-18, E: 19-152, T: 153-179, C: 180-220	B7-1, B7-2, B7RP1	SEQ ID NO: 8 (19-220)	SEQ ID NO: 260	SEQ ID NO: 35
CTLA4	AAL07473. 1P16410.3	39-152 IgV, 39-140 IgV	S: 1-35, E: 36-161, T: 162-182, C: 183-223	B7-1, B7-2, B7RP1	SEQ ID NO: 9 (36-223)	SEQ ID NO: 261	SEQ ID NO: 36
PDCD1 (PD-1)	Q15116.3	35-145 IgV	S: 1-20, E: 21-170, T: 171-191, C: 192-288	PD-L1, PD-L2	SEQ ID NO: 10 (21-288)	SEQ ID NO: 262	SEQ ID NO: 37
ICOS	Q9Y6W8.1	30-132 IgV	S: 1-20, E: 21-140, T: 141-161, C: 162-199	B7RP1	SEQ ID NO: 11 (21-199)	SEQ ID NO: 263	SEQ ID NO: 38
BTLA (CD272)	Q7Z6A9.3	31-132 IgV	S: 1-30, E: 31-157, T: 158-178, C: 179-289	HVEM	SEQ ID NO: 12 (31-289)	SEQ ID NO: 264	SEQ ID NO: 39
CD4	P01730.1	26-125 IgV, 126-203 IgC2, 204-317 IgC2, 317-389, 318-374 IgC2	S: 1-25, E: 26-396, T: 397-418, C: 419-458	MHC 클래스 II	SEQ ID NO: 13 (26-458)	SEQ ID NO: 265	SEQ ID NO: 40

[0299]

표 2. 본 발명에 따른 IgSF 멤버.

IgSF 멤버 (동의어)	NCBI 단백질 수탁번호/ UniProtKB 단백질 식별자	IgSF 영역 & 도메인 클래스	다른 도메인	동족 세포 표면 결합 파트너	IgSF 멤버 아미노산 서열 (SEQ ID NO)		
					전구체 (성숙 잔기)	성숙	ECD
CD8A (CD8-alpha)	P01732.1	22-135 IgV	S: 1-21, E: 22-182, T: 183-203, C: 204-235	MHC 클래스 I	SEQ ID NO: 14 (22-235)	SEQ ID NO: 266	SEQ ID NO: 41
CD8B (CD8-beta)	P10966.1	22-132 IgV	S: 1-21, E: 22-170, T: 171-191, C: 192-210	MHC 클래스 I	SEQ ID NO: 15 (22-210)	SEQ ID NO: 267	SEQ ID NO: 42
LAG3	P18627.5	37-167 IgV, 168-252 IgC2, 265-343 IgC2, 349-419 IgC2	S: 1-28, E: 29-450, T: 451-471, C: 472-525	MHC 클래스 II	SEQ ID NO: 16 (29-525)	SEQ ID NO: 268	SEQ ID NO: 43
HAVCR2 (TIM-3)	Q8TDQ0.3	22-124 IgV	S: 1-21, E: 22-202, T: 203-223, C: 224-301	CEACAM-1, 포스파티딜세린, 갈렉틴-9, HMGB1	SEQ ID NO: 17 (22-301)	SEQ ID NO: 269	SEQ ID NO: 44
CEACAM 1	P13688.2	35-142 IgV, 145-232 IgC2, 237-317 IgC2, 323-413 IgC2	S: 1-34, E: 35-428, T: 429-452, C: 453-526	TIM-3	SEQ ID NO: 18 (35-526)	SEQ ID NO: 270	SEQ ID NO: 45
TIGIT	Q495A1.1	22-124 IgV	S: 1-21, E: 22-141, T: 142-162, C: 163-244	CD155, CD112	SEQ ID NO: 19 (22-244)	SEQ ID NO: 271	SEQ ID NO: 46

[0300]

표 2. 본 발명에 따른 IgSF 멤버.

IgSF 멤버 (동의어)	NCBI 단백질 수탁번호/ UniProtKB 단백질 식별자	IgSF 영역 & 도메인 클래스	다른 도메인	동족 세포 표면 결합 파트너	IgSF 멤버 아미노산 서열 (SEQ ID NO)		
					전구체 (성숙 잔기)	성숙	ECD
PVR (CD155)	P15151.2	24-139 IgV, 145-237 IgC2, 244-328 IgC2	S: 1-20, E: 21-343, T: 344-367, C: 368-417	TIGIT, CD226, CD96, 폴리오바이러스	SEQ ID NO: 20 (21-417)	SEQ ID NO: 272	SEQ ID NO: 47
PVRL2 (CD112)	Q92692.1	32-156 IgV, 162-256 IgC2, 261-345 IgC2	S: 1-31, E: 32-360, T: 361-381, C: 382-538	TIGIT, CD226, CD112R	SEQ ID NO: 21 (32-538)	SEQ ID NO: 273	SEQ ID NO: 48
CD226	Q15762.2	19-126 IgC2, 135-239 IgC2	S: 1-18, E: 19-254, T: 255-275, C: 276-336	CD155, CD112	SEQ ID NO: 22 (19-336)	SEQ ID NO: 274	SEQ ID NO: 49
CD2	P06729.2	25-128 IgV, 129-209 IgC2	S: 1-24, E: 25-209, T: 210-235, C: 236-351	CD58	SEQ ID NO: 23 (25-351)	SEQ ID NO: 275	SEQ ID NO: 50
CD160	O95971.1	27-122 IgV	S: 1-26 E: 27-122	HVEM, MHC 패밀리 단백질	SEQ ID NO: 24 (27-159)	SEQ ID NO: 276	SEQ ID NO: 51
CD200	P41217.4	31-141 IgV, 142-232 IgC2	S: 1-30, E: 31-232, T: 233-259, C: 260-278	CD200R	SEQ ID NO: 25 (31-278)	SEQ ID NO: 277	SEQ ID NO: 52
CD200R1 (CD200R)	Q8TD46.2	53-139 IgV, 140-228 IgC2	S: 1-28, E: 29-243, T: 244-264, C: 265-325	CD200	SEQ ID NO: 26 (29-325)	SEQ ID NO: 278	SEQ ID NO: 53

[0301]

표 2. 본 발명에 따른 IgSF 멤버.

IgSF 멤버 (동의어)	NCBI 단백질 수탁번호/ UniProtKB 단백질 식별자	IgSF 영역 & 도메인 클래스	다른 도메인	동족 세포 표면 결합 파트너	IgSF 멤버 아미노산 서열 (SEQ ID NO)		
					전구체 (성숙 잔기)	성숙	ECD
NCR3 (NKp30)	O14931.1	19-126 IgC-like	S: 1-18, E: 19-135, T: 136-156, C: 157-201	B7-H6	SEQ ID NO:27 (19-201)	SEQ ID NO: 279	SEQ ID NO: 54
VSIG8	Q5VU13	22-141 IgV1 146-257 IgV2	S: 1-21 E: 22-263 T: 264-284 C: 285-414	VISTA	SEQ ID NO: 341 (22-414)	SEQ ID NO: 342	SEQ ID NO: 343

[0302]

[0303] [0308] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 것에 더해, 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 부가적인 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인들, 예컨대 표 2에 제시된 IgSF 패밀리 멤버의 IgD 도메인을 함유한다.

[0304] [0309] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 적어도 하나의 추가 IgSF 도메인 (예를 들어, 제2 IgSF 도

메인)을 함유한다. 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 적어도 2개의 추가의 IgSF 도메인 (예를 들어, 제2 및 제3 IgSF 도메인)을 함유한다. 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 적어도 3개의 추가의 IgSF 도메인 (예를 들어, 제2, 제3 및 제4)을 함유한다. 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 적어도 4개의 추가 IgSF 도메인 (예를 들어, 제2, 제3, 제4 및 제5)을 함유한다. 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 적어도 5 개의 추가 IgSF 도메인 (예를 들어, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6)을 함유한다. 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 적어도 6 개의 추가 IgSF 도메인 (예를 들어, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 및 제7)을 함유한다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질에서 각각의 IgSF 도메인은 상이하다. 일부 구체예에서, 추가의 IgSF 도메인 중 하나 이상은 면역조절 단백질 내 하나 이상의 다른 IgSF 도메인과 동일하다. 일부 구체예에서, 각각의 IgSF 도메인은 상이한 IgSF 패밀리 멤버로부터 기원되거나 이로부터 유래된다. 일부 구체예에서, 2개 이상의 IgSF 도메인은 동일한 IgSF 패밀리 멤버로부터 기원되거나 이로부터 유래된다.

[0305] [0310] 일부 구체예에서, 추가의 IgSF 도메인은 IgV 도메인 또는 IgC (예를 들어, IgC2) 도메인 또는 도메인들, 또는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편 또는 IgC (예를 들어, IgC2) 도메인 또는 도메인들의 특이적 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 추가의 IgSF 도메인은 전장 IgV 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 추가의 IgSF 도메인은 전장 IgC (예를 들어, IgC2) 도메인 또는 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 추가의 IgSF 도메인은 IgV 도메인의 특이적 결합 단편이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 추가의 IgSF 도메인은 IgC (예를 들어, IgC2) 도메인 또는 도메인들의 특이적 결합 단편이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 단일 (동일한) IgSF 구성원으로부터 2 개 이상의 추가 IgSF 도메인을 함유한다. 예를 들어, 일부 측면에서, 면역조절 단백질은 전장 IgV 도메인 및 전장 IgC (예를 들어, IgC2) 도메인 또는 도메인들 또는 이의 특이적 결합 단편을 함유하는 IgSF 멤버의 ECD 또는 이의 일부를 함유한다.

[0306] [0311] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 적어도 하나의 부가적인 IgSF 도메인 (예컨대 제2 IgSF 도메인 또는 일부 경우 제3 IgSF 도메인도)을 함유하되 여기서 적어도 하나의 부가적인, 예컨대 제2 또는 제3 IgSF 도메인은 SEQ ID NOS: 1-27 및 341 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 함유된 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에 제시된 IgSF 도메인이다. 일부 구체예에서, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인은 IgV 도메인 또는 IgC 도메인, 예컨대 IgC1 또는 IgC2 도메인이다.

[0307] [0312] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 것 이외에, 제공된 면역조절 단백질은 또한 하나 이상의 추가의 IgSF 도메인 (예를 들어, 또는 경우에 따라 제3 친화성-변형된 IgSF 도메인, 등등)을 함유하되, 여기서 적어도 하나의 추가의 IgSF 도메인은 표 2에 제시된 IgSF 패밀리 멤버의 IgSF 도메인과 같은, 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인 내의 IgSF 도메인에 비해, 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 치환, 결실 또는 돌연변이)를 함유하는 vIgD이다. 일부 구체예에서, 추가의 예컨대, 제2 또는 제3 친화성-개질된 IgSF 도메인은 SEQ ID NOS: 1-27 및 341 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 함유된 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인은 IgV 도메인 또는 IgC 도메인, 예컨대 IgC1 또는 IgC2 도메인이다. 일부 구체예에서, 추가의, 예컨대, 제2 또는 제3 IgSF 도메인은 친화성-변형된 IgV 도메인 및/또는 IgC 도메인이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 IgSF 도메인은 IgV 도메인 및/또는 IgC (예컨대, IgC2) 도메인 또는 도메인s, 또는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편 및/또는 IgC (예컨대, IgC2) 도메인 또는 도메인들의 특이적 결합 단편을 함유하는 친화성-변형된 IgSF 도메인으로서, 여기서 IgV 및/또는 IgC 도메인은 아미노산 변형(들) (예컨대, 치환(들))을 함유하는 것이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 부가적인 친화성-변형된 IgSF 도메인은 아미노산 변형(들) (예컨대 치환(들))을 함유하는 IgV 도메인을 함유한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 부가적인 친화성-변형된 IgSF 도메인은 예컨대 전장 IgV 도메인 및 전장 IgC (예컨대, IgC2) 도메인 또는 도메인들 또는 이의 특이적 결합 단편과 같은, 대응하는 레퍼런스 IgSF 패밀리 멤버의 ECD의 일부 또는 ECD에 존재하는 IgSF 도메인을 포함하되, 여기서 상기 IgV 및 IgC 중 하나 또는 양자 모두는 아미노산 변형(들) (예컨대 치환(들))을 함유하는 것이다. 일부 구체예에서, particular 도메인 또는 each of particular 도메인s (예컨대 부가적인, 예컨대, 제2 또는 제3 IgSF 도메인) of 변이체 IgSF 도메인 폴리펩타이드의 특정 도메인 또는 특정 도메인들(예컨대 부가적인, 예컨대, 제2 또는 제3 IgSF 도메인) 각각은 각각의 SEQ ID NO에 제시된 아미노산 서열보다 수 개의 아미노산 만큼 예컨대 1-10개, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산 만큼 더 길거나 짧을 수 있다.

[0308] [0313] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 적어도 하나의 부가적인 IgSF 도메인 (예컨대, 제2 IgSF 도

메인 또는 일부 경우에서, 제3 IgSF 도메인 등도), 또는 ICOSL 이외의 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인의 IgSF 도메인 (예컨대, IgV)에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 vIgD인 제2의 IgSF 도메인을 함유한다.

[0309] [0314] 일부 구체예에서, 부가적인 또는 제2 IgSF 도메인은 표 2에 제시된 IgSF 패밀리 멤버의 IgSF 도메인과 같은, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인의 IgSF 도메인에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, 부가적인 또는 제2 친화성-변형된 IgSF 도메인은 SEQ ID NOS: 1-27 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 함유된 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 갖는다. 일부 구체예에서, 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인은 IgV 도메인 또는 IgC 도메인, 예컨대 IgC1 또는 IgC2 도메인이다. 일부 구체예에서, 부가적인 또는 제2 IgSF 도메인은 친화성-변형된 IgV 도메인 또는 IgC 도메인이다. 표 3-5는 본 발명에 제시된 적층 작제물에서 사용될 수 있는 하나 이상의 친화성-변형된 IgSF 도메인을 함유하는 예시적인 폴리펩타이드를 제공한다.

[0310] [0315] 일부 구체예에서, 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인 (예컨대 제2 IgSF) 도메인은 종양 항원에 결합하거나 이를 인식하는 또 다른 IgSF 패밀리 멤버의 IgSF 도메인 (예컨대 IgV)이다. 이러한 구체예에서, IgSF 패밀리 멤버는 종양-국소화 모이어티 역할을 함으로 해서, ICOSL의 vIgD을 종양 미세환경 내 면역 세포에 매우 근접하게 위치시킨다. 일부 구체예에서, 부가적인 IgSF 도메인 (예컨대 제2 IgSF) 도메인은 종양 세포 상에서 발현되는 B7-H6에 결합하거나 또는 이를 인식하는, NkP30의 IgSF 도메인이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 부가적인 (예컨대 제2) IgSF 도메인, 예컨대 NkP30은 하나 이상의 아미노산 변형 (예컨대 치환, 결실 또는 부가)을 함유하는 vIgD이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 레퍼런스 IgSF 도메인, 예컨대 NkP30에 비해 B7-H6에 대한 결합 친화성 및/또는 선택성을 예컨대 적어도 또는 적어도 약 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배 40배 또는 50배 증가시킨다.

표 3: 예시적인 변이체 CD80 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
야생형	28	152
L70Q/A91G	55	153
L70Q/A91G/T130A	56	
L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A	57	
V4M/L70Q/A91G/T120S/T130A	58	154
L70Q/A91G/T120S/T130A	59	
V20L/L70Q/A91S/T120S/T130A	60	155
S44P/L70Q/A91G/T130A	61	156
L70Q/A91G/E117G/T120S/T130A	62	
A91G/T120S/T130A	63	157
L70R/A91G/T120S/T130A	64	158
L70Q/E81A/A91G/T120S/I127T/T130A	65	159
L70Q/Y87N/A91G/T130A	66	160
T28S/L70Q/A91G/E95K/T120S/T130A	67	161
N63S/L70Q/A91G/T120S/T130A	68	162
K36E/I67T/L70Q/A91G/T120S/T130A/N152T	69	163
E52G/L70Q/A91G/T120S/T130A	70	164
K37E/F59S/L70Q/A91G/T120S/T130A	71	165
A91G/S103P	72	
K89E/T130A	73	166
A91G	74	
D60V/A91G/T120S/T130A	75	167
K54M/A91G/T120S	76	168
M38T/L70Q/E77G/A91G/T120S/T130A/N152T	77	169
R29H/E52G/L70R/E88G/A91G/T130A	78	170
Y31H/T41G/L70Q/A91G/T120S/T130A	79	171
V68A/T110A	80	172
S66H/D90G/T110A/F116L	81	173
R29H/E52G/T120S/T130A	82	174
A91G/L102S	83	
I67T/L70Q/A91G/T120S	84	175
L70Q/A91G/T110A/T120S/T130A	85	
M38V/T41D/M43I/W50G/D76G/V83A/K89E/T120S/T130A	86	176
V22A/L70Q/S121P	87	177
A12V/S15F/Y31H/T41G/T130A/P137L/N152T	88	178
I67F/L70R/E88G/A91G/T120S/T130A	89	179
E24G/L25P/L70Q/T120S	90	180
A91G/F92L/F108L/T120S	91	181
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/I118T/N149S	92	182
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/N144S/N149S	93	
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M42T/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/L148S/N149S	94	183
E24G/R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/F59L/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/H96R/N149S/C182S	95	184
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/N149S	96	
R29V/M43Q/E81R/L85I/K89R/D90L/A91E/F92N/K93Q/R94G	97	185
T41I/A91G	98	186

[0311]

K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N177S	99	187
K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	100	
K36G/K37Q/M38I/F59L/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/E99G/T130A/N149S	101	188
E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	102	189, 543
K36G/K37Q/M38I/L40M	103	190
K36G	104	191
R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	105	192
A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T	106	193
R29V/Y31F/K36G/M38L/M43Q/E81R/V83I/L85I/K89R/D90L/A91E/F92N/K93Q/R94G	107	194
V68M/L70P/L72P/K86E	108	195
L70Q/A91G/N144D	508	
L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E	509	
V4M/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	510	
L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	511	
L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A	512	
V20L/L70Q/A91S/I118V/T120S/T130A	513	
L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A	514	
A91G/I118V/T120S/T130A	515	
L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S	516	
L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/T130A	517	
T28S/L70Q/A91G/E95K/I118V/T120S/I126V/T130A/K169E	518	
N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A	519	
K36E/I67T/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/N152T	520	
E52G/L70Q/A91G/D107N/I118V/T120S/T130A/K169E	521	
K37E/F59S/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K185E	522	
D60V/A91G/I118V/T120S/T130AK169E	523	
K54M/L70Q/A91G/Y164H/T120S	524	
M38T/L70Q/E77G/A91G/I118V/T120S/T130A/N152T	525	
Y31H/T41G/M43L/L70Q/A91G/I118V/T120S/I126V/T130A	526	
LS656H/D90G/T110A/F116L	527	
R29H/E52G/D90N/I118V/T120S/T130A	528	
R29H/E52G/D90N/I118V/T120S/T130A	529	
I67T/L70Q/A91G/I118V/T120S	530	
L70Q/A91G/T110A/I118V/T120S/T130A	531	
M38V/T41D/M43I/W50G/D76G/V83A/K89E/I118V/T120S/I126V/T130A	532	
A12V/S15F/Y31H/M38L/T41G/M43L/D90N/T130A/P137L/N149D/N152T	533	
I67F/L70R/E88G/A91G/I118V/T120S/T130A	534	
E24G/L25P/L70Q/A91G/I118VT120S/N152T	535	
A91G/F92L/F108L/I118V/T120S	536	
E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N177S	537	
K36G/K37Q/M38I/L40M/F59L/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/E99G/T130A/N149S	539	
K36G/L40M	540	542, 544

[0312]

표 4: 예시적인 변이체 NKp30 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO	IgC-유사 도메인 SEQ ID NO	IgV-유사 도메인 SEQ ID NO
야생형	54	214	929
L30V/A60V/S64P/S86G	143	215	504
L30V	144	216	930
A60V	145	217	931
S64P	146	218	932
S86G	147	219	933

[0313]

표 5: 예시적인 변이체 CD86 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
야생형	29	220
Q35H/H90L/Q102H	148	221
Q35H	149	222
H90L	150	223
Q102H	151	224

[0314] [0316] "적층된(stacked)" 면역조절 단백질 작제물 (비-야생형 조합이건 또는 비-야생형 배열이건)에 존재하는 이러한 비-친화성 변형된 또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 수는 적어도 2, 3, 4, 또는 5개이고 일부 구체예에서는 정확히 2, 3, 4, 또는 5개의 IgSF 도메인이다 (이로써 친화성 변형된 IgSF 도메인의 수의 측정은 그의 비특이적 결합 분획 서열 및/또는 그의 실질적으로 면역학적으로 불활성인 분획 서열을 무시한다).

[0315] [0317] 본원에서 제공된 적층형 면역조절 단백질의 일부 구체예에서, 변형된 친화성의 수 및 비-친화성 변형된 IgSF 도메인의 수는 각각 독립적으로 적어도: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 따라서, 친화성 변형된 IgSF 도메인의 수 및 비-친화성 변형된 IgSF 도메인의 수 (친화성 변형된 IgSF 도메인: 비-친화성 변형된 IgSF 도메인)는 정확하게 또는 적어도 2 : 0 (친화성 변형된 것: 야생형), 0:2, 2:1, 1:2, 2:2, 2:3, 3:2, 2:4, 4:2, 1:1, 1:3, 3:1, 1:4, 4:1, 1:5, 또는 5:1이다.

[0316] [0318] 적층된 면역조절 단백질의 일부 구체예에서, 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인들 중 적어도 2개는 동일한 IgSF 도메인이다.

[0317] [0319] 일부 구체예에서, 본원에서 제공되는 적층된 면역조절 단백질은 단일 IgSF 멤버로부터 유래하지만 비-야생형 배열 (대안적으로, "순열")인 적어도 2개의 친화성 변형된 및/또는 비-친화성 변형된 IgSF 도메인을 포함한다. 비 야생형 배열 또는 순열의 하나의 예시는 그 IgSF 도메인 서열이 본원에서 제공된 바와 같은 변이체 IgSF 도메인의 공급원으로 사용된 것인 야생형 결실 에서 발견되는 것들에 상대적으로 친화성 변형된 및/또는 비-친화성 변형된 IgSF 도메인 서열의 비-야생형 차수를 포함하는 면역조절 단백질이다. 따라서, 일례에서, 면역조절 단백질은 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 형태임에도 불구하고 막관통 도메인에 대해 근위(proximal)인 IgV 및 원위(distal)인 IgC를 포함할 수 있다. 본원에서 제공된 면역조절 단백질에서, 비친 화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 비-야생형 조합 및 비-야생형 배열 두 가지 모두의 존재 역시도 본 발명의 보호범위 내이다.

[0318] [0320] 적층된 면역조절 단백질의 일부 구체예에서, 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인은 비-동일 (즉, 상이한) IgSF 도메인이다. 비-동일한 친화성 변형된 IgSF 도메인들은 특이적 결합 조건 하에서 상이한 동족 결합 파트너들과 결합하며 이들이 조작된 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 도메인이 동일하였던 것인지와 무관하게 "비-동일"하다. 그러므로, 예를 들어, 면역조절 단백질 내 적어도 두 개의 비-동일 IgSF 도메인의 비-야생형 조합은 그의 기원이 하나 이상의 결실 으로부터 유래하고 유일한 적어도 하나의 IgSF 도메인 서열 및 그 기원이 결실 이 아닌 다른 IgSF 패밀리 멤버로부터 유래하고 유일한 것인 적어도 하나의 제2 IgSF 도메인 서열을 포함하며, 여기서 면역조절 단백질의 IgSF 도메인은 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 형태이다. 그러나, 대안적인 구체예에서, 2개의 비-동일 IgSF 도메인은 동일한 IgSF 도메인 서열로부터 유래하지만, 적어도 하나는 상이한 동족 결합 파트너에 특이적으로 결합하도록 친화성 변형된 것이다.

[0319] [0321] 적층된 면역조절 단백질 폴리펩타이드 내의 복수의 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인들은 서로 직접 공유적으로 연결될 필요는 없다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 잔기의 개제 스팬이 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인들을 서로 간접적으로 공유결합시킨다. 이러한 연결은 N-말단에서 C-말단 잔기를 통해 이루어질 수 있다.

[0320] [0322] 일부 구체예에서, 연결은 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 위치하지 않은 아미노산 잔기의 측쇄를 통해 이루어질 수 있다. 그러므로, 연결은 말단 또는 내부의 아미노산 잔기 또는 이의 조합을 통해 이루어질 수 있다.

[0321] [0323] 일부 구체예에서, ICOSL의 vIgD를 비롯한 2 이상의 IgSF 도메인 및 또 다른 IgSF 패밀리 멤버로부터의 1 이상의 부가적인 IgSF 도메인 (예컨대 제2 또는 제3 변이체 IgSF 도메인)은 공유적으로 또는 비공유적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, 2 이상의 IgSF 도메인들은 직접 또는 링커를 통한 것과 같이 간접적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 잔기의 개재 스팬(intervening span)은 IgSF 도메인들을 서로 간접적으로 공유결합시킨다. 이러한 연결은 N-말단 내지 C-말단 잔기들을 통해 이루어질 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 연결은 IgSF 도메인(들)의 N-말단 또는 C-말단에 위치하지 않는 아미노산 잔기의 측쇄를 통해 이루어질 수 있다. 따라서, 결합은 말단 또는 내부 아미노산 잔기 또는 이들의 조합을 통해 이루어질 수 있다.

[0322] [0324] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 각각 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결된 적어도 두개의 IgSF 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 각각 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결된 적어도 3개의 면역조절 단백질을 포함한다. 다양한 배열이 도 16A 및 16B에 제시되어 있다.

[0323] [0325] 일부 구체예에서, 하나 이상의 "펩타이드 링커"는 ICOSL의 vIgD와 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인(예컨대 제2 또는 제3 변이체 IgSF 도메인)을 연결한다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 단일 아미노산 잔기 이상의 길이를 갖는다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 갖지만 그 길이는 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 아미노산 잔기 미만이다. 일부 구체예에서, 링커는 유연한(flexible) 링커이다. 일부 구체예에서, 링커는 (1-문자 아미노산 코드로): GGGGS ("4GS"; SEQ ID NO: 636) 또는 4GS 링커의 멀티머, 에컨대 2, 3, 4, 또는 5 4GS 링커의 반복체이다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 각각 SEQ ID NOs: 229 및 228에 제시된 바와 같은 (GGGGS)2 또는 (GGGGS)3이다. 일부 구체예에서, 링커는 또한 알라닌 잔기 단독을 연속하여 포함하거나 또는 이에 더해 또 다른 펩타이드 링커(예컨대 4GS 링커 또는 이의 멀티머)를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 각 시리즈 중의 알라닌 잔기의 개수는: 2, 3, 4, 5, 또는 6 알라닌이다. 일부 구체예에서, 링커는 강성(rigid) 링커이다. 예컨대, 링커는 α-나선 링커이

다. 일부 구체예에서, 링커는 (1-문자 아미노산 코드로): EAAAK 또는 EAAAK 링커의 멀티머, 예컨대 SEQ ID NO: 629 (1xEAAAK), SEQ ID NO: 630 (3xEAAAK) 또는 SEQ ID NO: 631 (5xEAAAK)에 제시된 바와 같은, 2, 3, 4, 또는 5 EAAAK 링커의 반복체이다. 일부 구체예에서, 링커는 제한효소 부위로부터 및/또는 클로닝에 의해 도입된 아미노산을 추가로 포함할 수 있고, 예컨대, 링커는 제한효소 부위 BAMHI를 사용함으로써 도입되는 아미노산 GS (1-문자 아미노산 코드로)를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 링커 (1-문자 아미노산 코드로)는 GSGGGGS (SEQ ID NO: 635)이다. 일부 예에서, 링커는 2xGGGGS에 이어 3개의 알라닌일 수 있다(GGGGSGGGGSAAA; SEQ ID NO: 230).

[0324] [0325] 일부 구체예에서, 하나 이상의 "펩타이드 링커들"은 ICOSL의 vIgD 및 부가적인 IgSF 도메인 (예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인)을 연결한다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 단일 아미노산 잔기이거나 또는 더 긴 길이일 수 있다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 아미노산 잔기를 적어도 한 개 그러나 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 잔기 길이로 갖는다. 일부 구체예에서, 링커는 (1-문자 아미노산 코드로서): GGGGS ("4GS") 또는 4GS 링커의 멀티머, 예컨대 2, 3, 4, 또는 5 4GS 링커들의 반복체이다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 $(GGGGS)_2$ 또는 $(GGGGS)_3$이다. 일부 구체예에서, 링커는 알라닌 잔기 단독 시리즈 또는 다른 펩타이드 링커를 더 포함할 수 있다 (예컨대 4GS 링커 또는 그의 멀티머). 일부 구체예에서, 각 시리즈 내의 알라닌 잔기의 수는 2, 3, 4, 5, 또는 6 알라닌이다.

[0325] [0326] 일부 구체예에서, 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인들은 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인들의 N-말단 및/또는 C-말단에 삽입된 "야생형 펩타이드 링커들"에 의해 연결된다. 일부 구체예에서, 제1 IgSF 도메인의 N-말단에 삽입된 선행 펩타이드 링커 및/또는 제1 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 C-말단에 삽입된 제1 후행 서열이 존재한다. 일부 구체예에서, 제2 IgSF 도메인의 N-말단에 삽입된 제2 선행 펩타이드 링커 및/또는 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 C-말단에 삽입된 제2 후행 서열이 존재한다. 제1 및 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인들이 동일한 부모 단백질로부터 유래하고 동일한 방향으로 연결된 경우, 제1 및 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인 사이의 야생형 펩타이드 링커들은 중복되지 않는다. 예를 들어, 제1 선행 야생형 펩타이드 링커 및 제2 선행 야생형 펩타이드 링커가 동일한 경우, II형 면역조절 단백질은 제1 후행 야생형 펩타이드 링커 또는 제2 선행 야생형 펩타이드 링커를 포함하지 않는다.

[0326] [0327] 일부 구체예에서, II형 면역조절 단백질은 제1 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 N-말단에 삽입된 제1 선행 야생형 펩타이드 링커를 더 포함하는데, 여기서 제1 선행 야생형 펩타이드 링커는 제1 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인이 유래된 야생형 단백질 내 개재 서열로부터 적어도 5개 (예컨대 적어도 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상)의 연속 아미노산을 부모 IgSF 도메인과 바로 직전의 도메인 (예컨대 시그널 펩타이드 또는 IgSF 도메인) 사이에 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 선행 야생형 펩타이드 링커는 제1 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인이 유래된 야생형 단백질 내 전체 개재 서열을 부모 IgSF 도메인과 바로 직전의 도메인 (예컨대 시그널 펩타이드 또는 IgSF 도메인) 사이에 포함한다.

[0327] [0328] 일부 구체예에서, II형 면역조절 단백질은 제1 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 C-말단에 삽입된 제1 후행 야생형 펩타이드 링커를 더 포함하며, 여기서 상기 제1 후행 야생형 펩타이드 링커는 제1 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인이 유래된 야생형 단백질 내 개재 서열로부터 적어도 5개 (예컨대 적어도 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상)의 연속 아미노산을 부모 IgSF 도메인과 바로 직후의 도메인 (예컨대 IgSF 도메인 또는 막관통 도메인) 사이에 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 후행 야생형 펩타이드 링커는 제1 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인이 유래된 야생형 단백질 내 전체 개재 서열을 부모 IgSF 도메인과 바로 직후의 도메인 (예컨대 IgSF 도메인 또는 막관통 도메인) 사이에 포함한다.

[0328] [0329] 일부 구체예에서, II형 면역조절 단백질은 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 N-말단에 삽입된 제2 선행 야생형 펩타이드 링커를 더 포함하며, 여기서 제2 선행 야생형 펩타이드 링커는 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인이 유래된 야생형 단백질 내 개재 서열로부터 적어도 5개 (예컨대 적어도 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상)의 연속 아미노산을 부모 IgSF 도메인과 바로 직전의 도메인 (예컨대 시그널 펩타이드 또는 IgSF 도메인) 사이에 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 선행 야생형 펩타이드 링커는 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인이 유래된 야생형 단백질 내 전체 개재 서열을 부모 IgSF 도메인과 바로 직전의 도메인 (예컨대 시그널 펩타이드 또는 IgSF 도메인) 사이에 포함한다.

[0329] [0330] 일부 구체예에서, II형 면역조절 단백질은 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인의 C-말단에 삽입된 제2 후행 야생형 펩타이드 링커를 더 포함하며, 여기서 상기 제2 후행 야생형 펩타이드 링커는 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인이 유래된 야생형 단백질 내 개재 서열로부터 적어도 5개 (예컨대 적어도 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상)의 연속 아미노산을 부모 IgSF 도메인과 바로 직후의 도메인 (예컨대 IgSF 도메인 또는 막관통 도메인) 사이에 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 후행 야생형 펩타이드 링커는 제2 비-친화성 변형된 및/또는 친화성 변형된 IgSF 도메인이 유래된 야생형 단백질 내 전체 개재 서열을 부모 IgSF 도메인과 바로 직후의 도메인 (예컨대 IgSF 도메인 또는 막관통 도메인) 사이에 포함한다.

[0330] [0331] CD80 IgSF 도메인을 함유하는 II형 단백질의 예시적인 선행 서열과 후행 서열이 SEQ ID NO:231 및 SEQ ID NO:232에 제시되어 있다. ICOSL IgSF 도메인을 함유하는 II형 단백질의 예시적인 선행 서열과 후행 서열은 SEQ ID NO: 233 및 234에 제시되어 있다. CD86 IgSF 도메인을 함유하는 II형 단백질의 예시적인 선행 서열과 후행 서열은 SEQ ID NOS: 236-238에 제시되어 있다. NKp30 IgSF 도메인을 함유하는 II형 단백질에 대한 야생형 링커 서열은 SEQ ID NO:235에 제시되어 있다.

[0331] 1. 1가(Monovalent)

[0332] [0332] 본원에 따라 1가인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 1가 면역조절 단백질의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 추가 모이어티에 직접 또는 간접적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 추가 모이어티는 단백질, 펩타이드, 소분자 또는 핵산이다. 일부 구체예에서, 1가 면역조절 단백질은 융합 단백질이다.

[0333] [0333] 일부 구체예에서, 모이어티는 반감기 연장 분자이다. 이러한 반감기 연장 분자의 예로는 알부민, 알부민-결합 폴리펩타이드, Pro/Ala/Ser(PAS), 인간 융모성 생식선 자극 호르몬의 베타 서브유닛의 C-말단 펩타이드(CTP), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아미노산의 구조화되지 않은 긴 친수성 서열 (XTEN), 히드록시에틸 전분(HES), 알부민-결합 소분자, 또는 이의 조합을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0334] [0334] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 아미노산 Pro, Ala, 및 Ser (예컨대, WO2008/155134; SEQ ID NO: 904 참조)로 이루어진 입체장애(conformationally disordered) 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 아미노산 반복체는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 이상의 아미노산 잔기로서, 여기서 각 반복체는 Ala, Ser, 및 Pro 잔기(들)을 포함한다. 따라서, 본원에 따라 변이체 ICOSL 폴리펩타이드가 Pro/Ala/Ser(PAS)에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결된, 파실화 단백질인 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 부가적인 링커 구조가 이용될 수 있다.

[0335] [0335] 일부 구체예에서, 상기 모이어티는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 탐지 또는 정제를 용이하게 해준다. 일부 경우에서, 면역조절 폴리펩타이드는 태그 또는 융합 도메인, 예컨대 ICOSL 폴리펩타이드의 N- 및/또는 c-말단에 직접 또는 간접적으로 연결된 친화성 또는 정제 태그를 포함한다. 다양한 적합한 폴리펩타이드 태그 및/또는 융합 도메인이 알려져 있으며 이의 비제한적인 예로서, 폴리-히스티딘 (His) 태그, FLAG-태그 (SEQ ID NO: 865), Myc-태그, 및 형광 단백질-태그 (예컨대, SEQ ID NOs: 858, 859, 또는 896에 제시된 EGFP)를 들 수 있다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 적어도 6개의 히스티딘 잔기 (SEQ ID NO: 864에 제시됨)를 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 모이어티들의 다양한 조합을 추가로 포함한다. 예를 들어, 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 하나 이상의 폴리히스티딘-태그 및 FLAG 태그를 더 포함한다.

[0336] [0336] 일부 구체예에서, ICOSL 폴리펩타이드는 예컨대 SEQ ID NO: 472에 제시된 것과 같이 1가 형태로 남아 있는 변형된 면역글로불린 중쇄 불변 영역 (Fc)에 연결된다.

[0337] 2. 2가(Bivalent)

[0338] [0337] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 단백질은 다가, 예컨대 2가이다. 관련하여, 면역조절 단백질은 직접 또는 링커를 통해 간접적으로, 멀티머화 도메인에 연결된다. 일부 측면에서, 멀티머화 도메인은 분자의 반감기를 증가시킨다.

[0339] [0338] 2개 이상의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 상호작용은 그들 자신이 안정한 구조를 형성하기 위해 상호작용할 수 있는 임의의 모이어티 또는 다른 폴리펩타이드에 대한 직접 또는 간접적인 그들의 연결에 의해 촉진될

수 있다. 예를 들어, 별개의 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 사슬은 멀티머화에 의해 연결될 수 있으며, 이에 의해 폴리펩타이드의 멀티머화는 멀티머화 도메인에 의해 매개된다. 일반적으로, 멀티머화 도메인은 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드과 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 간에 안정한 단백질-단백질 상호작용을 형성시킨다. 별개의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드들을 공동-발현시킴으로써 호모- 또는 헤테로멀티머 폴리펩타이드를 생성시킬 수 있다. 제1 및 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 서로 동일 또는 상이할 수 있다.

[0340] [0339] 일부 구체예에서, 멀티머화 도메인은 안정한 단백질-단백질 상호작용을 형성할 수 있는 것이면 어느 것이든 무방하다. 멀티머화 도메인은 면역글로불린 서열 (예를 들어, Fc 도메인; 국제특허공개번호 WO 93/10151 및 WO 2005/063816 미국; 미국 공개 번호 2006/0024298; 미국 특허번호 5,457,035 참조); 류신 지퍼 (예컨대 핵 형질전환 단백질 fos 및 jun 또는 프로토-종양 유전자 c-myc 또는 질소의 일반 제어 (GCN4)로부터)(ee 예컨대, Busch 및 Sassone-Corsi (1990) Trends Genetics, 6:36-40; Gentz et al., (1989) Science, 243:1695-1699); 소수성 영역; 친수성 영역; 또는 호모멀티머 또는 헤테로멀티머의 키메라 분자들 간에 분자간 다이설파이드 결합을 형성하는 유리 티올을 통해 상호작용할 수 있다. 이에 더해, 멀티머화 도메인은 예를 들어, 미국특허 No. 5,731,168; 국제특허공개 Nos. WO 98/50431 및 WO 2005/063816; Ridgway et al. (1996) Protein Engineering, 9:617-621에 설명된 바와 같은, 구멍(hole)을 포함하는 아미노산 서열에 상보적인 돌기(protuberance)를 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 멀티머화 영역은 입체 상호작용이 안정한 상호작용을 촉진할 뿐만 아니라 키메라 단량체의 혼합물로부터 호모다이머에 비해 헤테로다이머의 형성을 더 촉진하도록 조작될 수 있다. 일반적으로, 돌기는 제1 폴리펩타이드의 계면으로부터 작은 아미노산 측쇄를 더 큰 측쇄 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체함으로써 만들어진다. 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 것 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)으로 대체함으로써 돌기와 동일하거나 유사한 크기의 보상 공동을 제2 폴리펩타이드의 계면 상에 선택적으로 생성한다. 예시적인 멀티머화 도메인에 대해 이하에 설명한다.

[0341] [0340] 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 키메라 폴리펩타이드를 형성하기 위해 임의의 위치에, 그러나 전형적으로는 이의 N- 또는 C- 말단을 통해 멀티머화 도메인의 N- 또는 C- 말단에 결합될 수 있다. 결합은 직접적이거나 링커를 통한 간접적인 것일 수 있다. 또한, 키메라 폴리펩타이드는 융합 단백질 일 수 있거나, 또는 공유 또는 비공유 상호작용을 통한 것과 같은 화학적 결합에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어, 멀티머화 도메인을 함유하는 키메라 폴리펩타이드를 제조할 때, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 전부 또는 일부를 인코딩하는 핵산은 멀티머화 도메인 서열을 인코딩하는 핵산에 직접적으로 또는 간접적으로 또는 임의로 링커 도메인을 통해 작동 가능하게 연결될 수 있다. 작제물은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 N-말단이 멀티머화 도메인의 N- 또는 C-말단에 결합된 키메라 단백질을 인코딩할 수 있다.

[0342] [0341] 폴리펩타이드 멀티머는 2 개의 동일하거나 상이한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 직접 또는 간접적으로 멀티머화 도메인에 직접 또는 간접적으로 연결함으로써 생성된 2 개의 키메라 단백질을 함유한다. 일부 예에서, 멀티머화 도메인이 폴리펩타이드 인 경우, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 멀티머화 도메인을 인코딩하는 유전자 융합이 적절한 발현 벡터에 삽입된다. 생성된 키메라 또는 융합 단백질은 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포에서 발현될 수 있고, 멀티머로 조립될 수 있으며, 여기서 멀티머화 도메인은 상호작용하여 다가 폴리펩타이드를 형성한다. 변이체 ICOSL 폴리펩타이드에 대한 멀티머화 도메인의 화학적 결합은 이종이기능성 링커를 사용하여 수행될 수 있다.

[0343] [0342] 융합 단백질과 같은 생성된 키메라 폴리펩타이드 및 이로부터 생성된 멀티머는 임의의 적합한 방법, 예를 들어 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼에 대한 친 화성 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 상이한 폴리펩타이드를 인코딩하는 2 개의 핵산 분자가 세포로 형질전환되는 경우, 호모다이머 및 헤테로다이머체의 형성이 일어날 것이다. 헤테로다이머 형성이 호모다이머 형성보다 우선하도록 발현 조건을 조정할 수 있다.

[0344] **<u>면역글로불린 도메인</u>**

[0345] [0343] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 면역글로불린의 Fc 영역에 부착된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 (ICOSL vIgD-Fc 융합체라고도 불리는 "ICOSL-Fc 변이체 융합체"와 같은 "면역조절 Fc 융합체"를 생성함)를 포함한다. 일부 구체예에서, ICOSL-Fc 변이체 융합체는 또한 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인(들), 예컨대 ICOSL의 vIgD에 연결된 하나 이상의 부가적인 vIgD 역시도 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 부가적인 IgSF 도메인의 부착은 Fc의 N-말단에서 일어난다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 부가적인 IgSF 도메인의 부착은 Fc의 C-말단에서 일어난다. 일부 구체예에서, 2개 이상의 ICOSL 또는 부가적인 IgSF 도메인 변이체 폴리펩타이드 (동일하거나 상이함)는 N-말단 및 C-말단에 독립적으로 부착된다.

[0346] [0344] 일부 구체예에서, Fc는 쥐 또는 인간 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc는 포유동물 또는 인간 IgG1, lgG2,

IgG3, 또는 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구체예에서, Fc는 IgG1, 예컨대 인간 IgG1으로부터 유래된다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 226에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 226에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0347] [0345] 일부 구체예에서, Fc 영역은 그의 정상적인 기능 중 하나 이상을 변경(예컨대 감소)시키기 위해 하나 이상의 변형을 함유한다. 일반적으로, Fc 영역은 면역글로불린의 주요 기능인, 항원-결합능에 더해, 보체-의존성 세포독성 (CDC) 및 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC)과 같은 이펙터 기능에 책임이 있다. 또한, Fc 영역 내에 존재하는 FcRn 서열은 생체내에서 FcRn 수용체에 대한 컨쥬게이션에 의해 생체내 반감기를 증가시킴으로써 혈청 내 IgG 수준을 조절하는 역할을 한다. 일부 구체예에서, 이러한 기능들은 제공된 Fc 융합 단백질들과의 사용을 위해 Fc에서 감소 또는 변경될 수 있다.

[0348] [0346] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 본 발명에서 제공된 ICOSL-Fc 변이체 융합체의 Fc 영역에 도입되어, Fc 영역 변이체가 생성될 수 있다. 일부 구체예에서, Fc 영역 변이체는 감소된 이펙터 기능을 갖는다. 이펙터 기능을 변경시킬 수 있는 Fc 서열에 대한 변화 또는 돌연변이에는 많은 예가 있다. 예를 들어, WO 2000/42072, WO2006/019447, WO2012/125850, WO2015/107026, US2016/0017041 및 Shields 외 *J Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)에는 FcR에 대해 증강 또는 저감된 결합을 나타내는 예시적인 Fc 변이체들이 설명되어 있다. 이들 문헌의 내용은 본 명세서에 상세히 참조 병합된다.

[0349] [0347] 일부 구체예에서, 제공된 변이체 ICOSL-Fc 융합체는 감소된 이펙터 기능 (불활성 Fc 또는 무이펙터 (effectorless) Fc라고도 칭함)을 나타내는 Fc 영역을 포함하는데, 이로 인해, 생체내에서의 ICOSL-Fc 변이체 융합체의 반감기가 중요하면서도 특정 이펙터 기능(예컨대 CDC 및 ADCC)은 불필요하거나 해롭기까지 한 적용예에 있어서 바람직한 후보가된다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 분석을 수행할 수 있다. ICOSL-Fc 변이체 융합체가 FcγR 결합능을 결여하지만(따라서 ADCC 활성을 결여할 가능성이 높음), FcRn 결합능은 보유한다는 것을 확인하기 위해 예컨대, Fc 수용체 (FcR) 결합 분석을 수행할 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 일차 세포, NK 세포는 FcγRIII만을 발현하는 반면, 단구(monocytes)는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발현한다. 조혈세포 상에서의 FcR 발현이 문헌[Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 464 페이지 표 3]에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 분석법의 비제한적인 예가 미국특허 No. 5,500,362 (*예컨대* Hellstrom, I. 외 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986) 참조) 및 Hellstrom, I 외, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 미국특허 No. 5,821,337 (Bruggemann, M. 외, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)참조)에 설명되어 있다. 별법으로 비방사능 분석법도 사용가능하다 (예를 들어, 유세포 분석을 위한 ACTI™ 비방사능 세포독성 분석법 (CellTechnology, Inc. Mountain View, Calif.; 및 CytoTox 96™ 비방사능 세포독성 분석법 (Promega, Madison, Wis.). 이러한 분석을 위한 유용한 이펙터 세포들에는 말초혈액 단핵구 세포(PBMC) 및 내추럴 킬러 (NK) 세포가 포함된다. 별법으로 또는 이에 더해, 관심 분자의 ADCC 활성은 예컨대 문헌 [Clynes 외*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)]에 설명된 바와 같은 동물 모델에서 생체내 평가될 수도 있다. ICOSL-Fc 변이체 융합체가 C1q에 결합하지 못함으로 해서 CDC 활성을 결여한다는 것을 확인하기 위해 C1q 결합 분석법 역시도 수행가능하다. 예컨대, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA 부분 참조. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 분석을 수행할 수도 있다 (예를 들어, Gazzano-Santoro 외, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M. S. 외, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M. S. 및 M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004) 참조). FcRn 결합 및 생체내 소거/반감기 산정 역시도 기술분야의 공지 방법에 의해 수행가능하다 (*예컨대*, Petkova, S. B. 외, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006) 참조).

[0350] [0348] 이펙터 기능이 감소된 ICOSL-Fc 변이체 융합체들에는 EU 넘버링에 의한 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329들 중 하나 이상이 치환되어 있는 것들이 포함된다 (미국특허 No. 6,737,056). 이러한 Fc 돌연변이체에는 잔기 265 및 297가 알라닌으로 치환된 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯하여, EU 넘버링에 의한 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2 이상이 치환된 Fc 돌연변이체가 포함된다 (미국특허 No. 7,332,581).

[0351] [0349] 일부 구체예에서, ICOSL-Fv 변이체 융합체의 Fc 영역은 위치 234, 235, 236, 237, 238, 239, 270, 297, 298, 325, 및 329 (EU 넘버링에 따름) 중 1 이상의 임의의 아미노산이 고유 Fc 영역에 비해 상이한 아미노산으로 치환되어 있는 Fc 영역을 갖는다. Fc 영역의 이러한 변경은 전술한 변경에 국한되지 않으며, 예를 들어 Current Opinion in Biotechnology (2009) 20 (6), 685-691에 설명된, 탈글리코실화된 사슬 (N297A 및 N297Q),

IgG1-N297G, IgG1-L234A/L235A, IgG1-L234A/L235E/G237A, IgG1-A325A/A330S/P331S, IgG1-C226S/C229S, IgG1-C226S/C229S/E233P/L234V/L235A, IgG1-E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, IgG1-L234F/L235E/P331S, IgG1-S267E/L328F, IgG2-V234A/G237A, IgG2-H268Q/V309L/A330S/A331S, IgG4-L235A/G237A/E318A, 및 IgG4-L236E 등의 변경; WO 2008/092117에 설명되어 있는 G236R/L328R, L235G/G236R, N325A/L328R, 및 N325LL328R 등의 변경; 위치 233, 234, 235, 및 237 (EU 넘버링에 의함)에서의 아미노산 삽입; 및 WO 2000/042072에 설명된 위치에서의 변경 등이 포함된다.

[0352] [0350] FcRs에 대해 증강 또는 저감된 결합능을 갖는 어떤 Fc 변이체들이 설명된다 (*예컨대*, 미국특허 No. 6,737,056; WO 2004/056312, WO2006/019447 및 Shields 외, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001) 참조.)

[0353] [0351] 일부 구체예에서, 반감기를 증가시키거나 및/또는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합을 향상시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 영역을 포함하는 ICOSL-Fc 변이체 융합체가 제공된다. 반감기가 증가되고 FcRndp 대해 개선된 결합을 나타내는 항체들이 US2005/0014934A1 (Hinton 외) 또는 WO2015107026에 설명되어 있다. 이 항체들은 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 향상시키는 치환이 Fc 영역에 하나 이상 포함되어 있다. 이러한 Fc 변이체에는 Fc 영역 잔기들: EU 넘버링에 의할 때 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 하나 이상이 치환된, 예컨대 Fc 영역 잔기 434가 치환된 것들이 포함된다 (미국특허 No. 7,371,826).

[0354] [0352] 일부 구체예에서, ICOSL-Fc 변이체 융합체의 Fc 영역은 EU 넘버링 기준으로 하나 이상의 아미노산 치환 E356D 및 M358L을 포함한다. 일부 구체예에서, ICOSL-Fc 변이체 융합체의 Fc 영역은 EU 넘버링 기준으로 하나 이상의 아미노산 치환 C220S, C226S 및/또는 C229S를 포함한다. 일부 구체예에서, ICOSL 변이체 융합체의 Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 치환 R292C 및 V302C을 포함한다. 그 밖의 Fc 영역 변이체에 대하여는 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국특허 No. 5,648,260; 미국특허 No. 5,624,821; 및 WO 94/29351을 참조할 것.

[0355] [0353] 일부 구체예에서, 야생형 IgG1 Fc는 EU 넘버링에 의해 위치 356 및 358에 잔기 Glu (E) 및 Met (M)을 함유하는 알로타입(allotype)을 갖는 SEQ ID NO: 226에 제시된 Fc일 수 있다(예컨대, f 알로타입). 다른 구체예에서, 야생형 IgG1 Fc는 예컨대 SEQ ID NO: 927에 제시된 바와 같은, 위치 356 및 358에 Asp (D) 및 Leu (L)를 함유하는 잔기와 같은 인간 G1m1 알로타입의 아미노산을 함유한다. 따라서, 일부 경우에서, 본원에 제공된 Fc는 알로타입 G1 m1 (예를 들어, 알파 알로타입)의 잔기를 재구성하기 위해 아미노산 치환 E356D 및 M358L을 함유 할 수 있다. 일부 측면에서, 야생형 Fc는 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 변형되어 이펙터 활성을 감소시키거나 Fc를 Fc 이펙터 기능에 대해 불활성으로 만든다. 예시적인 무이펙터 또는 불활성 돌연변이는 본원에 기재된 것들을 포함한다. 본원에 제공된 작제물의 Fc에 포함될 수 있는 무이펙터 돌연변이 중에는 EU 넘버링 기준으로 L234A, L235E 및 G237A가 있다. 일부 구체예에서, 야생형 Fc는 하나 이상의 시스테인 잔기를 제거함으로써, 예컨대 시스테인 잔기를 EU 넘버링 기준으로 위치 220에서 세린 잔기로 대체함으로써 (C220S) 추가로 변형된다. 감소된 이펙터 기능을 갖는 예시적인 불활성 Fc 영역은 각각 SEQ ID NO: 226 또는 SEQ ID NO: 927에 제시된 알로타입에 기초한, SEQ ID NO: 633 또는 477 및 SEQ ID NO: 474 또는 637에 제시되어있다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 작제물에 사용된 Fc 영역은 C-말단 리신 잔기를 추가로 결여할 수 있다.

[0356] [0354] 일부 구체예에서, 예컨대 미국특허 No. 6,194,551, WO 99/51642, 및 Idusogie 외, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)에 설명된 바와 같이, 감소된 C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 결과시키는 변경이 Fc 영역에서 만들어진다.

[0357] [0355] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하되, IgG1, 예컨대 인간 IgG1으로부터 유래된 변이체 Fc 영역을 포함하는, ICOSL-Fc 변이체 융합체가 제공된다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 SEQ ID NO: 226에 제시된 아미노산 서열로부터 유래된다. 일부 구체예에서, Fc는 감소된 이펙터 기능을 나타낸다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 226의 넘버링에 의할 경우 N82G(EU 넘버링의 N297G에 대응)인 적어도 하나의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 226의 넘버링에 의할 경우 R77C 또는 V87C(EU 넘버링의 R292C 또는 V302C에 대응)인 적어도 하나의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 SEQ ID NO: 226의 넘버링에 의할 경우 C5S 아미노산 변형(EU 넘버링의 C220S에 대응)을 함유한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 다음의 아미노산 변형을 포함한다: EU 넘버링에 의해 V297G 및 다음 아미노산 변형 중 하나 이상 C220S, R292C 또는 V302C (SEQ ID NO:226을 참조로 N82G 및 C5S, R77C 또는 V87C 중 하나 이상의 아미노산 변형에 대응)을 포함하며, 예컨대 Fc 영역은 SEQ ID NO:476에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 C220S, L234A, L235E 또는 G237A 중 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하며, 예컨

대 Fc 영역은 SEQ ID NO:477에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 C220S, E233P, L234V, L235A, G236del 또는 S267K 중 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하며, 예컨대 Fc 영역은SEQ ID NO:478에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 C220S, L234A, L235E, G237A, E356D 또는 M358L 중 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하며, 예컨대 Fc 영역은 SEQ ID NO:474에 제시된 서열을 포함한다.

[0358] [0356] 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 56에 제시된 레퍼런스 (예컨대, 비변형) 또는 야생형 Fc의 위치 232에 대응하는 C-말단 리신을 결여한다(EU 넘버링에 의해 K447del에 대응). 일부 구체예에서, C-말단 리신은 생합성이 일어나는 동안 차등적으로 제거될 수 있기 때문에, C-말단 리신 잔기의 제거는 단백질이 세포에서 발현될 때 보다 균질한 생성물을 결과시킨다. 일부 측면에서, 이러한 Fc 영역은 하나 이상의 부가적인 변형, 예컨대 본원에서 설명된 바와 같인 아미노산 치환을 부가적으로 포함할 수 있다. 이러한 Fc 영역의 예가 SEQ ID NO: 632, 633, 634, 또는 637에 제시되어 있다.

[0359] [0357] 일부 구체예에서, SEQ ID NOS:474, 476, 477, 478, 507, 632, 633, 634 또는 637 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS:474, 476, 477, 478, 507, 632, 633, 634, 또는 637 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 Fc를 포함하는 ICOSL-Fc 변이체 융합체가 제공된다. 일부 구체에에서, Fc는 감소된 이펙터 기능을 나타낸다.

[0360] [0358] 일부 구체예에서, Fc는 IgG2, 예컨대 인간 IgG2로부터 유래한다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 227에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 227에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0361] [0359] 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 505에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 505에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IgG4 Fc는 인간 IgG4의 CH3 도메인이 인간 IgG1의 CH3 도메인으로 치환되고 억제된 응집체 형성을 나타내는 안정화된 Fc, 인간 IgG4의 CH3 및 CH2 도메인이 인간 IgG1의 CH3 및 CH2 도메인으로 각각 치환되어 있는 항체, 또는 Kabat 등에 의해 제안된 EU 인덱스로 표시할 경우 위치 409의 아르기닌이 리신으로 치환되고 억제된 응집체 형성을 나타내는 항체이다 (예컨대 미국특허 No. 8,911,726 참조). 일부 구체예에서, Fc는 Fab-아암(Fab-arm) 교환에 의해 내인성 IgG4와 치료용 항체 간의 재조합을 방지하는 것으로 나타난, S228P 돌연변이를 함유하는 IgG4이다(예컨대 Labrijin 외 (2009) Nat. Biotechnol., 27(8)767-71 참조). 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 506에 제시된 서열 또는 SEQ ID NO: 506에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0362] [0360] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 Fc 서열에 직접 연결된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 링커를 경유하는 등에 의해 Fc 서열에 간접적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 "펩타이드 링커들"이 변이체 ICOSL 폴리펩타이드와 Fc 도메인을 연결한다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 단일 아미노산 잔기이거나 또는 더 긴 길이일 수 있다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 갖지만 그 길이는 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 아미노산 잔기 이하이다. 일부 구체예에서, 링커는 3개의 알라닌 (AAA)이다. 일부 구체예에서, 링커는 (1 문자 아미노산 코드로) : GGGGS ("4GS"; SEQ ID NO:636) 또는 4GS 링커의 멀티머, 예컨대 SEQ ID NO: 229 (2xGGGGS) 또는 SEQ ID NO: 228 (3xGGGGS)에 제시된 바와 같은 2, 3, 4, 5 또는 6 4GS 링커의 반복체이다. 일부 구체 예에서, 링커는 강성 링커이다. 예를 들어, 링커는 α- 나선형 링커이다. 일부 구체예에서, 링커는(1-문자 아미노산 코드로): SEQ ID NO: 629 (EAAAK) 또는 SEQ ID NO: 630 (3xEAAAK) 또는 SEQ ID NO: 631 (5xEAAAK)에 제시된 바와 같은, EAAAK 또는 EAAAK 링커의 멀티머, 예컨대 2, 3, 4, 또는 5 4GS 링커의 반복체이다. 일부 구체예에서, 링커는s start with 하나 이상의 EAAAK 유닛으로 출발하여 A, AA, AAA, AAAA, EAAAA 및 EAAAK 서열의 부가에 의해 연장될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 클로닝에 의해 및/또는 제한 부위로부터 도입된 아미노산을 추가로 포함 할 수 있고, 예를 들어 링커는 제한효소 부위 BAMHI의 사용에 의해 도입된 아미노산 GS(1-문자 아미노산 코드로)를 포함 할 수 있다. 일부 구체예에서, 링커 (1 문자 아미노산 코드)는 GSGGGGS (SEQ ID NO: 635)이다. 일부 예에서, 링커는 2xGGGGS에이어서 3 개의 알라닌 (GGGGSGGGGSAAA; SEQ ID NO: 230)이다.

[0363] [0361] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질은 Fc 도메인에 연결된 2개의 변이체 ICOSL Fc 폴리펩타이드에 의해 형성된 다이머이다. 일부 특정 구체예에서, ICOSL-Fc 변이체 융합 폴리펩타이드의 동일하거나 실질

적으로 동일한 종들(3개 미만의 N-말단 또는 C-말단 아미노산 서열 차이가 허용됨)이 다이머화되어 호모다이머를 형성한다. 일부 구체예에서, 다이머는 그의 2 변이체 ICOSL Fc 폴리펩타이드가 동일한 호모다이머이다. 별법으로, 상이한 종들의 ICOSL-Fc 변이체 융합 폴리펩타이드가 다이머화되어 헤테로다이머를 형성할 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다이머는 그의 2 변이체 ICOSL Fc 폴리펩타이드가 상이한 헤테로다이머이다.

[0364] [0362] 일부 구체예에서, 섹션 II에서 설명된 바와 같이 레퍼런스 ICOSL 중 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드가, Fc 영역에 직접 또는 간접적으로 연결되어 있는, 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 C-말단은 Fc 영역의 N-말단에 결합된다. 일부 구체예에서, ICOSL-Fc 융합체의 변이체 ICOSL은 SEQ ID NO:545에 제시된 레퍼런스 IgV 도메인의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산 변형을 함유한다. 특수한 경우, 이러한 면역조절 단백질은 IgV 도메인, 예컨대 SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910에 제시된 IgV 도메인, 또는 SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성을 갖고 각 SEQ ID NO의 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 IgV 도메인을 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 본 발명에 설명된 아미노산 변형 중 어느 하나와 같이, CD28 또는 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 나타내는 IgSF 도메인 (예컨대 IgV 도메인)을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32의 넘버링을 참조로 위치(들) 52, 57, 또는 100에 대응하는, 레퍼런스 ICOSL 또는 특이적 결합 단편에서, 예컨대 치환과 같은 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 IgSF 도메인 (예컨대 IgV 도메인)을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L, N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T, 또는 Q100V로부터 선택된 치환을 갖는다. 이러한 변이체 분자의 예로는 전술한 임의의 것들을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/N57Y/Q100R (예컨대 SEQ ID NO: 565에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52D (예컨대 SEQ ID NO: 548에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다)를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/Q100R (예컨대 SEQ ID NO: 567에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52L/N57H/Q100R (예컨대 SEQ ID NO: 761에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52H/N57Y/Q100P (예컨대 SEQ ID NO: 570에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다).

[0365] [0363] 이러한 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질의 특정 구체예에서, Fc 폴리펩타이드는 본 발명에 설명된 것과 같은, 감소된 이펙터 기능을 나타내는 인간 IgG1 Fc 영역의 변이체이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 아미노산 변형 N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 또는 L234A/L235E/G237A을 함유하는 인간 IgG1으로서, 여기서 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 일부 구체예에서, 변이체 IgG1 Fc 영역은 아미노산 치환 C220S을 추가로 포함하되, 여기서 잔기들은 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 K447del을 추가로 포함하되, 여기서 잔기들은 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 일부 측면에서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 474, 476, 477, 478, 633 또는 637 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS: 474, 476, 477, 478, 633 또는 637 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 대응하는 각 SEQ ID NO의 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 함유한다. 변이체 ICOSL IgSF (예컨대 IgV) 폴리펩타이드와 Fc 간의 연결(linkage)은 본 발명에 설명된 바와 같은, 펩타이드 링커를 통해 이루어질 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 GGGGS ("4GS"; SEQ ID NO: 636), SEQ ID NO: 229 (2xGGGGS) 또는 SEQ ID NO: 228 (3xGGGGS)이다. 특정 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 C-말단은 Fc 영역의 N-말단에 연결되어, 그 성분 순서가 변이체 ICOSL-링커-Fc일 수 있다.

[0366] [0364] 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO:636에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 637에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 함유하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO:636에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 474에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO:636에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 477에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO:636에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 633에 제시된 Fc 폴리펩타이드를

포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다.

[0367] [0365] 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO: 229에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 637에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO: 229에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 474에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO: 229에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 477에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO: 565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO: 229에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 633에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다.

[0368] [0366] 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO: 228에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 637에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO: 228에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 474에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO: 228에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 477에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 변이체 ICOSL IgV 도메인, SEQ ID NO: 228에 제시된 링커 및 SEQ ID NO: 633에 제시된 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 변이체 ICOSL-링커-Fc와 같은 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질이 제공된다.

[0369] [0367] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 928에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO:928에 대해 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 갖는, 변이체 ICOSL IgSF Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL IgSF Fc 융합 단백질은 레퍼런스 (야생형) ICOSL-Fc 융합 단백질에 대한 결합에 비해 CD28 및 ICOS에 대해, 더 증가된 결합 친화성으로 결합한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL IgSF Fc 융합체는 야생형 인간 IgG1의 Fc와의 융합체에 비해 감소된 Fc 이펙터 기능을 나타낸다.

[0370] [0368] 일부 구체예에서, ICOSL의 vIgD 및 다른 IgSF 패밀리 멤버로부터의 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인 (예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인)을 비롯한 2 이상의 IgSF 도메인들이 Fc에 결합 또는 연결되어, 세포에서 발현 시, 일부 측면에서 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질 다이머를 생성하는 것인, 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질이 제공된다. 따라서, 멀티-도메인 면역조절 단백질 다이머도 제공된다.

[0371] [0369] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인은 Fc 영역의 N- 또는 C-말단에 직간접적으로, 독립적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인 중 적어도 하나와 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 직간접적으로 연결되고, 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인 중 하나와 변이체 ICOSL 중 하나 역시도 Fc 영역의 N- 또는 C-말단에 직간접적으로 연결된다. 일부 구체예에서, Fc 영역의 N- 또는 C-말단은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인에 연결되고, Fc 영역의 다른 N- 또는 C-말단은 다른 ICOSL 변이체 또는 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인 중 다른 하나에 연결된다. 일부 구체예에서, Fc에 대한 연결은 펩타이드 링커, 예컨대 전술한 바와 같은 펩타이드 링커를 통하여 이루어진다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL과 제2 IgSF 도메인 간의 연결은 펩타이드 링커, 예컨대 전술한 바와 같은 펩타이드 링커를 통하여 이루어진다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 및 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인 사이의 연결은 펩타이드 링커, 예컨대 전술한 바와 같은 펩타이드 링커를 통하여 이루어진다. 일부 구체예에서, ICOSL의 vIgD, 하나 이상의 부가적인 IgSF 도메인s, 및 Fc 도메인은 **도 16A 및 16B**에 도시된 다양한 임의 배열로 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, ICOSL-Fc 변이체 융합체는 시그널 펩타이드, 예컨대 SEQ ID NO: 59 또는 225에 제시된 아미노산 서열에 함유된 것과 같은 예시적인 시그널 펩타이드를 추가로 함유할 수 있다. 예시적인 배열은 실시예에 설명되어 있다.

[0372] [0370] 일부 구체예에서, 적층된 면역조절 단백질은 2개의 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드에 의해 형성된 다이머이다. 임의의 적층된 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자도 제공된다. 일부 구체예에서, 다이머형 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질은 세포에서 발현에 의해, 또는 일부 경우 후술하는 바와 같이, 적층 면역조절 Fc 영역 폴리펩타이드의 공동-발현에 의해 생성될 수 있다.

[0373] [0371] 일부 구체예에서, 다이머형 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질은 각 Fc 서브유닛에 대해 2가, 각 서브유

닛에 대해 1가, 또는 하나의 서브유닛에 대해 2가 및 또 다른 하나에 대해 4가이다.

[0374] [0372] 일부 구체예에서, 다이머형 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질은 호모다이머형 멀티-도메인 적층 Fc 단백질이다. 일부 구체예에서, 다이머형 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질은 제1 적층 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드 및 제2 적층 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드을 포함하되 여기서 제1 및 제2 폴리펩타이드는 동일한 것이다. 일부 구체예에서, 폴리펩타이드의 Fc 부분은 전술한 바와 같은 임의의 Fc일 수 있다.

[0375] [0373] 일부 구체예에서, 멀티-도메인 적층 분자는 변이체 ICOSL 및 제2 융합 IgSF 도메인을 함유하는 제1 Fc 융합 폴리펩타이드 및 변이체 ICOSL 및 제2 IgSF 도메인을 함유하는 제2 Fc 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구체예에서, 멀티-도메인 적층 분자는 변이체 ICOSL 및 제2 IgSF 도메인, 및 제3 IgSF 도메인을 함유하는 제1 Fc 융합 폴리펩타이드 및 변이체 ICOSL, 제2 IgSF 도메인, 및 제3 IgSF 도메인을 함유하는 제2 Fc 융합 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구체예에서, 제2 및/또는 제2 융합 폴리펩타이드의 Fc 부분은 전술한 임의의 Fc일 수 있다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 융합 폴리펩타이드의 Fc 부분 또는 영역은 동일하다.

[0376] [0374] 일부 구체예에서, 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 NKp30, 예컨대 야생형 또는 비변형 NKp30의 하나 이상 IgF 도메인, 예컨대 SEQ ID NO: 929에 제시된 IgV 도메인 또는 SEQ ID NO: 215에 제시된 ECD 또는 그의 결합 단편 또는 그의 결합 단편을 함유하는 ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층체인 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 SEQ ID NO: 215 또는 929에 제시된 야생형 또는 비변형 서열에서 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 변이체 NKp30의 하나 이상 IgSF 도메인을 함유하는 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 치환)은 L30V, A60V, S64P, S86G 중 하나 이상, 예컨대 그러한 아미노산 변형을 1, 2, 3 또는 4개 포함한다. 일부 측면에서, 멀티-도메인 적층 폴리펩타이드의 변이체 NKp30은 변이체 IgV 도메인, 예컨대 SEQ ID NOS: 504, 930, 931, 932 또는 933에 제시된 변이체 IgV 도메인, 또는 SEQ ID NOS:504, 930, 931, 932 또는 933 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖고 대응하는 각 SEQ ID NO의 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 IgV 도메인이거나 또는 이를 포함한다. 일부 측면에서, 멀티-도메인 적층 폴리펩타이드의 변이체 NKp30은 변이체 ECD 도메인, 예컨대 SEQ ID NOS: 215, 216, 217, 218 또는 219 중 어느 하나 에 제시된 변이체 ECD, SEQ ID NOS: 215, 216, 217, 218 또는 219 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖고 대응하는 각 SEQ ID NO의 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 ECD 도메인이거나 또는 이를 포함한다.

[0377] [0375] ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층의 이러한 임의의 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 표 1에 제시된 임의의 아미노산 변형을 포함하는 것과 같이 변이체 IgSF 도메인 (예컨대 IgV 또는 ECD)을 함유하는 섹션 II에 설명된 임의의 것을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 이러한 면역조절 단백질은 ECD 도메인, 예컨대 SEQ ID NOS: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908에 제시된 ECD 도메인, 또는 SEQ ID NOS: 109-142, 239, 280-325, 364-381, 387-424, 427-433, 435-470, 638-685, 905, 908 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 서열 동일성을 가지며, 대응하는 각 SEQ ID NO의 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 ECD 도메인을 함유하는, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함한다. 구체적으로, 이러한 면역조절 단백질은 IgV 도메인, 예컨대 SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910에 제시된 IgV 도메인, 또는 SEQ ID NOS: 197-199, 201-208, 210, 212, 240, 326-340, 382-386, 425-426, 434, 546-599, 686-857, 906-907, 909-910 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 서열 동일성을 가지며, 대응하는 각 SEQ ID NO의 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 IgV 도메인을 함유하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 본원에 설명된 바와 같이, CD28 또는 ICOS에 대해 증가된 결합 친화성을 나타내는 IgSF 도메인 (예컨대 IgV 도메인)을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스 ICOSL 또는 특이적 결합 단편에서 SEQ ID NO:32의 넘버링을 참조로 위치(들) 52, 57, 또는 100에 대응하는 위치에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 함유하는 IgSF 도메인 (예컨대 IgV 도메인)을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52L, N52K, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100P, Q100S, Q100T, 또는 Q100V로부터 선택된 치환을 갖는다. 이러한 변이체 분자의 예로는 전술한 것들을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 아미노산 변형 N52D (예컨대 SEQ ID NO:548에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다), N52H/Q100R (예컨대 SEQ ID NO:567에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다),

N52H/N57Y/Q100R (예컨대 SEQ ID NO:565에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다), 또는 N52L/N57H/Q100R (예컨대 SEQ ID NO:761에 제시된 IgV 도메인이거나 이를 포함한다)를 함유한다.

[0378] [0376] 일부 구체예에서, 제공된 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질, 예컨대 ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질은, Fc 폴리펩타이드에 융합된다. 특정 구체예에서, Fc 폴리펩타이드는 본원에 설명된 것과 같은, 감소된 이펙터 기능을 나타내는 인간 IgG1 Fc 영역의 변이체이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 아미노산 변형 N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 또는 L234A/L235E/G237A을 함유하는 인간 IgG1으로서, 여기서 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 일부 구체예에서, 변이체 IgG1 Fc 영역은 아미노산 치환 C220S를 더 포함하되, 여기서 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 K447del을 포함하되, 여기서 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것이다. 일부 측면에서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 474, 476, 477, 478, 633 또는 637에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS: 474, 476, 477, 478, 633 또는 637 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 대응하는 각 SEQ ID NO.의 아미노산 치환을 함유하는, 아미노산 서열을 함유한다.

[0379] [0377] 이러한 배열들이 도 16A-16B에 예시되어 있으며 이에 대해 본원에 설명되어 있다. 일부 구체예에서, 제공된 임의의 ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층 면역조절 폴리펩타이드들은 다음 구조를 갖는 폴리펩타이드의 2개 카피를 함유할 수 있다: 변이체 ICOSL IgSF (예컨대, SEQ ID NO: 548, 565, 567 또는 761에 제시된 IgV)- 링커 1- 변이체 NKp30 IgSF (예컨대, SEQ ID NO: 504에 제시된 IgV)- 링커 2- Fc. 일부 구체예에서, 제공된 임의의 ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층 면역조절 폴리펩타이드들은 다음 구조를 갖는 폴리펩타이드의 2개 카피를 함유할 수 있다: 변이체 ICOSL IgSF (예컨대, SEQ ID NO: 548, 565, 567 또는 761에 제시된 IgV)- 링커 1- 변이체 NKp30 IgSF (예컨대, SEQ ID NO:504에 제시된 IgV)- 링커 1- 변이체 NKp30 IgSF (예컨대, SEQ ID NO:504에 제시된 IgV)- 링커 2- Fc. 일부 구체예에서, 링커 1 및 링커 2는 본원에 설명된 바와 같은, 펩타이드 링커이다. 일부 구체예에서, 링커 1 및 링커 2는 동일하다. 일부 구체예에서, 링커 1 및 링커 2는 상이하다. 일부 구체예에서, 링커 1은 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228)이다. 일부 구체예에서, 링커 2는 GSGGGS (SEQ ID NO: 635)이다.

[0380] [0378] 예시적인 ICOSL-NKp30 멀티도메인 적층체들은 SEQ ID NOS: 912, 914, 916, 918, 920, 922, 924 또는 926에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 912, 914, 916, 918, 920, 922, 924 또는 926 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 갖는다.

[0381] [0379] 일부 구체예에서, 제공된 임의의 ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질들은 ICOS 및/또는 CD28에 결합하고 B7-H6에 결합한다. 일부 구체예에서, 제공된 ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질들은 ICOS 및/또는 CD28 (예컨대 T 세포)을 발현하는 면역 세포에 인접하여 종양 국소화할 수 있는 결합 분자를 제공한다. 일부 구체예에서, 이러한 ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질은 종양 미세환경에서 T 세포 상의 ICOS 및/또는 CD28 공동자극 수용체의 연루에 의한 면역 반응을 증가시키는데 이용될 수 있다. 일부 경우에서, 이러한 ICOSL-NKp30 멀티-도메인 적층 면역조절 단백질, 또는 이의 의약 조성물은 종양 또는 암을 치료하는데 이용가능하다.

[0382] [0380] 일부 구체예에서, 멀티-도메인 적층 분자는 2개의 상이한 Fc 융합 폴리펩타이드들, 예컨대 제1 및 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 헤테로다이머로서 여기서 이들 폴리펩타이드들 중 적어도 하나는 적어도 하나의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 Fc 융합 폴리펩타이드이고/이거나 적어도 하나는 제2 IgSF 도메인(예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인)을 함유하는 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, 제1 또는 제2 Fc 융합 폴리펩타이드는 제3 IgSF 도메인(예컨대 제3 변이체 IgSF 도메인)을 더 함유한다. 일부 구체예에서, 멀티도메인 적층 분자는 변이체 ICOSL를 함유하는 제1 Fc 융합 폴리펩타이드 및 제2 IgSF 도메인을 함유하는 제2 Fc 융합 폴리펩타이드를 함유하되, 여기서 일부 경우에서, 상기 제1 및 제2 Fc 융합 폴리펩타이드는 부가적으로 제3 IgSF 도메인을 함유한다. 일부 구체예에서, 멀티-도메인 적층 분자는 변이체 ICOSL, 제2 IgSF 도메인, 및 일부 경우에서, 제3 IgSF 도메인을 함유하는 제1 Fc 융합 폴리펩타이드 및 변이체 ICOSL 폴리펩타이드나 또는 부가적인 IgSF 도메인과 링크되지 않은 제2 Fc 융합 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 융합 폴리펩타이드의 Fc 부분 또는 영역은 동일하다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 융합 폴리펩타이드의 Fc 부분 또는 영역은 상이하다. 일부 구체예에서, 멀티-도메인 적층 분자는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및/또는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 부가적인 IgSF 도메인을 함유하는 제1 융합 Fc 폴리펩타이드를 함유하되, 여기서 제1 적층 Fc 융합 폴리펩타이드 중의 IgSF 도메인의 총 개수는 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상을 상회한다. 이러한 구체예의 일례에서, 제2 적층 Fc 융합 폴리펩타이드는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및/또는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 제2 IgSF 도메인을 함유하되, 여기서 제2 적층 Fc 융합 폴리펩타이

드 중의 IgSF 도메인의 총 개수는 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상을 상회한다. 이러한 구체예의 또 다른 예에서, 제2 Fc 융합 폴리펩타이드는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드나 또는 부가적인 IgSF 도메인에 링크되지 않는다.

[0383] [0381] 일부 구체예에서, 헤테로다이머 적층 분자는 제1 적층 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드 및 제2 적층 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드를 함유하되 여기서 상기 제1 및 제2 폴리펩타이드는 서로 다르다. 일부 구체예에서, 헤테로다이머 적층 분자는 Fc 영역 및 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및/또는 제2 IgSF 도메인 (예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인)를 함유하는 제1 Fc 폴리펩타이드 융합체 및 Fc 영역 및 다른 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 제2 IgSF 도메인을 함유하는 제2 Fc 폴리펩타이드 융합체를 함유한다. 일부 구체예에서, 헤테로다이머 적층 분자는 Fc 영역 및 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및/또는 제2 IgSF 도메인 (예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인)를 함유하는 제1 Fc 폴리펩타이드 융합체 및 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 제2 IgSF 도메인 (예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인) 양자 모두를 함유하되 제1 Fc 영역과 다른 배향 또는 배열로 함유하는 제2 Fc 폴리펩타이드 융합체를 함유한다. 일부 구체예에서, 제1 및/또는 제2 Fc 융합 폴리펩타이드는 제3 IgSF 도메인 (예컨대 제3 변이체 IgSF 도메인)도 함유한다.

[0384] [0382] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 적층된 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드 중 하나 또는 두 가지 모두의 Fc 도메인은, Fc 분자의 인터페이스가 헤테로다이머화를 용이화 및/또는 촉진하도록 변형되는 변형(예컨대 치환)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변형은 돌출부(손잡이: knob)의 제1 Fc 폴리펩타이드로의 도입 및 공동(구멍: hole) 의 제2 폴리펩타이드로의 도입을 포함함으로 해서 상기 돌출부가 공동 내에 위치가능하게 되어 제1 및 제2 Fc-함유 폴리펩타이드의 복합체 형성을 촉진시키는 것이다. 폴리펩타이드에서 돌출부 또는 공동을 생성하기위한 치환 및/또는 변형을 목표로하는 아미노산은 전형적으로 제2 폴리펩타이드의 인터페이스에서 하나 이상의 아미노산과 상호작용하거나 접촉하는 인터페이스 아미노산이다.

[0385] [0383] 일부 구체예에서, Fc 서열이 서열의 N- 말단 부분인 작제물에 대해 아미노산 서열이 Fc 서열 앞에 첨가된다. 일부 경우에, 아미노산 서열 HMSSVSAQ (SEQ ID NO:475)는 Fc 서열이 서열의 N-말단 부분인 작제물의 경우 Fc 서열 바로 앞에 첨가된다. 일부 구체예에서, 헤테로다이머 적층 분자는 Fc 영역(손잡이: knob) 및 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및/또는 제2 IgSF 도메인 (예컨대 제2 변이체 IgSF 도메인)를 함유하는 제1 Fc 폴리펩타이드 융합체 및 Fc 영역(구멍:hole) 및 제1 및 제2 Fc 폴리펩타이드 융합체의 Fc 영역 양자 모두 바로 앞에 첨가된 스터퍼(stuffer) 서열 HMSSVSAQ (SEQ ID NO:475)을 함유하는 제2 Fc 폴리펩타이드 융합체를 함유한다.

[0386] [0384] 일부 구체예에서, 돌출부(구멍) 아미노산을 함유하도록 변형된 제1 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드의 인터페이스로부터 돌출된 적어도 하나의 측쇄를 갖는 아미노산으로 고유 또는 오리지날 아미노산이 치환됨으로 해서 제2 폴리펩타이드의 인접 인터페이스내 의 상보적인 공동(구멍)에 위치가능하다. 가장 흔하게는, 치환 아미노산은 오리지날 아미노산 잔기보다 더 큰 측쇄 부피를 갖는 것이다. 통상의 기술자라면 돌출부 형성을 위한 이상적인 치환 아미노산을 동정하기 위한 아미노산 잔기의 특성을 결정 및/또는 평가하는 방법을 알 것이다. 일부 구체예에서, 돌출부 형성을 위한 치환 잔기는 자연발생적인 아미노산 잔기이며 예컨대 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 또는 트립토판 (W)을 들 수 있다. 일부 사례에서, 치환을 위해 동정된 오리지날 잔기는 예를 들어, 알라닌, 아스파라긴, 아스파트산, 글리신, 세린, 트레오닌, 또는 발린과 같이, 소형 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이다.

[0387] [0385] 일부 구체예에서, 공동(구멍)을 함유하도록 변형된 제2 폴리펩타이드는 그 제2 폴리펩타이드의 인터페이스로부터 리세스된 적어도 하나의 측쇄를 갖는 아미노산에 의해 고유 또는 오리지날 아미노산이 치환되어 제1 폴리펩타이드의 인터페이스로부터의 대응하는 돌출부를 수용할 수 있는 것이다. 가장 흔하게는, 이러한 치환 아미노산은 오리지날 아미노산 잔기보다 더 작은 측쇄 부피를 갖는 것이다. 통상의 기술자라면 공동 형성을 위한 이상적인 치환 잔기를 동정하기 위해 아미노산 잔기를 어떻게 결정 및/또는 평가하는지 알 것이다. 일반적으로, 공동 형성을 위한 치환 잔기는 자연발생적인 아미노산이고, 여기에는 예를 들어 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T) 및 발린 (V)이 포함된다. 일부 사례에서, 치환을 위해 동정된 오리지날 아미노산은 예를 들어, 티로신, 아르기닌, 페닐알라닌, 또는 트립토판과 같은 대형 측쇄를 갖는 아미노산이다.

[0388] [0386] 인간 IgG1의 CH3 인터페이스는, 예를 들어, 각 표면으로부터 1090A2 묻힌 4개의 역평행 β-가닥 상에 위치한 각 도메인 상에 16 개의 잔기를 포함한다 (예컨대, 참조: Deisenhofer 외 (1981) Biochemistry, 20:2361-2370; Miller 외, (1990) J Mol. Biol., 216, 965-973; Ridgway 외, (1996) Prot. Engin., 9: 617-621; 미국특허 No. 5,731,168). 돌출부 또는 공동을 생성하기 위한 CH3 도메인의 생성에 대해서는 예를 들어, 미국특허 No. 5,731,168; 국제특허출원 WO98/50431 및 WO 2005/063816; 및 Ridgway 외, (1996) Prot. Engin., 9: 617-621에 설명되어 있다. 일부 사례에서, 돌출부 또는 공동을 생성하기 위한 CH3 도메인의 변형은

2개의 중심 역평행 β-가닥 상에 위치한 잔기에 표적화된다. 그 목적은 생성된 돌출부가 파트너 CH3 도메인의 보상성 공동 (compensatory cavity)에 의해 수용되기보다는 주변 용매로 돌출됨으로써 수용될 수 있는 위험을 최소화하는 것이다.

[0389] [0387] 일부 구체예에서, 헤테로다이머 분자는 "손잡이 사슬(knobs 사슬)"의 CH3 도메인 내에 T366W 돌연변이를, 그리고 "구멍 사슬(hole 사슬)"의 CH3 도메인에는 T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 함유한다. 일부 경우에서, 예컨대 Y349C 돌연변이를 "손잡이" 또는 "구멍" 사슬 내로 도입하거나 또는 E356C 돌연변이또는 S354C 돌연변이를 또 다른 사슬의 CH3 도메인 내로 도입함으로써 이들 CH3 도메인들 간의 부가적인 사슬간 다이설파이드 다리 역시도 사용될 수 있다 (Merchant, A. M., 외, Nature Biotech. 16 (1998) 677-681). 일부 구체예에서, 헤테로다이머 분자는 두 개의 CH3 도메인 중 하나에 S354C, T366W 돌연변이를, 그리고 두 개의 CH3 도메인 중 다른 하나에 Y349C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 함유한다. 일부 구체예에서, 헤테로다이머 분자는 두 개의 CH3 도메인 중 하나에 E356C, T366W 돌연변이를, 그리고 두 개의 CH3 도메인 중 다른 하나에 Y349C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 헤테로다이머 분자는 두 개의 CH3 도메인 중 하나에 Y349C, T366W 돌연변이를, 그리고 두 개의 CH3 도메인 중 다른 하나에 E356C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 헤테로다이머 분자는 두 개의 CH3 도메인 중 하나에 Y349C, T366W 돌연변이를, 그리고 두 개의 CH3 도메인 중 다른 하나에 S354C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 포함한다. 그 밖의른 손잡이에 구멍 (knobs-in-holes) 기술이 예컨대 EP 1 870 459 A1에 설명되어 있다.

[0390] [0388] 일부 구체예에서, 헤테로다이머 분자의 Fc 영역들은 전술한 것과 같은 하나 이상의 다른 Fc 돌연변이를 부가적으로 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 헤테로다이머 분자는 이펙터 기능을 감소시키는 돌연변이를 갖는 Fc 영역을 함유한다.

[0391] [0389] 일부 구체예에서, CH3 돌출부(손잡이) 또는 공동(구멍)의 변형을 함유하는 Fc 변이체는 적층된 면역조절 폴리펩타이드의 어디에든, 그러나 일반적으로는 그의 N-또는 C-말단을 통해 제1 및/또는 제2 적층된 면역조절 폴리펩타이드의 N-또는 C-말단에 결합되어 예컨대 융합 폴리펩타이드를 형성할 수 있다. 이러한 연결은 직접적이거나 또는 링커를 경유한 간접적인 것일 수 있다. 일반적으로, 손잡이 및 구멍 분자는 CH3 돌출부 변형(들)을 함유하는 Fc 변이체에 연결된 제1 적층 면역조절 폴리펩타이드와 CH3 공동 변형(들)을 함유하는 Fc 변이체에 연결된 제2 적층 면역조절 폴리펩타이드의 공동-발현에 의해 생성된다.

[0392] [0390] 또한 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자도 제공된다. 일부 구체예에서, Fc 융합 단백질의 생성을 위해, 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자가 적절한 발현 벡터에 삽입된다. 생성된 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질은, Fc 모이어티들 사이에 형성된 사슬 간 다이설파이드 결합에 의해 Fc 도메인 사이에 조립이 일어나 2가 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질과 같은 다이머를 생성하는 발현으로 형질전환된 숙주 세포에서 발현될 수 있다.

[0393] [0391] 생성된 Fc 융합 단백질은 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼에 대한 친화성 크로마토그래피에 의해 용이하게 정제될 수 있다. 헤테로다이머의 생성을 위해, 추가 정제 단계가 필요할 수 있다. 예를 들어, 상이한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 2개의 핵산이 세포로 형질전환되는 경우, 헤테로다이머의 형성이 생화학적으로 달성되어야 하는데, 이는 Fc- 도메인을 보유하는 변이체 ICOSL 분자가 다이설파이드-연결된 호모다이머로도 발현되기 때문이다. 따라서, 사슬간 다이설파이드의 붕괴를 유리하게하는 조건 하에서 호모다이머를 감소시킬 수 있지만, 사슬내 다이설파이드에는 영향을 미치지 않는다. 일부 경우에서, 상이한 변이체-ICOSL Fc 모노머들을 등 몰량으로 혼합하여 산화시켜 호모-및 헤테로다이머의 혼합물을 형성한다. 이 혼합물의 성분은 크로마토그래피 기술에 의해 분리된다. 별법으로, 이러한 유형의 헤테로다이머의 형성은 하기 기술된 노브-인투-홀(knob-into-hole) 방법을 사용하여 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 Fc 융합 분자를 유전자 조작 및 발현시킴으로써 편향될 수 있다.

[0394] **B. 변이체 폴리펩타이드 및 면역조절 단백질의 컨쥬게이트 및 융합체**

[0395] [0392] 일부 구체예에서, IgSF 패밀리 (vIgD)의 Ig 도메인의 변이체를 포함하는 면역조절 단백질인 본원에서 제공된 변이체 폴리펩타이드는 이펙터 모이어티 예컨대 다른 단백질과 같은 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 융합되어, 컨쥬게이트("IgSF 컨쥬게이트")를 형성할 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 면역조절 단백질은, 표적화 물질 또는 모이어티, 예컨대 대상자에게 투여하는 경우처럼, 특정 환경 또는 세포로 vIgD를 표적화 또는 국소화시키기 위해, 항원과 같은 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 다른 결합 분자로 직접 또는 간접적으로 연결된 ICOSL의 vIgD를 함유하는 컨쥬게이트로서 제공된다. 일부 구체예에서, 표적화 물질, 예컨대 항체 또는 다른 결합 분자는 종양 항원에 결합함으로써, vIgD를 함유하는 변이체 ICOSL를 종양 미세환경에 국소

화시켜, 예컨대 종양 미세환경에 특이적인 종양 침윤 림프구(TIL)의 활성을 조절한다. 일부 구체예에서, 상기 결합은 공유적 또는 비공유적일 수 있고, 예컨대 바이오틴-스트렙트아비딘 비공유 상호작용을 통해 이루어질 수 있다. 일부 구체예에서, 컨쥬게이트는 직접 또는 링커를 통해 다른 단백질 또는 폴리펩타이드 모이어티에 연결된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 융합 단백질이다.

[0396] [0393] 일부 구체예에서 융합 단백질은 ICOSL-Fc 변이체 융합체이며, 여기서 상기 변이체 폴리펩타이드 중 임의의 둘 이상이 Fc에 부착될 수 있다.

[0397] [0394] 일부 구체예에서, 융합 단백질과 같은 IgSF 컨쥬게이트는 야생형 (전장 또는 절단) 또는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 ECD를 포함한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질과 같은 IgSF 컨쥬게이트는 IgV 도메인 또는 IgC (예를 들어, IgC2) 도메인 또는 도메인들, 또는 IgV 도메인의 특이적 결합 단편 또는 IgC의 특이적 결합 단편 (예를 들어, IgC2) 도메인 또는 도메인들을 포함한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질과 같은 IgSF 컨쥬게이트는 SEQ ID NO: 196 또는 545에 제시된 바와 같은 ICOSL의 IgV 도메인을 포함한다.

[0398] [0395] 일부 구체예에서, 상기 모이어티는 표적화 모이어티, 소분자 약물 (500 달톤 몰 질량 미만의 비-폴리펩타이드 약물), 독소, 세포증식 억제제, 세포독성 물질, 면역억제제, 진단 목적에 적합한 방사능 물질, 치료 목적의 방사능 금속 이온, 전구약물-활성화 효소, 생물학적 반감기를 증가시키는 물질, 또는 진단 물질 또는 검출 가능한 물질일 수 있다.

[0399] [0396] 일부 구체예에서 이펙터 모이어티는 치료제, 예컨대 세포독성, 세포증식억제 또는 그 밖에 어떤 치료적 이점을 제공하는 암 치료제이다. 일부 구체예에서, 이펙터 모이어티는 세포 표면 항원, 예컨대 종양 세포 표면의 항원을 표적화하는 물질과 같은 표적화 모이어티 또는 물질이다. 일부 구체예에서, 이펙터 모이어티는 검출 가능한 시그널을 직접 또는 간접적으로 생성할 수 있는 표지이다. 일부 구체예에서, 이펙터 모이어티는 독소이다. 일부 구체예에서, 이펙터 모이어티는 단백질, 펩타이드, 핵산, 소분자 또는 나노입자이다.

[0400] [0397] 일부 구체예에서, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 이펙터 모이어티들이 변이체 폴리펩타이드 또는 단백질에 컨쥬게이트, 연결 또는 융합되어 IgSF 컨쥬게이트를 형성한다. 일부 구체예에서, 이러한 이펙터 모이어티들은 공지기술 및 후술되는 다양한 분자생물학적 또는 화학적 컨쥬게이션 및 결합 방법을 이용함으로써 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커들 예컨대 펩타이드 링커들, 절단가능 링커들, 비-절단가능 링커들 또는 컨쥬게이션 반응에 도움이 되는 링커들을 이용하여 이펙터 모이어티들을 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질에 연결 또는 컨쥬게이트시킬 수 있다.

[0401] [0398] 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트는 다음 성분들: (단백질 또는 폴리펩타이드), $(L)_q$ 및 (이펙터 모이어티)$_m$을 포함하되 여기서, 상기 단백질 또는 폴리펩타이드는 설명된 바와 같은 하나 이상의 동족 카운터 구조 리간드와 결합할 수 있는 임의의 설명된 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질이고; L은 단백질 또는 폴리펩타이드를 모이어티에 연결하기 위한 링커; m은 적어도 1; q는 0 또는 그 이상이며; 결과적인 IgSF 컨쥬게이트는 하나 이상의 카운터 구조 리간드에 결합하는 것이다. 특정 구체예에서, m은 1 내지 4이고 q는 0 내지 8이다. 일부 구체예에서, 링커는 펩타이드이다. 일부 구체예에서, 이펙터 모이어티는 단백질 또는 폴리펩타이드이다.

[0402] [0399] 일부 구체예에서, 예를 들어 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 특정 세포에 표적화 전달하기 위해, 세포 표면 분자에 결합하는 표적화 물질과 컨쥬게이션된, 본 발명에서 제공되는 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 포함하는 IgSF 컨쥬게이트가 제공된다. 일부 구체예에서, 표적화 물질은 대상자 내 정상 세포/조직 및/또는 종양 세포/종양 상에 존재하는 분자를 위치 결정하고 이에 결합하는 능력을 갖는 분자(들)이다. 달리 설명해서, 표적화 물질을 포함하는 IgSF 컨쥬게이트는 종양 세포와 같은 세포 상에 존재하는, 리간드에 (직접 또는 간접적으로) 결합할 수 있다. 사용이 고려되는 본 발명의 표적화 물질에는 표적 세포 또는 분자의 성분에 결합할 수 있는항체, 폴리펩타이드, 펩타이드, 압타머, 기타 리간드, 또는 이들의 조합이 포함된다.

[0403] [0400] 일부 구체예에서, 표적화 물질은 대상자에게 투여된 후 종양 세포(들)에 결합하거나 종양 세포(들) 부근 (예를 들어, 종양 혈관계 또는 종양 미세 환경)에 결합 할 수 있다. 표적화 물질은 암세포 표면의 수용체 또는 리간드에 결합할 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 비암성 세포 또는 조직에 특이적인 표적화 물질이 선택된다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 예를 들어, 표적화 물질은 특정 세포 또는 조직에 보통 존재하는 분자에 특이적일 수 있다. 또한, 일부 구체예에서, 동일한 분자가 정상 세포 및 암 세포에 존재할 수 있다. 다양한 세포 성분 및 분자가 알려져 있다. 예를 들어, 만일 표적화 물질이 EGFR에 특이적일 경우, 결과적인 IgSF 컨쥬게이트는 EGFR을 발현하는 정상적인 피부 표피 세포뿐만 아니라, EGFR을 발현하는 발현하는 표적 암 세포도 표적할 수

있다. 그러므로, 일부 구체예에서, 본 발명의 IgSF 컨쥬게이트는 2 개의 별도 메카니즘(표적화 암세포 및 비-암세포)에 의해 작동가능하다.

[0404] [0401] 본 발명의 다양한 측면에서, 본 발명의 IgSF 컨쥬게이트는 세포 성분, 예컨대 종양 항원, 세균 항원, 바이러스 항원, 미코플라즈마 항원, 진균 항원, 프리온 항원, 기생충으로부터의 항원에 결합/표적화할 수 있는 표적화 물질을 포함한다. 일부 측면에서, 세포 성분, 항원 또는 분자는 각각 표적화 물질에 대한 소망되는 표적을 의미하는 것으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 다양한 구체예에서, 표적화 물질은 비제한적인 예로서 하기에 예시된 성분들, 즉: 성장 인자 수용체 (EGFR, ErbB-1, HER1), ErbB-2 (HER2/neu), ErbB-3/HER3, ErbB-4/HER4, EGFR 리간드 패밀리; 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR) 패밀리, IGF-결합 단백질 (IGFBPs), IGFR 리간드 패밀리; 혈소판 유도된 성장 인자 수용체 (PDGFR) 패밀리, PDGFR 리간드 패밀리; 섬유아세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 패밀리, FGFR 리간드 패밀리, 혈관내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 패밀리, VEGF 패밀리; HGF 수용체 패밀리; TRK 수용체 패밀리; 에프린 (EPH) 수용체 패밀리; AXL 수용체 패밀리; 백혈구 티로신 키나아제 (LTK) 수용체 패밀리; TIE 수용체 패밀리, 안지오포이에틴 1,2; 수용체 티로신 키나아제-유사 오펀 수용체 (ROR) 수용체 패밀리, 예컨대 ROR1; CD171 (L1CAM); B7-H6 (NCR3LG1); PD-L1, 종양 글리코실화 항원, 예컨대 sTn 또는 Tn, 예컨대 MUC1의 sTn Ag; LHR (LHCGR); 포스파티딜세린, 디스코이딘 도메인 수용체 (DDR) 패밀리; RET 수용체 패밀리; KLG 수용체 패밀리; RYK 수용체 패밀리; MuSK 수용체 패밀리; 트랜스포닝 성장 인자-α (TGF-α) 수용체, TGF-β; 사이토카인 수용체, 클래스 I (헤마토포이에틴 패밀리) 및 Class II (인터페론/IL-10 패밀리) 수용체, 종양괴사인자 (TNF) 수용체 수퍼패밀리 (TNFRSF), 사멸 수용체 패밀리; 고환암 (CT) 항원, 계통-특이 항원, 분화 항원, 알파-액티닌-4, ARTC1, 브레이크포인 클러스터 영역-아벨손 (Bcr-abl) 융합 산물, B-RAF, 카스파제-5 (CASP-5), 카스파제-8 (CASP-8), β-카테닌 (CTNNB1), 세포 분열주기 27 (CDC27), 사이클린-의존성 키나아제4 (CDK4), CDKN2A, COA-I, dek-can 융합 단백질, EFTUD-2, 연장 인자 2 (ELF2), Ets 변이체 유전자 6/급성 골수성 백혈병 1 유전자 ETS (ETC6-AML1) 융합 단백질, 피브로넥틴(FN), 예컨대 피브로넥틴의 엑스트라도메인 A (EDA), GPNMB, 저밀도 지질수용체/GDP-L 푸코스: β-D갈락토스 2-α-L푸코실트랜스퍼라제 (LDLR/FUT) 융합 단백질, HLA-A2. HLA-A2 유전자 내 α2-도메인의 α-헬릭스의 잔기 170에서의 아르기닌에서 이소류신으로의 교환 (HLA-A*201-R170I), HLA-A1 1, 열충격 단백질 70-2 돌연변이된 (HSP70-2M), K1AA0205, MART2, 유비퀴터스 돌연변이 흑색종 1, 2, 3 (MUM-I, 2, 3), 전립선 산 포스파타제(PAP), 네오-PAP, 미오신 클래스 I, NFYC, OGT, OS-9, pml-RAR알파 융합 단백질, PRDX5, PTPRK, K-ras (KRAS2), N-ras (NRAS), HRAS, RBAF600, SIRT2, SNRPD1, SYT-SSX1 또는-SSX2 융합 단백질, 트리오세포스페이트 이소머라제, BAGE, BAGK-1, BAGE-2,3,4,5, GAGE-1,2,3,4,5,6,7,8, GnT-V (이상 N-아세틸 글루코사미닐 트랜스퍼라제 V, MGAT5), HERV-K-MEL, KK-LC, KM-HN-I, LAGE, LAGE-I, 흑색종 상의 CTL-인식된 항원 (CAMEL), MAGE-A1 (MAGE-I), MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-AI l, MAGE-A12, MAGE-3, MAGE-B1, MAGE-B2, MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-C1, MAGE-C2, 뮤신 1 (MUC1), MART-1/Melan-A (MLANA), gp100, gp100/Pmel17 (SILV), 티로시나제 (TYR), TRP-I, HAGE, NA-88, NY-ESO-I, NY-ESO-1/LAGE-2, SAGE, Sp17, SSX-1,2,3,4, TRP2-INT2, 배아 암종 항원 (CEA), 칼리크레인 4, 포유글로빈-A(mammaglobin-A), OA1, 전립선 특이 항원 (PSA), TRP-1/gp75, TRP-2, 아디포필린, 흑색종 2에 부재하는 인터페론 유도성 단백질 (AIM-2), BING-4, CPSF, 사이클린 D1, 상피 세포 부착 분자 (Ep-CAM), EphA3, 섬유아세포 성장 인자-5 (FGF-5), 당단백질 250 (gp250), EGFR (ERBB1), HER-2/neu (ERBB2), 인터류킨 13 수용체 α2 사슬 (IL13Rα2), IL-6 수용체, 장내 카르복실 에스테라제 (iCE), 알파-피토 (feto) 단백질 (AFP), M-CSF, mdm-2, MUC1, p53 (TP53), PBF, PRAME, PSMA, RAGE-I, RNF43, RU2AS, SOX10, STEAP1, 서바이빈 (BIRC5), 인간 텔로머라제 역전사효소(hTERT), 텔로머라제, 윌름 종양 유전자(WT1), SYCP1, BRDT, SPANX, XAGE, ADAM2, PAGE-5, LIP1, CTAGE-I, CSAGE, MMA1, CAGE, BORIS, HOM-TES-85, AF15q14, HCA661, LDHC, MORC, SGY-I, SPO1 1, TPX1, NY-SAR-35, FTHL17, NXF2, TDRD1, TEX15, FATE, TPTE, 면역글로불린 이디오타입, Bence-Jones 단백질, 에스트로겐 수용체 (ER), 안드로겐 수용체 (AR), CD40, CD30, CD20, CD19, CD33, 암 항원 72-4 (CA 72-4), 암 항원 15-3 (CA 15-3), 암 항원 27-29 (CA 27-29), 암 항원 125 (CA 125), 암 항원 19-9 (CA 19-9), β-인간 융모성 고나도트로핀, β-2 마이크로글로불린, 편평세포 암종항원, 뉴런-특이적 에놀라제, 열충격 단백질 gp96, GM2, 사르그라모스팀(sargramostim), CTLA-4, 707 알라닌 프롤린 (707-AP), T 세포 4에 의해 인식된 선암종 항원 (ART-4), 암배아 항원 펩타이드-1 (CAP-I), 칼슘-활성화된 클로라이드 채널-2 (CLCA2), 사이클로필린 B (Cyp-B), 인간 인장 고리 종양(signet ring tumor)-2 (HST-2), 인간 유두종 바이러스 (HPV) 단백질 (HPV-E6, HPV-E7, 메이저 또는 마이너 캡시드 항원, 기타), 엡스타인-바 바이러스 (EBV) 단백질 (EBV 잠재 막 단백질-LMP1, LMP2; 기타), B형 또는 C형 간염 바이러스 단백질, 및 HIV 단백질에 특이적이거나 또는 이들 성분들과 결합한다.

[0405] [0402] 일부 구체예에서, 표적화 물질은 비제한적인 예로서, 다음 성분, 즉, HER1/EGFR, HER2/ERBB2, CD20,

CD25 (IL-2Rα 수용체), CD33, CD52, CD133, CD206, CEA, CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5, CEACAM6, 암 항원 125 (CA125), 알파-태아단백질 (AFP), 루이스 Y, 태그72, 카프린-1, 메소텔린, PDGF 수용체 (PDGFR; 예컨대 PDGF-Rα), PD-1, PD-L1, CTLA-4, IL-2 수용체, 혈관내피 성장인자 (VEGF), CD30, EpCAM, EphA2, 글리피칸-3, gpA33, 뮤신, CAIX, PSMA, 폴레이트-결합 단백질, 강글리오사이드 (예컨대 GD2, GD3, GM1 및 GM2), VEGF 수용체 (VEGFR),VEGFR2, VEGF-A, 인테그린 αVβ3, 인테그린 α5β1, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, 테나신, AFP, BCR 복합체, CD3, CD18, CD44, CTLA-4, gp72, HLA-DR 10 β, HLA-DR 항원, IgE, MUC-1, nuC242, PEM 항원, 메탈로프로테이나제, 에프린 수용체, 에프린 리간드, HGF 수용체, CXCR4, CXCR4, 봄베신 수용체, SK-1항원, Bcr-abl, RET, MET, TRKB, TIE2, ALK, ROS, EML4-ALK, ROS1, BRAFV600E, SRC, c-KIT, mTOR, TSC1, TSC2, BTK, KIT, BRCA, CDK 4/6, JAK1, JAK2, BRAF, FLT-3, MEK1, MEK2, SMO 또는 B7-H6 (NCR3LG1)에 특이적이거나 또는 이들 성분에 결합한다.

[0406] [0403] 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트는 그의 표적화 물질을 통해, 종양 세포, 종양 혈관계 또는 종양 미세환경의 세포 성분과 결합함으로써, 면역반응의 조절(예컨대 (예컨대, 공동-자극 분자의 활성화 또는 면역 세포 활성화 네거티브 조절 분자의 억제에 의함), 생존 시그널 (예컨대, 성장 인자 또는 사이토카인 또는 호르몬 수용체 길항제)의 억제, 사멸 시그널 및/또는 예컨대 항체 의존성 세포성 세포독성을 통한 면역-매개된 세포독성의 활성화를 통해 표적화된 세포의 살해를 촉진한다. 이러한 IgSF 컨쥬게이트는 IgSF 컨쥬게이트의 수용체-매개 엔도시토시스 를 통해 종양 표적에 컨쥬게이트된 이펙터 모이어티의 전달을 용이하게하는 것과 같이 종양 세포를 예방, 감소 또는 제거하기 위한 몇 가지 메카니즘을 통해 기능하거나; 또는 이러한 컨쥬게이트는 면역 세포 (예를 들어, NK 세포, 단핵 세포/대식세포, 수지상 세포, T 세포, B 세포)를 모집하고, 결합시키고, 및/또는 활성화시킬 수 있다. 또한, 어떤 경우에는 상기 경로 중 하나 이상이 본 발명의 하나 이상의 IgSF 컨쥬게이트의 투여시 작용할 수 있다.

[0407] [0404] 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트는, 그의 표적화 물질을 통해, 종양 세포, 종양 혈관계 또는 종양 미세환경의 세포 성분에 결합하는 등 국소화함으로써, 종양 근방에서 면역반응의 세포들을 조절한다. 일부 구체예에서, 표적화 물질은 종양 표적에 대한 컨쥬게이트된 IgSF (예컨대 vIgD)의 전달을 용이화시켜, 그의 동족 결합 파트너와 상호작용하여 동족 결합 파트너를 산생하는 면역 세포 (예를 들어, NK 세포, 단핵구/대식세포, 수지상 세포, T 세포)의 시그널링을 변경시킨다. 일부 구체예에서, 국소화된 전달은 공동자극 수용체를 작용화 또는 자극한다.

[0408] [0405] 일부 구체예에서, 표적화 물질은 면역글로불린이다. 본 발명에서, 용어 "면역글로불린"은 고유 또는 인공의 일가 또는 다가 항체를 포함하며, 이의 비제한적인 예로는 폴리클로날, 모노클로날, 다중특이, 인간, 인간화 또는 키메라 항체, 단일 사슬 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생성된 단편, 단일 사슬 Fv (scFv); 항-이디오타입 (항-Id) 항체, (예컨대, 본 발명 항체에 대한 항-Id 항체를 포함한다), 및 전술한 임의의 것의 에피토프-결합 단편을 들 수 있다. 본 명세서에서 "항체"라 함은 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 예컨대, 항원에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 가리킨다. 본 발명의 면역글로불린 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 종류(예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, 및 IgY), 클래스 (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2) 또는 서브클래스일 수 있다.

[0409] [0406] 일부 구체예에서, 그의 항체 표적화 모이어티를 통한 IgSF 컨쥬게이트는 종양 세포, 종양 혈관계 또는 종양 미세환경의 세포 성분과 결합함으로써, 면역반응의 조절(예컨대 (예컨대, 공동-자극 분자의 활성화 또는 면역 세포 활성화 네거티브 조절 분자의 억제에 의함), 생존 시그널 (예컨대, 성장 인자 또는 사이토카인 또는 호르몬 수용체 길항제)의 억제, 사멸 시그널 및/또는 예컨대 항체 의존성 세포성 세포독성을 통한 면역-매개된 세포독성의 활성화를 통해 표적화된 세포의 세포자멸사를 촉진한다. 이러한 IgSF 컨쥬게이트는 예컨대 IgSF 컨쥬게이트의 수용체-매개 엔도시토시스를 통해 종양 표적에 컨쥬게이트된 이펙터 모이어티의 전달을 용이하게하는 것과 같이 종양 세포를 예방, 감소 또는 제거하기 위한 몇 가지 메카니즘을 통해 기능하거나; 또는 이러한 컨쥬게이트는 면역 세포 (예를 들어, NK 세포, 단핵 세포/대식세포, 수지상 세포, T 세포, B 세포)를 모집하고, 결합시키고, 및/또는 활성화시킬 수 있다.

[0410] [0407] 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트는, 그의 항체 표적화 모이어티를 통해, 종양 세포, 종양 혈관계 또는 종양 미세환경의 세포 성분에 결합함으로서 면역 반응을 조절할 것이다(예컨대, 공동-자극 분자의 활성화 또는 면역 세포 활성화의 네거티브 조절 분자의 억제에 의함). 일부 구체예에서, 이러한 컨쥬게이트는 면역 세포 (예컨대 NK 세포, 단핵구/대식세포, 수지상 세포, T 세포, B 세포)를 인식, 결합 및/또는 조절(예컨대 억제 또는 활성화)할 수 있다.

[0411] [0408] 본 발명의 항체 표적화 모이어티들은 비제한적인 예로서 Fab, Fab' 및 F(ab')2, Fd, 단일-사슬 Fvs (scFv), 단일-사슬 항체, 다이설파이드-연결된 Fvs (sdFv) 및 VL 또는 VH 도메인을 포함하는 단편을 포함한다. 단일-사슬 항체를 비롯한 항원-결합 항체 단편은, 가변 영역(들)을 단독으로 또는 다음의 것들 전체 또는 일부와의 조합으로서 포함할 수 있다: 힌지 영역, CH1, CH2, 및 CH3 도메인. 또한 본 발명에는 힌지 영역, CH1, CH2, 및 CH3 도메인과 가변 영역(들)과의 임의의 조합 역시도 포함하는 항원-결합 단편도 포함된다. 또한 본 발명에는 Fc 단편, 항원-Fc 융합 단백질, 및 Fc-표적화 모이어티 컨쥬게이트 또는 융합 산물 (Fc-펩타이드, Fc-압타머)도 제공된다. 본 발명의 항체 표적화 모이어티들은 조류 및 포유동물을 비롯한 임의의 동물로부터 기원할 수 있다. 일 측면에서, 항체 표적화 모이어티들은 인간, 쥐(예컨대, 마우스 및 래트), 당나귀, 양, 토끼, 염소, 기니피그, 낙타, 말 또는 닭의 것일 수 있다. 또한 이러한 항체들은 동물 항체의 인간화 버젼일 수 있다. 본 발명의 항체 표적화 모이어티들은 단일특이, 이중특이, 삼중특히 또는 그 보다 더 많은 멀티특이적일 수 있다.

[0412] [0409] 다양한 구체예에서, 항체/표적화 모이어티는 Fc (항체 내)와 Fc 수용체 (면역 세포 상) 간의 상호작용을 통해 그리고 본 발명에서 제공된 면역조절 단백질 또는 컨쥬게이트된 변이체 폴리펩타이드를 통해 면역 세포 (예컨대 NK 세포, 단핵구/대식세포, 수지상 세포)를 모집, 결합 및/또는 활성화시킨다. 일부 구체예에서, 항체/표적화 모이어티는 종양 물질을 인식 또는 결합하여 본 발명에 제공된 컨쥬게이트된 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 종양 세포에 국소화하여 종양 근방의 면역 세포를 조절하는 것을 용이하게 한다.

[0413] [0410] IgSF 컨쥬게이트에 통합될 수 있는 항체들의 비제한적인 예로는 세툭시맙 (IMC-C225; Erbitux®), 트라스투주맙(Herceptin®), 리툭시맙(Rituxan®; MabThera®), 베바시주맙(Avastin®), 알렘투주맙(Campath®; Campath-1H®; Mabcampath®), 페르투주맙(Perjeta®), 파니투무맙(ABX-EGF; Vectibix®), 라니비주맙(Lucentis®), 이브리투모맙, 이브리투모맙 티욱세탄, (Zevalin ®), 토시투모맙, 요오드 I 131 토시투모맙(BEXXAR®), 카투막소맙(Removab®), 디누툭시맙(Unituxin™), 겜투주맙, 겜투주맙 오조가미신(Mylotarg®), 아바타셉트(CTLA-4-Ig; Orencia®), 벨라타셉트(L104EA29YIg; LEA29Y; LEA), 이필리무맙(MDX-010; MDX-101), 트레멜리무맙 (티실리무맙; CP-675,206), PRS-010, PRS-050, 아플리베르셉트(VEGF Trap, AVE005), 벨로식시맙(M200), F200, MORAb-009, SS1P (CAT-5001), 시주투무맙 (IMC-A12), 마투주맙(EMD72000), 니모투주맙 (h-R3), 잘루투무맙(HuMax-EGFR), 네시투무맙 IMC-11F8, mAb806/ch806, Sym004, mAb-425, 파노렉스로 이루어진 군으로부터 선택되는 (17-1A) (쥐의 모노클로날 항체); 파노렉스 로 이루어진 군으로부터 선택되는 (17-1A) (키메라 쥐 모노클로날 항체); IDEC-Y2B8 (쥐의, 항-CD20 MAb) ; BEC2 (항-이디오타입 MAb, GD 에피토프를 모방) (BCG와 함께); 올라라투맙(Lartruvo™); 온콜림(Lym-1 모노클로날 항체); SMART MI95 Ab, 인간화 13' I LYM-I (Oncolym), 오바렉스 (B43.13, 항-이디오타입 마우스 MAb); 라무시루맙(Cyramza®); MDX-210 (인간화 항-HER-2 이중특이 항체); 선암종 상의 EGP40 (17-1A) 전이암(pancarcinoma) 항원에 결합하는 3622W94 MAb; 항-VEGF, 제나팍스(SMART 항-Tac (IL-2 수용체); SMART MI95 Ab, 인간화 Ab, 인간화됨); MDX-210 (인간화 항-HER-2 이중특이 항체); MDX-447 (인간화 항-EGF 수용체 이중특이 항체); NovoMAb-G2 (전이암 특이 Ab); TNT (히스톤 항원에 대한 키메라 MAb); TNT (히스톤 항원에 대한 키메라 MAb); 글리오맙-H (모노클론 s-인간화 Abs); GNI-250 Mab; EMD-72000 (키메라-EGF 길항제); LymphoCide (인간화 LL2 항체); 및 MDX-260 이중특이, 표적 GD-2, ANA Ab, SMART ID10 Ab, SMART ABL 364 Ab 또는 ImmuRAIT-CEA를 들 수 있다. 전술한 목록에 의해 설명되는 바와 같이, 특정 표적 에피토프에 대한 항체를 만드는 것이 통상적이다.

[0414] [0411] 일부 구체예에서, 융합 분자를 비롯하여 제공된 컨쥬게이트의 항체 또는 항원-결합 단편은 세툭시맙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙, 트라스투주맙, 아도-트라스투주맙, 엠타신, 토시투모맙(Bexxar®), 리툭시맙(리툭산, 맙테라), 이브리투모맙 티욱세탄(제발린), 다클리주맙(제나팍스), 겜투주맙(마일로타르그), 알렘투주맙, CEA-스캔 Fab 단편, OC125 모노클로날 항체, ab75705, B72.3, 베바시주맙(Avastin®), 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보자티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 디누툭시맙(Unituxin™), 엘로티닙, 에베롤리무스, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 올라파립, 올라라투맙(Lartruvo™), 팔보시클립, 파조파닙, 페르투주맙(Perjeta®), 라무시루맙(Cyramza®), 레고라페닙, 룩소리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 비스모데깁, 바실릭시맙, 이필리무맙, 니보루맙, 펨브롤리주맙, MPDL3280A, 피딜리주맙(CT-011), AMP-224, MSB001078C, 또는 MEDI4736, BMS-935559, LY3300054, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 두르발루맙으로부터 선택되거나 또는 이의 항원 단편이다.

[0415] [0412] 일부 구체예에서, PD-L1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 IgSF 컨쥬게이트에 통합될 수 있다. IgSF 컨쥬게이트에 통합될 수 있는 PD-L1 항체의 예로는 BMS-936559, 12A4, LY3300054, 아테졸리주맙(Tecentriq®), 아벨루맙(Bavencio®), 듀르발루맙(Imfinzi®)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 참조: 예컨대,

WO2007/005874, WO2017/034916, WO2010/077634, WO2013/079174, WO2011/066389, 이들 참고문헌은 그 내용 전체가 본 발명에 참조병합되었다. 일부 구체예에서, vIgD는 항-PD-L1 항체의 경쇄 및/또는 중쇄의 N- 또는 C-말단에 직접 또는 간접적으로 링크된다. 일부 구체예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, LY3300054, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 듀르발루맙이다. 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙의 예시적인 경쇄 및 중쇄는 각각 SEQ ID NO: 866 및 867에 제시되어 있다. 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙를 포함하는 예시적인 IgSF 컨쥬게이트가 SEQ ID NOs: 868-895에 제시되어 있다.

[0416] [0413] 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, 항체 표적화 모이어티는 전장 항체, 또는 Fc 도메인을 함유하는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 구체예에서, 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 항체의 Fc 부분의 N-말단에 대한 컨쥬게이션에 의한 것과 같이, 항체 표적화 모이어티의 Fc 부분에 대해 컨쥬게이트된다.

[0417] [0414] 일부 구체예에서, vIgD는 항체의 경쇄 및/또는 중쇄의 N-또는 C-말단에 직접 또는 간접적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 연결은 펩타이드 링커를 경유하여, 예컨대 전술한 임의 방법에 의해 수행가능하다. 일부 구체예에서, 링커는 클로닝에 의해 및/또는 제한효소 부위에 의해 도입된 아미노산을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 제한효소 부위에 의해 도입된 어느 한쪽 말단에서 부가적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 링커는 제한효소 부위 AFEI를 사용함으로써 도입되는 바와 같은 SA(1-문자 아미노산 코드로)와 같은 부가적인 아미노산을 포함할 수 있다. 도 10A-10C는 예시적인 배열을 나타낸다. 일부 구체예에서, 항체 컨쥬게이트는 세포 내 항체의 중쇄 및 경쇄의 공동-발현에 의해 생산될 수 있다.

[0418] [0415] 본 발명의 일 측면에서, 표적화 물질은 압타머 분자이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 압타머는 표적화 물질로서 기능하는 핵산을 포함한다. 다양한 구체예에서 본 발명의 IgSF 컨쥬게이트는 종양 세포, 종양 혈관계, 및/또는 종양 미세환경 상의 분자에 특이적인 압타머를 포함한다. 일부 구체예에서, 압타머 자체는 표적화 모듈(서열)에 더해, 생물학적 활성 서열을 포함할 수 있고, 여기서 상기 생물학적 활성 서열은 표적 세포에 면역 반응을 유도할 수 있다. 달리 설명하면, 이러한 압타머 분자는 이중 용도 물질이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 IgSF 컨쥬게이트는 항체에 대한 압타머의 컨쥬게이트를 포함하며 여기서 상기 압타머 및 항체는 종양 세포, 종양 혈관계, 종양 미세환경 상의 분리된 분자, 및/또는 면역 세포에 대한 결합에 특이적이다

[0419] [0416] 용어 "압타머"는 특정 분자에 대한 특이적 결합 특성에 기초하여 선택된 DNA, RNA 또는 펩타이드를 포함한다. 예를 들어, 압타머(들)은 본 발명에 설명된 바와 같이, 종양 세포, 종양 혈관계, 종양 미세환경, 및/또는 면역 세포 내 특정 유전자 또는 유전자 산물의 결합에 대해 선택될 수 있고, 여기서 이러한 선택은 공지기술의 방법 및 통상의 기술자에게 잘 알려진 방법에 의해 수행된다.

[0420] [0417] 본 발명의 일부 측면에서 표적화 물질은 펩타이드이다. 예를 들어, 본 발명에 제공된 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 암 또는 종양 세포의 성분과 결합가능한 펩타이드에 컨쥬게이트될 수 있다. 따라서, 본 발명의 이러한 IgSF 컨쥬게이트는 종양 세포, 종양 혈관계의 세포 성분, 및/또는 종양 미세환경의 성분에 결합하는 펩타이드 표적화 물질을 포함한다. 일부 구체예에서, 표적화 물질 펩타이드는 인테그린의 길항제 또는 작용제일 수 있다. 알파 및 베타 서브유닛을 포함하는 인테그린에는 통상의 기술자에게 잘 알려진 수 많은 종류가 있다.

[0421] [0418] 일 구체예에서, 표적화 물질은 Vvβ3이다. 인테그린 Vvβ3은 다양한 세포에서 발현되며 파골 세포와 뼈 매트릭스의 접착, 혈관 평활근 세포의 이동 및 혈관 신생을 비롯하여 생물학적으로 관련된 여러 과정을 중재하는 것으로 나타났다. 인테그린을 위한 적절한 표적화 분자로는 RGD 펩타이드 또는 펩타이드 모방체(peptidomimetics) 및 비-RGD 펩타이드 또는 펩타이드 모방체 (예컨대 미국특허 Nos. 5,767,071 및 5,780,426 참조), 그 밖의 인테그린 예컨대 V4.βi (VLA-4), V4-P7 (예컨대, 미국특허 No. 6,365,619; Chang et al, Bioorganic & Medicinal Chem Lett, 12:159-163 (2002); Lin et al., Bioorganic & Medicinal Chem Lett, 12:133-136 (2002) 참조), 등을 들 수 있다.

[0422] [0419] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질과 치료제를 포함하는 IgSF 컨쥬게이트가 제공된다. 일부 구체예에서, 치료제의 예로는, 다우노마이신, 독소루비신, 메토트렉세이트, 및 빈데신을 들 수 있다 (Rowland 외, Cancer Immunol. Immunother. 21:183-187, 1986). 일부 구체예에서, 치료제는 세포내 활성을 갖는다. 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트는 내면화되고 치료제는 세포의 단백질 합성을 차단하여, 세포 사멸을 유도하는 세포독소이다. 일부 구체예에서, 치료제는 리보좀-불활성화 활성을 갖는 폴리펩타이드 포함 세포독소, 예를 들어, 젤로닌, 부가닌, 사포린, 리신, 리신 A 사슬, 브리오딘, 디프테리아 독소, 레스트리노신, 슈도모나스 내독소 A 및 그의 변이체이다. 치료제가 리보좀-불활성화 활성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 세포독소인 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트는 그 단백질이 세포에 세포독성적이기 위해서 표적 세포

에 대한 결합시 내면화되어야 한다.

[0423] [0420] 일부 구체예에서, 독소와 컨쥬게이트된, 본 발명에 따른 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 포함하는 IgSF 컨쥬게이트가 제공된다. 일부 구체예에서, 독소는 예컨대 디프테리아 독소와 같은 세균성 독소, 리신과 같은 식물성 독소, 소분자 독소 예컨대 젤다나마이신(Mandler 외, J.Nat. Cancer Inst. 92(19):1573-1581 (2000); Mandler 외, Bioorganic & Med. Chem. Letters 10:1025-1028 (2000); Mandler 외, Bioconjugate Chem. 13:786-791 (2002)), 메이탄시노이드 (EP 1391213; Liu 외, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623 (1996)), 및 칼리케아마이신 (Lode 외, Cancer Res. 58:2928 (1998); Hinman 외, Cancer Res. 53:3336-3342 (1993))이다. 독소는 튜불린 결합, DNA 결합 또는 토포이소머라제 억제를 비롯한 메카니즘에 의해 그의 세포독성 및 세포증식 억제 효과를 발휘한다.

[0424] [0421] 일부 구체예에서, 검출가능한 시그널을 직접 또는 간접적으로 생성할 수 있는 표지와 컨쥬게이션된, 본 발명에서 제공된 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 포함하는 IgSF 컨쥬게이트가 제공된다. 이들 IgSF 컨쥬게이트는 예컨대 생체내에서 암을 검출하는 것과 같은 연고 또는 진단 용도로 사용될 수 있다. 표지는 좋기로는 검출가능한 시그널을 직접 또는 간접적으로 생성할 수 있는 것이 바람직하다. 예를 들어, 표지는 3H, 14C, 32P, 35S, 123I, 125I, 131I과 같은 방사능-불투과형 또는 방사능동위원소; 형광(플루오로포어) 또는 화학발광(크로모포어) 화합물, 예컨대 플루오레신 이소티오시아네이트, 로다민 또는 루시페린; 알칼린 포스파타제, β-갈락토시다제 또는 호스래디쉬 퍼옥사이드와 같은 효소; 조영제; 또는 금속 이온일 수 있다. 일부 구체예에서, 표지는 신티그래프 연구를 위한 방사능 원자, 예컨대 99Tc 또는 123I, 또는 핵자기공명(NMR) 영상화(자기공명영상화, MRI라고도 알려짐)를 위한 스핀 표지, 예컨대 지르코늄-89, 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철일 수 있다. 지르코늄-89는 다양한 금속 킬레이트화제와 복합체를 형성하여 예컨대 PET 영상화를 위해 항체에 컨쥬게이트될 수 있다 (WO 2011/056983). 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트는 간접적으로 검출가능하다. 예를 들어, IgSF 컨쥬게이트에 특이적고 검출가능한 표지를 함유하는 이차 항체를 이용하여 IgSF 컨쥬게이트를 검출할 수 있다.

[0425] [0422] IgSF 컨쥬게이트는 공지 기술 방법을 이용하여 만들 수 있다. 예컨대, 본 발명에 그 내용 전체가 참조병합된 WO 2009/067800, WO 2011/133886, 및 미국특허 출원공개 No. 2014322129 참조.

[0426] [0423] IgSF 컨쥬게이트의 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 이펙터 모이어티와 연계 또는 연결시킬 수 있는 임의의 수단에 의해 이펙터 모이어티에 "부착(attached to)"될 수 있다. 예를 들어, IgSF 컨쥬게이트의 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 화학 또는 재조합 수단에 의해 이펙터 모이어티에 부착될 수 있다. 융합체 또는 컨쥬게이트를 제조하기 위한 화학적 수단은 기술분야에 알려져 있으며 IgSF 컨쥬게이트를 제조하는데 이용될 수 있다. 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질과 이펙터 모이어티를 컨쥬게이트하는데 사용되는 방법은 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질이 그들의 하나 이상의 카운터 구조 리간드와 결합하는 능력을 간섭함이 없이, 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 이펙터 모이어티에 연결시킬 수 있어야 한다.

[0427] [0424] IgSF 컨쥬게이트의 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 이펙터 모이어티에 간접적으로 연결될 수 있다. 예컨대, IgSF 컨쥬게이트의 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 여러가지 종류 중 한 종류의 이펙터 모이어티를 함유하는 리포좀에 직접 연결될 수 있다. 이펙터 모이어티(들) 및/또는 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 고체 표면에 결합될 수도 있다.

[0428] [0425] 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트의 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질 및 이펙터 모이어티는 두 가지 모두 단백질이며 공지 기술을 이용하여 컨쥬게이션될 수 있다. 이들 두 단백질을 컨쥬게이트시킬 수 있는 크로스링커들이 수백여종이나 존재한다 (예를 들어 "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking," 1991, Shans Wong, CRC Press, Ann Arbor 참조). 크로스링커는 일반적으로 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질 및/또는 이펙터 모이어티 상에 삽입되거나 도는 이용가능한 반응성 관능기에 기초해서 선택된다. 또한, 반응성 기가 없을 경우, 광활성화가능한 크로스링커를 사용할 수 있다. 특정 예에서, 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질과 이펙터 모이어티 사이에 스페이서를 포함시키는 것이 요망될 수 있다. 기술분야에 알려진 가교제로는 호모이기능성 물질; 글루타르알데히드, 디메틸아디피미데이트 및 비스(디아조벤지딘) 및 헤테로이기능성 물질; m 말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드 및 설포-m-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드를 들 수 있다.

[0429] [0426] 일부 구체예에서, IgSF 컨쥬게이트의 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은 이펙터 모이어티의 화학적 결합을 위한 특이적 잔기에 의해 조작될 수 있다. 기술분야에 공지인 분자의 화학적 부착에 사용되는 특

이적 잔기의 예로는 리신 및 시스테인을 들 수 있다. 크로스링커는 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질 상에 삽입되고, 이펙터 모이어티 상에서 이용가능한 반응성 관능기에 기초하여 선택된다.

[0430] [0427] IgSF 컨쥬게이트는 재조합 DNA 기술을 이용하여 제조될 수도 있다. 이 경우 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 인코딩하는 DNA 서열을 이펙터 모이어티를 인코딩하는 DNA 서열에 융합시켜, 키메라 DNA 분자를 결과시킨다. 이 키메라 DNA 서열은 융합 단백질을 발현하는 숙주 세포 내로 형질감염된다. 융합 단백질은 공지기술에 따라 포 배양체로부터 회수되어 정제될 수 있다.

[0431] [0428] 표지인 이펙터 모이어티를 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질에 결합시키는 예로는 다음 문헌에 설명된 방법들이 포함된다: Hunter, 외, Nature 144:945 (1962); David, 외, Biochemistry 13:1014 (1974); Pain, 외, J. Immunol. Meth. 40:219 (1981); Nygren, J. Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982); Wensel 및 Meares, Radioimmunoimaging And Radioimmunotherapy, Elsevier, N.Y. (1983); 및 Colcher 외, "Use Of Monoclonal Antibodies As Radiopharmaceuticals For The Localization Of Human Carcinoma Xenografts In Athymic Mice", Meth. Enzymol., 121:802-16 (1986).

[0432] [0429] 방사능-또는 그 밖의 표지들을 공지 방식으로 컨쥬게이트 내에 통합시킬 수 있다. 예를 들어, 상기 펩타이드는 예를 들어, 수소 대신 불소-19를 포함하는 적절한 아미노산 전구체를 이용하는 화학적 아미노산성에 의해 합성되거나 또는 생물합성될 수 있다. 99Tc 또는 123I, 186Re, 188Re 및 111In 등의 표지를 펩타이드 내 시스테인 잔기를 통해 결합시킬 수 있다. 이트륨-90을 리신 잔기를 통해 부착시킬 수 있다. IODOGEN 방법 (Fraker 외, Biochem. Biophys. Res. Commun. 80:49-57 (1978))을 이용하여 요오드-123을 통합시킬 수 있다. 문헌 "Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy" (Chatal, CRC Press 1989)에는 그 밖의 방법들이 자세히 설명되어 있다.

[0433] [0430] 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질과 세포독성 물질과의 컨쥬게이트는 다양한 이기능성 단백질 커플링 물질, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이기능성 유도체 (예컨대 디메틸 아디피미데이트 HCI), 활성 에스테르 (예컨대 디숙신이미딜 수베레이트), 알데하이드 (예컨대 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물 (예컨대 비스(p-아지도벤조일)헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스(p-디아조늄벤조일)-데틸렌디아민), 디이소시아테이트 (예컨대 톨루엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 불소 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 이용하여 만들어질 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소는 Vitetta 외, Science 238:1098 (1987)에 설명된 방법으로 만들 수 있다. 탄소-14-표지된 1-p-이소티오시아네이토벤질-3-메틸디에틸렌트리아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 방사능 뉴클레오타이드를 항체에 컨쥬게이트시키기 위한 예시적인 킬레이트화제이다. 참조: 예컨대, WO94/11026. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 해주는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정 링커, 펩티다제-민감성 링커, 광불안정 링커, 디메틸 링커 또는 디설파이드-함유 링커 (Chari 외, Cancer Research 52:127-131 (1992); 미국특허 No. 5,208,020)를 이용할 수 있다.

[0434] [0431] 본 발명의 IgSF 컨쥬게이트가 명백히 고려될 수 있으나 크로스-링커 시약을 이용하여 제조된 약물 컨쥬게이트에 한정되지 않는다: 상업적으로 구입가능한 BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설포-EMCS, 설포-GMBS, 설포-KMUS, 설포-MBS, 설포-SIAB, 설포-SMCC, 및 설포-SMPB, 및 SVSB (숙신이미딜-(4-비닐설폰)벤조에이트)(예컨대, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, U.S.A). 참조: 페이지 467-498, 2003-2004 Applications Handbook and Catalog.

[0435] **C. 막관통 및 분비가능한 면역조절 단백질 및 조작된 세포**

[0436] [0432] 본원에 따라 면역조절 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 (또는 "조작된 세포")를 발현하는 조작된 세포가 제공된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막-결합 형태로 면역 세포 (예를 들어 T 세포 또는 항원 제시 세포)와 같은 세포에서 발현되어 막관통 면역조절 단백질 (이하 "TIP"라고도 함)을 제공한다. 일부 측면에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 예를 들어 세포가 대상체에게 투여될 때, 면역 세포 (예를 들어 T 세포 또는 항원 제시 세포)와 같은 세포에서 분비 가능한 형태로 발현되어 분비 또는 가용성 형태의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 (이하, "SIP")를 생성한다. 일부 측면에서, SIP는 그것이 분비되는 환경 (예를 들어, 종양미세환경)에서 동족 결합 파트너를 길항할 수 있다.

[0437] **1. 막관통 면역조절 단백질**

[0438] [0433] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드는 막 결합 단백질일 수 있다. 이하에

서 더욱 자세히 설명되는 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 ICOSL을 포함하는 막관통 면역조절 폴리펩타이드일 수 있으며 여기에는: 적어도 하나의 친화성 변형된 IgSF 도메인 (IgV 또는 IgC)을 함유하는 엑토도메인, 막관통 도메인 및, 선택적으로 세포질 도메인이 포함된다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 림프구 (예컨대 T 세포 또는 NK 세포) 또는 항원 제시 세포의 표면을 비롯하여, 포유동물 세포와 같은 면역 세포의 표면에서 발현될 수 있다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은, 예컨대: T 헬퍼 세포, 세포독성 T-세포 (또는 세포독성 T 림프구 또는 CTL), 내츄럴 킬러 T-세포, 조절 T-세포, 메모리 T-세포, 또는 감마 델타 T-세포와 같은, 포유동물 T-세포의 표면에서 발현된다. 일부 구체예에서, 포유동물 세포는 항원 제시 세포 (APC)이다. 일반적으로, 그러나 배타적이지는 않지만, 엑토도메인 (또는 "세포외 도메인")은 본 발명의 변이체 ICOSL의 하나 이상의 아미노산 변이(예컨대 아미노산 치환)을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 일부 구체예에서 막관통 단백질은 본 발명의 변이체 ICOSL의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 엑토도메인을 포함할 것이다.

[0439] [0434] 일부 구체예에서, 조작된 세포들은 막관통 단백질과 같은 막 단백질일 수 있는 막관통 면역조절 폴리펩타이드 (TIP)인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 발현한다. 전형적인 구체에에서, 막 단백질의 엑토도메인은 본 발명에서 제공된 변이체 ICOSL의 세포외 도메인 또는 그의 IgSF 도메인을 포함하되 적어도 하나의 igSF 도메인에는 하나 이상의 아미노산 치환이 함유된 것이다. 본원에서 제공된 막관통 면역조절 단백질은 엑토도메인에 링크된 막관통 도메인을 추가로 함유한다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 세포 상에서의 세포 표면 발현을 위해 인코딩된 단백질을 결과시킨다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 엑토도메인에 직접 링크된다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 하나 이상의 링커 또는 스페이서를 통해 엑토도메인에 간접 링크된다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 류신 및 발린과 같은 소수성 아미노산 잔기들을 주로 함유한다.

[0440] [0435] 일부 구체예에서, 조작된 T 세포와 같은 조작된 세포의 표면에서 TIPs가 발현되도록 하기 위해 전장 막관통 고정(anchor) 도메인이 사용될 수 있다. 간단하게, 이것은 고유 IgSF 단백질 (예컨대 ICOSL)과 유사한 방식으로 친화성 변형되어(예컨대 ICOSL 또는 다른 고유 IgSF 단백질), 제1 막 근위(proximal) 도메인 서열에 간단히 융합되어 있는 특정한 고유 단백질로부터 유래할 수 있다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 SEQ ID NO:5에 제시된 아미노산 서열들에 함유된 막관통 도메인과 같은, 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 IgSF 멤버의 막관통 도메인을 포함한다(표 2 참조). 일부 구체예에서, 막 결합 형태는 SEQ ID NO:5의 잔기 257-277에 대응하는 것과 같이, 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 폴리펩타이드의 막관통 도메인을 포함한다.

[0441] [0436] 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 고유 ICOSL의 막관통 도메인이 아닌 비-고유 막관통 도메인이다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 막-결합되거나 또는 막관통 단백질인 또 다른 비-ICOSL 패밀리 멤버 폴리펩타이드로부터의 막관통 도메인으로부터 유래한다. 일부 구체예에서는, T 세포 상의 다른 단백질로부터의 막관통 고정 도메인이 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 CD8로부터 유래한다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 스페이서 도메인 역할을 하는 CD8의 세포외 부분을 추가로 함유할 수 있다. 예시적인 CD8 유래된 막관통 도메인이 SEQ ID NO: 246 또는 483 또는 CD8 막관통 도메인을 함유하는 그의 일부에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, 막관통 도메인은 합성 막관통 도메인이다.

[0442] [0437] 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 막관통 도메인에 링크된 세포질 시그널링 도메인과 같은 엔도도메인을 추가로 함유한다. 일부 구체예에서, 세포질 시그널링 도메인은 세포 시그널링을 유도한다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질의 엔도도메인은 SEQ ID NO:5에 제시된 아미노산 서열에 함유된 세포질 도메인과 같은, 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 폴리펩타이드의 세포질 도메인을 포함한다 (표 2 참조).

[0443] [0438] 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, 변이체 CD80이거나 이를 포함하는 제공된 막관통 면역조절 단백질은 SEQ ID NO: 257에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내고 설명된 바와 같은 적어도 하나의 친화성-변형된 CD80 IgSF 도메인 및 막관통 도메인을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 표 1에 제시된 것들을 포함하여, 설명된 바와 같이 IgSF 도메인 (예컨대 IgV 도메인)에 하나 이상의 임의의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 설명된 바와 같이 세포질 도메인을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 시그널 펩타이드를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 시그널 펩타이드는 SEQ ID NO:5에 제시된 아미노산 서열에 함유된 것과 같은, 야생형 IgSF 멤버의 고유 시그널 펩타이드이다 (예컨대 표 2 참조).

[0444] [0439] 일부 구체예에서, 아미노산 치환 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R, 또는 N52H/N57Y/Q100P을 포함하는 막관통 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 제공된 막관통 면역조절 단백질은 SEQ ID NO:257에 제시된 아미노산 서열을 포함하지만 그 내부에 SEQ ID NO:257에 대응하는 위치에서 아미노산 치환 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R, 또는 N52H/N57Y/Q100P을 함유하는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 257에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R,N52H/N57Y/Q100R, 또는 N52H/N57Y/Q100P을 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 ICOSL이거나 또는 변이체 ICOSL을 포함한다.

[0445] [0440] 일부 구체예에서, SEQ ID NOS: 496 또는 497 (각각 아미노산 치환 N52D을 함유함), SEQ ID NOS: 498 또는 499 (각각 아미노산 치환 N52H/N57Y/Q100P을 함유함), SEQ ID NOS: 500 또는 501 (각각 아미노산 치환 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R을 함유함) 또는 SEQ ID NOS: 502 또는 503 (각각 아미노산 치환 N52H/N57Y/Q100R을 함유함)에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 495-503 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내고 표시된 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 함유하는 막관통 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 조작된 세포에서 발현될 경우, 이러한 막관통 면역조절 단백질은 세포 표면에서 발현된다.

[0446] [0441] 이러한 막관통 면역조절 단백질들을 인코딩하는 핵산 분자도 제공된다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자는 SEQ ID NO: 257에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내고, 설명된 바와 같은 적어도 하나의 친화성-변형된 IgSF 도메인, 및 선택적으로 세포질 도메인을 함유하는 아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 핵산 분자는 시그널 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 시그널 펩타이드는 대응하는 야생형 IgSF 멤버의 고유 시그널 펩타이드이다 (예컨대 표 2 참조).

[0447] [0442] 막관통 면역조절 단백질의 한 가지 예는: i) SEQ ID NO:383에 제시된 아미노산 서열 또는 ii) SEQ ID NO:243에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내고 SEQ ID NO:243에 함유된 친화성-변형된 도메인 또는 아미노산 치환을 그 내부에 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 ICOSL TIP이다. 또한 i) SEQ ID NO:244에 제시된 뉴클레오타이드 서열, ii) SEQ ID NO: 244에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내고 SEQ ID NO:243의 친화성-변형된 도메인을 포함하는 TIP를 인코딩하는 서열, 또는 iii) 축퇴 코돈을 갖는 i) 또는 ii)의 서열도 제공된다.

[0448] [0443] 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질의 엔도도메인이 적어도 하나의 ITAM (면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프)-함유 시그널링 도메인을 함유하는 세포질 시그널링 도메인을 함유하는 것인 CAR-관련 막관통 면역조절 단백질이 제공된다. ITAM은 T-세포 수용체 시그널 형질도입에 관여하는 CD3-제타 사슬("CD3-z")에 포함된, 면역 세포의 시그널 형질도입에 관여하는 수 개의 단백질 시그널링 도메인에서 발견되는 보존적 모티프이다. 일부 구체예에서, 엔도도메인은 CD3-제타 시그널링 도메인에 포함된다. 일부 구체예에서, CD3-제타 시그널링 도메인은 SEQ ID NO: 243에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 247에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내고 T 세포 시그널링 활성을 유지하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CAR-관련 막관통 면역조절 단백질의 엔도도메인은 T-세포의 면역조절 반응을 추가로 조절하기 위해 공동자극 시그널링 도메인을 더 함유한다. 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 도메인은 CD28, ICOS, 41BB 또는 OX40이다. 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 도메인은 CD28 또는 4-1BB로부터 유래되고 SEQ ID NOS: 484-487에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:484-487에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내고 T 세포 공동자극 시그널링 활성을 보유하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CAR-관련 막관통 면역조절 단백질은 친화성 변형된 IgSF 도메인이 동족 결합 파트너 또는 카운터 작제물에 결합시 T 세포 시그널링을 자극하는 CARs의 속성을 갖는다. 일부 구체예에서, 친화성-변형된 IgSF 도메인의 그의 카운터 작제물에 대한 특이적 결합에 의해, 세포독성, 증식 또는 사이토카인 생산의 변화에 의해 반영되느 바와 같은 T-세포 활성의 면역학적 활성의 변화가 일어날 수 있다.

[0449] [0444] 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 세포질 시그널링을 매개할 수 있는 엔도도메인을 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 폴리펩타이드의 시그널 형질도입 메카니즘을 결여하며 따라서 그 자체는 세포 시그널링을 유지하지 않는다. 일부 구체예에서, 막

관통 면역조절 단백질은 SEQ ID NOS:5에 제시된 아미노산 서열에 함유된 세포질 시그널링 도메인과 같은, 대응하는 야생형 또는 변형되지 않은 폴리펩타이드의 세포내(세포질) 도메인 또는 세포내 도메인의 일부를 결여한다(표 2 참조). 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 IgSF 패밀리 (예컨대 PD-1 또는 TIGIT)의 억제 수용체를 비롯한, 특정한 억제 수용체에 함유된 것과 같은 ITIM (면역수용체 티로신-기반 억제 모티프)을 함유하지 않는다. 따라서, 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질은 설명된 것과 같이 엑토도메인 및 막관통 도메인만을 함유한다.

[0450] **2. 분비된 면역조절 단백질 및 조작된 세포들**

[0451] [0445] 일부 구체예에서, 설명된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 함유하는 ICOSL 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 예컨대 세포에서 발현되는 때, 분비가능하다. 이러한 변이체 ICOSL 면역조절 단백질은 막관통 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 면역조절 단백질은 반감기 연장 모이어티 (예컨대 Fc 도메인 또는 멀티머화 도메인)에 컨쥬게이트되지 않는다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 면역조절 단백질은 시그널 펩타이드, 예컨대 항체 시그널 펩타이드 또는 세포 외부의 도메인을 획득하기 위한 다른 효과적인 시그널 서열을 포함한다. 면역조절 단백질이 시그널 펩타이드를 포함하고 조작된 세포에 의해 발현될 경우, 시그널 펩타이드는 면역조절 단백질로 하여금 조작된 세포에 의해 분비하게 한다. 일반적으로, 시그널 펩타이드 또는 시그널 펩타이드의 일부는 분비와 함께 면역조절 단백질로부터 절단된다. 면역조절 단백질은 핵산 (발현 벡터의 일부일 수 있음)에 의해 인코딩될 수 있다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 세포 (예컨대, 면역 세포, 예를 들어 일차 면역 세포)에 의해 발현 및 분비된다.

[0452] [0446] 따라서, 일부 구체예에서, 시그널 펩타이드를 더 포함하는 변이체 ICOSL 면역조절 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따라 시그널 펩타이드를 인코딩하는 분비 서열에 작동적으로 연결된 변이체 ICOSL 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자가 제공된다.

[0453] [0447] 시그널 펩타이드는 세포로부터 면역조절 단백질의 분비를 시그널링하는 면역조절 단백질의 N-말단 상의 서열이다. 일부 구체예에서, 시그널 펩타이드는 약 5 내지 약 40 아미노산 길이 (예컨대 약 5 내지 약 7, 약 7 내지 약 10, 약 10 내지 약 15, 약 15 내지 약 20, 약 20 내지 약 25, 또는 약 25 내지 약 30, 약 30 내지 약 35, 또는 약 35 내지 약 40 아미노산 길이)이다.

[0454] [0448] 일부 구체예에서, 시그널 펩타이드는 대응하는 야생형 ICOSL으로부터의 고유 시그널 펩타이드이다 (표 6 참조). 일부 구체예에서, 시그널 펩타이드는 비-고유 시그널 펩타이드이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 비-고유 시그널 펩타이드는 대응하는 야생형 ICOSL으로부터의 돌연변이 고유 시그널 펩타이드이고, 하나 이상 (예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 이상)의 치환체 삽입 또는 결실을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 비-고유 시그널 펩타이드는 야생형 IgSF 패밀리 멤버와 동일한 IgSF 패밀리로부터의 패밀리 멤버의 시그널 펩타이드 또는 그의 돌연변이이다. 일부 구체예에서, 비-고유 시그널 펩타이드는 야생형 IgSF 패밀리 멤버와 상이한 IgSF 패밀리로부터의 패밀리 멤버의 시그널 펩타이드 또는 그의 돌연변이이다. 일부 구체예에서, 시그널 펩타이드는 비-IgSF 단백질 패밀리로부터의 시그널 펩타이드 또는 그의 돌연변이, 예컨대 면역글로불린 (예컨대 IgG 중쇄 또는 IgG-카파 경쇄)으로부터의 시그널 펩타이드, 사이토카인 (예컨대 인터류킨-2 (IL-2), 또는 CD33), 혈청 알부민 단백질 (예컨대 HSA 또는 알부민), 인간 아주로시딘 프리단백질 시그널 서열, 루시페라제, 트립시노겐 (예컨대 키모트립시노겐 또는 트립시노겐) 또는 세포로부터 단백질을 효과적으로 분비할 수 있는 기타 시그널 펩타이드이다. 예시적인 시그널 펩타이드가 표 6에 설명되어 있다.

표 6. 예시적인 시그널 펩타이드

SEQ ID NO	시그널 펩타이드	펩타이드 서열
SEQ ID NO: 346	HSA 시그널 펩타이드	MKWVTFISLLFLFSSAYS
SEQ ID NO: 347	Ig 카파 경쇄	MDMRAPAGIFGFLLVLFPGYRS
SEQ ID NO: 348	인간 아주로시딘 예비단백질 시그널 서열	MTRLTVLALLAGLLASSRA
SEQ ID NO: 349	IgG 중쇄 시그널 펩타이드	MELGLSWIFLLAILKGVQC
SEQ ID NO: 350	IgG 중쇄 시그널 펩타이드	MELGLRWVFLVAILEGVQC
SEQ ID NO: 351	IgG 중쇄 시그널 펩타이드	MKHLWFFLLLVAAPRWVLS
SEQ ID NO: 352	IgG 중쇄 시그널 펩타이드	MDWTWRILFLVAAATGAHS
SEQ ID NO: 353	IgG 중쇄 시그널 펩타이드	MDWTWRFLFVVAAATGVQS
SEQ ID NO: 354	IgG 중쇄 시그널 펩타이드	MEFGLSWLFLVAILKGVQC
SEQ ID NO: 355	IgG 중쇄 시그널 펩타이드	MEFGLSWVFLVALFRGVQC
SEQ ID NO: 356	IgG 중쇄 시그널 펩타이드	MDLLHKNMKHLWFFLLLVAAPRWVLS
SEQ ID NO: 357	IgG 카파 경쇄 시그널 서열	MDMRVPAQLLGLLLLWLSGARC
SEQ ID NO: 358	IgG 카파 경쇄 시그널 서열	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMA
SEQ ID NO: 359	Gaussia 루시페라제	MGVKVLFALICIAVAEA
SEQ ID NO: 360	인간 알부민	MKWVTFISLLFLFSSAYS
SEQ ID NO: 361	인간 키브트립시노겐	MAFLWLLSCWALLGTTFG
SEQ ID NO: 362	인간 인터류킨-2	MQLLSCIALILALV
SEQ ID NO: 363	인간 트립시노겐-2	MNLLLILTFVAAAVA

[0455]

[0456] [0449] 일부 분비가능한 변이체 ICOSL 면역조절 단백질의 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 발현될 경우 시그널 펩타이드를 포함하고, 시그널 펩타이드 (또는 그의 일부)는 분비시 면역조절 단백질로부터 절단된다.

[0457] [0450] 일부 구체예에서, 조작된 세포들은 세포로부터 분비된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 발현한다. 일부 구체예에서, 이러한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 분비를 위해 시그널 서열의 작동가능한 조절 하에서 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 일부 구체예에서, 인코딩된 면역조절 단백질은 세포로부터 발현될 때 분비된다. 일부 구체예에서, 핵산 분자에 의해 인코딩된 면역조절 단백질은 막관통 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 핵산 분자에 의해 인코딩된 면역조절 단백질은 반감기 연장 모이어티 (예컨대 Fc 도메인 또는 멀티머화 도메인)을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 핵산 분자에 의해 인코딩된 면역조절 단백질은 시그널 펩타이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 핵산은 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산에 작동적으로 연결된 분비 또는 시그널 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 더 포함함으로 해서, 면역조절 단백질의 분비를 가능케 한다.

[0458] **3. 세포 및 세포의 조작**

[0459] [0451] 본원에서 제공된 면역조절 폴리펩타이드 중 임의의 것을 발현하는 조작된 세포가 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 조작된 세포는 제공된 막관통 면역조절 폴리펩타이드 중 임의의 것을 그들의 표면에서 발현한다. 일부 구체예에서, 조작된 세포는 단백질의 분비에 적합한 조건 하에서 세포로부터 면역조절 단백질을 발현 및 분비할 수 있거나 또는 분비할 수 있다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 예컨대 종양 침윤 림프구 (TIL), T-세포 또는 NK 세포 또는 골수 세포상와 같은 림프구 상에서 또는 림프구 내에서 발현된다. 일부 구체예에서, 조작된 세포는 항원 제시 세포 (APC)이다. 일부 구체예에서, 조작된 세포는 조작된 포유동물 T-세포 또는 조작된 포유동물 항원 제시 세포 (APC)이다. 일부 구체예에서, 조작된 T 세포 또는 APC는 인간 또는 쥐 세포이다.

[0460] [0452] 일부 구체예에서, 조작된 T-세포의 비제한적인 예로는, T 헬퍼 세포, 세포독성 T-세포 (또는 세포독성 T 림프구 또는 CTL), 내츄럴 킬러 T-세포, 조절 T-세포, 메모리 T-세포, 또는 감마 델타 T-세포를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 조작된 T 세포는 CD4+ 또는 CD8+이다. MHC의 시그널에 더해, 조작된 T-세포 역시도 공동-자극 시그널을 필요로 하며, 이것은 일부 구체예에서, 이전에 논의된 바와 같은 막 결합 형태로 발현되는 변이체 ICOSL 막관통 면역조절 폴리펩타이드에 의해 제공된다.

[0461] [0453] 일부 구체예에서, 조작된 APC에는, 예를 들어, 세포성 및 비세포성 (예컨대, 생물분해가능한 폴리머 미립자) aAPC를 모두 포함하는 인공 APC (aAPCs) 뿐만 아니라, MHC II 발현 APCs 예컨대 대식세포, B 세포, 및 수지상 세포가 포함된다. 인공 APCs (aAPCs)는 T 세포에 대해 항원을 제시하고 T 세포를 활성화시킨다는 점에서 APCs와 유사한 방식으로 작용가능한 APCs의 합성 버젼이다. 항원 제시는 MHC (클래스 I 또는 클래스 II)에 의해 수행된다. 일부 구체예에서, aAPC와 같은 조작된 APC에서, MHC 상에 로딩된 항원은, 일부 구체예에서, 종양 특이 항원 또는 종양 관련 항원이다. MHC 상에 로딩된 항원은 T 세포의 T-세포 수용체 (TCR)에 의해 인식되며, 몇몇 경우, ICOS, CD28, 또는 본 발명에 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드에 의해 인식되는 다른 분자들을 발현할 수 있다. aAPC를 조작하는데 사용가능한 물질로는 다음을 들 수 있다: 폴리(글리콜산), 폴리(락틱-코-글리콜

산), 철-산화물, 리포좀, 지질 이중층, 세파로스 및 폴리스티렌.

[0462] [0454] 일부 구체예에서 세포성 aAPC는 입양 세포 요법에 사용되는 TIP 및 TCR 작용제를 함유하도록 조작될 수 있다. 일부 구체예에서, 세포성 aAPC는, 예를 들어, 환자에게 재도입하기 위해 투여 전과 같이 인간 T 세포의 생체외 팽창(*ex vivo* expansion)에 사용되는 TIP 및 TCR 작용제를 함유하도록 조작될 수 있다. 일부 측면에서, aAPC는 OKT3 및/또는 UCHT1과 같은 적어도 하나의 항-CD3 항체 클론의 발현을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, aAPC는 불활성화될 수 있다 (예를 들어, 광조사됨). 일부 구체예에서, TIP는 T 세포에서 동족 결합 파트너에 대한 결합 친화성을 나타내는 임의의 변이체 IgSF 도메인을 포함 할 수 있다.

[0463] [0455] 일부 구체예에서, 막관통 면역조절 단백질 또는 분비가능한 면역조절 단백질과 같은 본 발명에서 제공된 면역조절 단백질은 항원-결합 수용체, 예컨대 재조합 수용체, 예컨대 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 발현하는 세포 내에서 공동발현되거나 또는 이들 세포 내로 조작된다. 일부 구체예에서, 조작된 세포, 예컨대 조작된 T 세포는 암, 염증성 및 자가면역 질환 또는 바이러스 감염과 관련된 목적 항원을 인식한다. 특정 구체예에서, 항원-결합 수용체는 종양 특이 항원 또는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 모이어티를 함유한다. 일부 구체예에서, 조작된 T-세포는 항원, 예컨대 종양 특이 항원 또는 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인 (예컨대 scFv)을 함유하는 CAR (키메라 항원 수용체) T-세포이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인 (예컨대 scFv)은 특정 항원, 예컨대 CD19에 특이적이다. 예시적인 CAR은 항-CD19 CAR, 예컨대 SEQ ID NO:482 또는 SEQ ID NO:245에 제시된 항-CD19 scFv을 함유하는 CAR이다. 일부 구체예에서, TIP 단백질은 조작된 T-세포 수용체 세포 또는 및 조작된 키메라 항원 수용체 세포에서 발현된다. 이러한 구체예에서, 조작된 세포는 TIP 및 CAR 또는 TCR을 공동-발현한다. 일부 구체예에서, SIP 단백질은 조작된 T-세포 수용체 세포 또는 조작된 키메라 항원 수용체 세포에서 발현된다. 이러한 구체예에서, 조작된 세포는 SIP 및 CAR 또는 TCR을 공동-발현한다.

[0464] [0456] 키메라 항원 수용체 (CAR)는 항원-결합 도메인(엑토도메인), 막관통 도메인 및 항원 결합 후 T 세포에 활성화 시그널을 유도 또는 매개할 수 있는 세포내 시그널링 전달 영역(엔도도메인)을 포함하는 재조합 수용체이다. 일부 예에서, CAR- 발현 세포는 활성화 도메인 및 일부 경우에 공동자극 도메인을 포함하는 세포 내 시그널링 부분에 연결된 특정 종양 항원에 대한 특이성을 갖는 세포외 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 발현하도록 조작된다. 공동자극 도메인은 예를 들어, CD28, OX-40, 4-1BB/CD137 또는 유도성 T 세포 공동자극인자(ICOS)로부터 유래될 수 있다. 활성화 도메인은 예를 들어 CD3 제타, 엡실론, 델타, 감마 등과 같은 CD3으로부터 유래될 수 있다. 특정 구체예에서, CAR은 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 공동자극 도메인을 갖도록 설계된다. CAR scFv는 질병 또는 병태와 관련된 세포에서 발현된 항원, 예를 들어 종양 항원, 예를 들어 CD19를 표적화하도록 설계될 수 있는데, CD19는 비제한적인 예로서 NHL, CLL 및 비-T 세포를 비롯한, 모든 정상 B 세포 및 B 세포 악성 종양을 포함하는 B 세포 계통의 세포에 의해 발현되는 막관통 단백질이다. CAR+ T 세포 요법 및 작제물의 예는 미국특허 공개 Nos. 2013/0287748, 2014/0227237, 2014/0099309 및 2014/0050708에 기재되어 있으며, 이들 참고 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0465] [0457] 일부 측면에서, 항원-결합 도메인은 단일 사슬 단편 (scFv)과 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구체예에서, 항원은 종양 또는 암 세포에서 발현된다. 항원의 예로는 CD19을 들 수 있다. CAR의 일례는 SEQ ID NO: 245에 제시된 항-CD19 scFv를 함유하는 CAR과 같은 항-CD19 CAR이다. 일부 구체예에서, CAR은 스페이서, 막관통 도메인 및 CD3 제타 시그널링 도메인과 같은 ITAM 시그널링 도메인을 포함하는 세포내 시그널링 도메인 또는 영역을 추가로 함유한다. 일부 구체예에서, CAR은 공동자극 시그널링 도메인을 추가로 포함한다.

[0466] [0458] 일부 구체예에서, CAR은 스페이서 또는 힌지, 막관통 도메인, 및 CD3 제타 시그널링 도메인과 같은 ITAM 시그널링 도메인을 포함하는 세포내 시그널링 도메인(내 도메인)을 추가로 함유한다. 일부 구체예에서, CAR은 공동자극 시그널링 도메인을 추가로 포함한다. 공동자극 도메인은 예를 들어, CD28, OX-40, 4-1BB/CD137 또는 유도성 T 세포 공동자극인자(ICOS)로부터 유래될 수 있다. 특정 구체예에서, CAR은 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 공동자극 도메인을 갖도록 설계된다. CAR scFv는 질병 또는 병태와 관련된 세포에서 발현된 항원, 예를 들어 종양 항원, 예를 들어 CD19를 표적화하도록 설계될 수 있는데, CD19는 비제한적인 예로서 NHL, CLL 및 비-T 세포를 비롯한, 모든 정상 B 세포 및 B 세포 악성 종양을 포함하는 B 세포 계통의 세포에 의해 발현되는 막관통 단백질이다. CAR+ T 세포 요법 및 작제물의 예는 미국특허 공개 Nos. 2013/0287748, 2014/0227237, 2014/0099309 및 2014/0050708에 기재되어 있으며, 이들 참고 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 일부 구체예에서, 스페이서 또는 힌지는 항원-결합 도메인과 막관통 도메인 사이, 예컨대 세포상에서 발현될 때항원-결합 도메인과 및 세포질 막 사이에 존재한다. 일부 구체예에서, 스페이서 또는 힌지는 IgG 서브클래스 (예컨대 IgG1 및 IgG4, IgD 또는 CD8 (예컨대, Qin 외 (2017) J. Hematol. Oncol., 10:68 참조)로부터 유래된다. 일부 구체

예에서, 스페이서 또는 힌지는 IgG1로부터 유래한다.

[0467] [0459] 일부 구체예에서, 스페이서 및 막관통 도메인은 예시적인 서열 SEQ ID NO: 246, 483 또는 897에 제시된 서열 또는 SEQ ID NO: 246, 483 또는 897에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열과 같이 CD8로부터 유래된 힌지 및 막관통 도메인이다. 일부 구체예에서, 엔도도메인은 at CD3-제타 시그널링 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, CD3-제타 시그널링 도메인은 SEQ ID NO: 247에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:243에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내고 T 세포 시그널링 활성을 보유하는 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CAR의 엔도도메인은 T 세포의 면역조절 반응을 더 조절하기 위해 공동자극 시그널링 도메인 또는 영역을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 도메인은 CD28, ICOS, 41BB 또는 OX40이거나 또는 이의 공동자극 영역을 포함하거나, 또는 이의 공동자극 영역으로부터 유래된다. 일부 구체예에서, 공동자극 시그널링 도메인은 CD28 또는 4-1BB로부터 유래하고 SEQ ID NOS: 484-487에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:484-487에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고T 세포 공동자극 시그널링 활성을 보유하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0468] [0460] ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하고 재조합 항원 수용체 (예를 들어, 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 조작된 T 세포 수용체 (TCR))와 같은 하나 이상의 단백질, 마커, 및 하나 이상의 자가-절단 펩타이드와 같은 하나 이상의 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다. 일부 구체예에서, CAR을 인코딩하는 작제물은 자가-절단 펩타이드 서열에 의해 CAR로부터 분리된, 검출가능한 단백질과 같은 마커 등의 제2 단백질을 더 인코딩한다. 일부 예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 단백질을 인코딩하는 핵산인 하나 이상의 서열(들)로부터 분리되며, 여기서 단백질은 재조합 항원 수용체 (예를 들어, CAR 또는 TCR), 마커, 사이토카인 또는 케모카인을 인코딩한다. 임의의 뉴클레오타이드 서열은 바이러스 벡터와 같은 벡터에 존재할 수 있다. 일부 예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터이다.

[0469] [0461] 일부 구체예에서, 자가-절단 펩타이드 서열은 F2A, T2A, E2A 또는 P2A 자가-절단 펩타이드이다. T2A 자가-절단 펩타이드의 예시적인 서열들이 aSEQ ID NOS: 250, 488, 860-862 중 어느 하나 또는 SEQ ID NOS: 250, 488, 860-862에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, T2A는 SEQ ID NO:249에 제시된 뉴클레오타이드 서열 또는 임의의 SEQ ID NO: 249에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 서열에 의해 인코딩된다. P2A 자가-절단 펩타이드의 예시적인 서열이 SEQ ID NO: 863 또는 SEQ ID NOS: 863에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열에 제시된다. 일부 경우에서, 핵산 작제물은 뉴클레오타이드 서열 P2A1 및 P2A2가 각각 SEQ ID NO:863에 제시된 P2A를 인코딩하는 것인, 두 개 이상의 P2A 자가-절단 펩타이드(예컨대 P2A1 및 P2A2)를 인코딩하며, 상기 뉴클레오타이드 서열은 서열들 간의 재조합을 피하기 위해 다를 수 있다.

[0470] [0462] 일부 구체예에서, 마커는 형광 단백질, 예컨대, 녹색 형광 단백질(GFP) 또는 청색 형광 단백질(BFP)과 같은 탐지가능한 단백질이다. 형광 단백질 마커의 예시적인 서열이 SEQ ID NO:489, 858, 859, 903 또는 SEQ ID NO: 489, 858, 859, 903에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 서열에 제시되어 있다.

[0471] [0463] 일부 구체예에서, CAR은 SEQ ID NOS: 479, 490, 491, 492, 898, 899, 901, 또는 902에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS: 479, 490, 491, 492, 898, 899, 901, 또는 902 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 갖는 항-CD19 CAR이다. 일부 구체예에서, CAR은SEQ ID NO: 248 또는 900에 제시된 뉴클레오타이드 서열 또는 SEQ ID NO: 248 또는 900 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열에 의해 인코딩된다.

[0472] [0464] 또 다른 구체예에서, 조작된 T-세포는 재조합 또는 조작된 TCR을 비롯한 TCR을 갖는다. 일부 구체예에서, TCR은 고유 TCR일 수 있다. 통상의 기술자라면 일반적으로 고유 포유동물 T-세포 수용체가 항원 특이적 인식 및 결합과 연루된 알파 및 베타 사슬(또는 감마 및 델타 사슬)을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 일부 구체예에서, TCR은 변형된 조작된 TCR이다. 일부 구체예에서, 조작된 T 세포의 TCR은 APC에 의해 제시된 종양 관련되거나 종양 특이적인 항원에 특이적으로 결합한다.

[0473] [0465] 일부 구체예에서, 면역조절 폴리펩타이드, 예컨대 막관통 면역조절 폴리펩타이드 또는 분비가능한 면역조절 폴리펩타이드는, 재조합 숙주 세포의 경우 사용되는 것과 같은 다양한 전략에 의해, 조작된 세포, 예컨대 조작된 T 세포 또는 조작된 APC 내로 통합될 수 있다. DNA 작제물을 일차 T 세포 내로 도입하기 위한 다양한 방법이 기술분야에 알려져 있다. 일부 구체예에서, 바이러스 형질도입 또는 플라스미드 전기천공이 사용된다. 전형적인 구체예에서, 발현 벡터. 또는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자는 발현된 막관통 면역조절 단백질을 세포막에 국소화시키거나 또는 분비시키는 시그널 펩타이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 막관통 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산을 레트로바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터 내로 서브-클로닝하여, 숙주 포유동물 세포에서 발현시킨다. 발현 벡터는 포유동물 숙주 세포 내로 삽입될 수 있고, 숙주 세포 배양 조건 하에서, 면역조절 단백질은 표면 상에서 발현되거나 또는 분비된다.

[0474] [0466] 예시적인 한 가지 예에서, 일차 T-세포는 생체외에서 정제되어(CD4 세포 또는 CD8 세포 또는 양자 모두) 다양한 TCR/CD28 아고니스트, 예컨대 항-CD3/항-CD28 코팅된 비드로 구성된 활성화 프로토콜에 의해 자극될 수 있다. 2일 또는 3일 활성화 프로세스 후, 면역조절 폴리펩타이드를 함유하는 재조합 발현 벡터를 표준 렌티바이러스 또는 레트로바이러스 형질도입 프로토콜 또는 플라스미드 전기천공 전략을 통해 일차 T 세포 내로 안정하게 도입시킬 수 있다. 세포들을 예컨대 변이체 ICOSL를 포함하는 고유 부모 분자 및 폴리펩타이드와 교차-반응하는 항체 또는 항-에피토프 태그를 이용하는 유세포 분석법에 의해, 면역조절 폴리펩타이드 발현에 대해 모니터링할 수 있다. 면역조절 폴리펩타이드를 발현하는 T-세포들은 항-에피토프 태그 항체를 이용한 소팅을 통해 농축되거나 또는 용도에 따라 고발현 또는 저발현을 위해 농축될 수 있다.

[0475] [0467] 면역조절 폴리펩타이드 발현시, 조작된 T-세포를 다양한 수단에 의해 적절한 기능에 대해 분석할 수 있다. 조작된 CAR 또는 TCR 공동-발현을 검정하여 조작된 T 세포의 이 부분이 면역조절 단백질의 발현에 의해 유의적으로 영향을 받지 않았음을 입증할 수 있다. 일단 검정되면, 표준 시험관내 세포독성, 증식 또는 사이토카인 분석(예컨대, IFN-감마 발현)을 이용하여, 조작된 T-세포의 기능을 평가할 수 있다. 예시적인 표준 엔드포인트는 종양 세포주의 용해 백분율, 조작된 T-세포의 증식 또는 배양 상등액 중 IFN-감마 단백질 발현이다. 대조군 작제물에 비해 종양 세포주의 통계적으로 유의한 증가된 용해, 조작된 T-세포의 증가된 증식 또는 증가된 IFN-감마 발현을 야기하는 조작된 작제물을 선택할 수 있다. 또한, 조작되지 않은, 예컨대 고유 일차 또는 내인성 T-세포 역시도 동일한 시험관내 분석으로 처리하여, 조작된 T-세포와 같은 조작된 세포에서 발현되는 면역조절 폴리펩타이드 작제물의 활성을 조절하는 능력, 예컨대 일부 사례에서 바이스탠더, 고유 T-세포에서 이펙터 기능을 활성화 및 생성하는 능력을 측정할 수 있다. CD69, CD44, 또는 CD62L와 같은 활성화 마커의 증가된 발현이 내인성 T 세포에서 모니터링될 수 있고, 증가된 증식 및/또는 사이토카인 생산은 조작된 T 세포에서 발현된 면역조절 단백질의 목적하는 활성을 가리키는 것일 수 있다.

[0476] [0468] 일부 구체예에서, 유사한 분석법을 이용하여 CAR 또는 TCR을 단독으로 함유하는 조작된 T 세포의 기능과 CAR 또는 TCR 및 TIP 작제물을 함유하는 것들의 기능을 비교할 수 있다. 전형적으로, 이러한 시험관내 분석법은 동족체 CAR 또는 TCR 항원을 함유하는 "종양" 세포주 및 조작된 T 세포를 배양체에 다양한 비율로 플레이팅함으로써 수행된다. 표준 종말점은 종양 세포의 용해 백분율, 조작된 T 세포의 증식 또는 배양 상등액 중의 IFN-감마 생산이다. 통계적으로 유의하게 증가된 종양 세포주의 용해, 조작된 T 세포의 증가된 증식, 또는 동일한 TCR 또는 CAR 작제물 단독으로 증가된 IFN-감마 생산을 위한 조작된 면역조절 단백질이 선택될 수 있다.

[0477] [0469] 조작된 인간 T 세포는 마우스 T, NK 및 B 세포가 결핍된 NSG 균주와 같은 면역저하(immunocompromised) 마우스에서 분석될 수 있다. CAR 또는 TCR이 이종 이식물의 표적 카운터-구조에 결합하고 TIP 친화성 변형된 IgSF 도메인과 공동-발현되는 조작된 인간 T 세포는 이종 이식과 비교하여 상이한 세포 수 및 비율로 생체 내에서 입양전달될 수 있다. 예를 들어, 루시퍼라제/GFP 벡터를 포함하는 CD19+ 백혈병 종양 세포주의 생착(engraftment)은 생물발광 또는 유세포 측정법을 통해 모니터링될 수 있다. 일반적인 구체예에서, 이종 이식편을 쥐 모델에 도입한 다음 며칠 후에 조작된 T 세포를 도입한다. 면역조절 단백질을 포함하는 조작된 T 세포를, CAR 또는 TCR만을 단독 함유 하는 조작된 T 세포와 비교하여 증가된 생존, 종양 제거 또는 확장된 조작된 T 세포 수에 대해 분석할 수 있다. 시험관내 분석에서와 같이, 내인성, 고유 (즉, 비-조작된) 인간 T 세포는 그 집단에서 성공적인 에피토프 확산을 찾아보기 위해 공동-입양전달되어, 보다 나은 생존 또는 종양 제거를 결과시킨다.

[0478] **D. 다양한 폴리펩타이드 및 면역조절 단백질을 발현하는 감염 물질**

[0479] [0470] 또한, 본원에 기재된 분비성 또는 막관통 면역조절 단백질을 포함하는 ICOSL vIgD 폴리펩타이드와 같은 임의의 변이체 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 함유하는 감염 물질이 제공된다. 일부 구체예에서, 이러한 감

염 물질은 ICOSL vIgD 폴리펩타이드와 같은 본원에 기술된 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 대상자 내 표적 세포, 예컨대 대상자 내 면역 세포 및/또는 항원 제시 세포 (APC) 또는 종양 세포에 전달할 수 있다. 또한 이러한 감염 물질에 함유된 핵산, 및/또는 그러한 감염 물질의 생성 또는 변형을 위한 핵산, 예컨대 이러한 감염 물질을 함유하는 벡터 및/또는 플라스미드, 및 조성물도 제공된다. 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 대상자에게 투여시, 세포에서 변이체 폴리펩타이드를 TIP 또는 SIP로서 발현 또는 전달하기 위해, 생체 내에서 면역 세포(예컨대 T 세포 또는 항원 제시 세포) 또는 종양과 같은 세포를 감염시킬 수 있는, 감염 물질 (예컨대 바이러스 또는 세균 물질)에서 발현된다.

[0480] [0471] 일부 구체예에서, 감염 물질은 미생물이다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 바이러스 또는 세균이다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 바이러스이다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 세균이다. 일부 구체예에서, 이러한 감염 물질은 본원에 기재된 분비성 또는 막관통 면역조절 단백질을 포함하는 ICOSL vIgD 폴리펩타이드와 같은 임의의 변이체 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산 서열을 전달할 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 감염 물질에 의해 감염되거나 접촉된 대상자의 세포는 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 세포 표면에 발현시키거나 분비할 수 있다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 또한 세포 및/또는 대상자 내 환경에 다른 치료제 또는 다른 치료제를 인코딩하는 핵산을 전달할 수 있다. 일부 구체예에서, 감염 물질에 의해 전달가능한 다른 치료제는 사이토카인 또는 다른 면역조절 분자를 포함한다.

[0481] [0472] 일부 구체예에서, 감염 물질, 예컨대, 바이러스 또는 세균은 본원에 설명된, 분비성 또는 막관통 면역조절 단백질을 비롯하여, ICOSL vIgD 폴리펩타이드와 같은, 임의의 변이체 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 대상자 내 세포와 접촉 및/또는 감염에 의해, 상기 세포는 감염 물질에 함유된 핵산 서열에 의해 인코딩된, 분비성 또는 막관통 면역조절 단백질을 비롯한, ICOSL vIgD 폴리펩타이드와 같은, 변이체 폴리펩타이드를 발현한다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 대상자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 대상자로부터 세포로 생체외 도입될 수 있다.

[0482] [0473] 일부 구체예에서, 감염 물질에 의해 감염된 세포에 의해 발현되는, 막관통 면역조절 단백질을 비롯한 ICOSL vIgD 폴리펩타이드와 같은 변이체 폴리펩타이드는 막관통 단백질이고 표면 발현된다. 일부 구체예에서, 변이체 폴리펩타이드, 예컨대감염 물질에 의해 감염된 세포에 의해 발현된 분비가능한 면역조절 단백질을 비롯하여 ICOSL vIgD 폴리펩타이드는, 발현되어 세포로부터 분비된다. 막관통 면역조절 단백질 또는 분비된 면역조절 단백질은 설명된 임의의 것일 수 있다.

[0483] [0474] 일부 구체예에서, 감염 물질에 의해 표적화된 대상자 내 세포에는 종양 세포, 면역 세포, 및/또는 항원-제시 세포 (APC)가 포함된다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 종양 미세환경 (TME) 내 세포를 표적화한다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 분비성 또는 막관통 면역조절 단백질을 비롯하여, ICOSL vIgD 폴리펩타이드와 같은 변이체 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을, 목적하는 효과, 예컨대 면역 반응 및/또는 특이적인 세포-매개된 면역 반응, 예컨대 CD4 및/또는 CD8 T 세포 반응 (여기서 상기 CD8 T 세포 반응은 세포독성 T 세포 (CTL) 반응을 포함할 수 있음)을 조절하는 적절한 세포(예를 들어, APC, 예컨대 수지상 세포와 같이, 그 세포 표면에서 펩타이드/MHC 복합체를 나타내는 세포) 또는 조직 (예컨대, 림프구 조직)으로 전달한다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 APC, 예컨대 수지상 세포 (DC)를 표적으로 한다. 일부 구체예에서, 본원에 설명된 감염 물질에 의해 전달되는 핵산 분자는 예컨대 프로모터와 같은 조절 요소, 특정 표적 세포에서, 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 작동적으로 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 적절한 핵산 서열을 포함한다.

[0484] [0475] 일부 구체예에서, 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 감염 물질은 예컨대, 사이토카인, 전구약물 전환 효소, 세포독소 및/또는 검출가능한 유전자 산물과 같이, 하나 이상의 부가적인 유전자 산물을 인코딩하는 핵산 서열도 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 감염 물질은 항암 바이러스이고 상기 바이러스는 부가적인 치료적 유전자 산물을 인코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있ekk (참조: 예컨대 Cancer 9:64-71; Garcia-Aragoncillo 외, (2010) Curr Opin Mol Ther 12:403-411; 미국특허 Nos. 7,588,767, 7,588,771, 7,662,398 및 7,754,221 및 미국특허 Publ. Nos. 2007/0202572, 2007/0212727, 2010/0062016, 2009/0098529, 2009/0053244, 2009/0155287, 2009/0117034, 2010/0233078, 2009/0162288, 2010/0196325, 2009/0136917 및 2011/0064650 참조). 일부 구체예에서, 부가적인 유전자 산물은 면역 반응을 개시 또는 촉진 또는 조절할 수 있는 유전자 산물 또는 표적 세포 (예컨대, 종양 세포)의 사멸을 결과시킬 수 있는 치료적 유전자 산물일 수 있다(예컨대, 사이토카인). 예시적인 유전자 산물은 또한 항암제, 항대사제, 항혈관형성 제, 면역조절 분자, 면역 체크포인트 억제제, 항체, 사이토 카인, 성장 인자, 항원, 세포독성 유전자 산물, 프로-아폽토시스 산물, 항-아폽토시스 유전자 산물, 세포 매트릭스 분해 유전자, 조직 재생 및 인간 체세포를 다능성으로 재 프로그램하기 위한 유전자, 및 본원에 기술되거나 당업자에게 공지된 다른 유전자를 포함할 수 있다. 일부

구체예에서, 추가의 유전자 산물은 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자 (GM-CSF)이다.

[0485] **1. 바이러스**

[0486] [0476] 일부 구체예에서, 감염 물질은 바이러스이다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 항암 바이러스, 또는 면역 세포와 같은 특정 세포를 표적화하는 바이러스이다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 대상자 내 종양 세포 및/또는 암 세포를 표적화한다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 면역 세포 또는 항원-제시 세포 (APC)를 표적화한다.

[0487] [0477] 일부 구체예에서, 감염 물질은 항암 바이러스이다. 항암 바이러스는 종양 세포에 축적되어 종양 세포에서 복제되는 바이러스이다. 종양 세포에서의 복제 및 본원에 기술된 변이체 면역조절 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산의 선택적 전달에 의해, 종양 세포가 용해되고 종양이 수축되어 제거될 수 있다. 종양 용해성 바이러스는 또한 광범위한 숙주 및 세포 유형 범위를 가질 수 있다. 예를 들어, 항암 바이러스는 종양 및/또는 전이를 포함하는 면역특발성 세포 또는 면역특발성 조직에 축적될 수 있고, 또한 상처 조직 및 세포를 포함하여, 본원에 기재된 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 광범위한 세포 유형에서 전달 및 발현시킬 수 있다. 종양용해 바이러스는 도한 종양 세포 특이적 방식으로 복제되어, 종양세포 용해 및 효율적인 종양 퇴화를 야기할 수도 있다.

[0488] [0478] 예시적인 항암 바이러스로는 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 대상포진 바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 레오바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 파보바이러스, 홍역 바이러스, 수포성 구내염 바이러스 (VSV), 콕사키 바이러스 및 백시니아 바이러스를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 항암 바이러스는 고형 종양은 특이적으로 콜로니화할 수 있지만, 다른 장기는 감염시키지 않아, 본원에 설명된 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 그러한 고형 종양에 전달하기 위한 감염 물질로서 사용가능하다.

[0489] [0479] 본원에 설명된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산을 전달하는데 사용가능한 종양분해 바이러스는, 기술분야에 알려진 임의의 것일 수 있고 예컨대 수포성 구내염 바이러스가 이에 포함된다. 예컨대, 미국특허 Nos. 7,731,974, 7,153,510, 6,653,103 및 미국특허 Pub. Nos. 2010/0178684, 2010/0172877, 2010/0113567, 2007/0098743, 20050260601, 20050220818 및 EP Pat. Nos. 1385466, 1606411 및 1520175; 단순포진 바이러스, (예컨대, 미국특허 Nos. 7,897,146, 7,731,952, 7,550,296, 7,537,924, 6,723,316, 6,428,968 및 미국특허 Pub. Nos., 2014/0154216, 2011/0177032, 2011/0158948, 2010/0092515, 2009/0274728, 2009/0285860, 2009/0215147, 2009/0010889, 2007/0110720, 2006/0039894, 2004/0009604, 2004/0063094, 국제특허공개 Nos., WO 2007/052029, WO 1999/038955; 레트로바이러스, 참조: 예컨대, 미국특허 Nos. 6,689,871, 6,635,472, 5,851,529, 5,716,826, 5,716,613 및 미국특허 Pub. No. 20110212530; 백시니아 바이러스, 참조, 예컨대, 2016/0339066, 및 아데노-관련 바이러스, 예컨대, 미국특허 Nos. 8,007,780, 7,968,340, 7,943,374, 7,906,111, 7,927,585, 7,811,814, 7,662,627, 7,241,447, 7,238,526, 7,172,893, 7,033,826, 7,001,765, 6,897,045, 및 6,632,670 참조.

[0490] [0480] 종양 용해성 바이러스는 또한 병독성을 약화시키고, 그의 안전성 프로파일을 향상시키며, 종양 특이성을 향상시키도록 유전적으로 변형된 바이러스를 포함하며, 이들은 또한 세포 독소, 사이토카인, 전구약물 전환 효소 등의 추가 유전자를 갖춤으로 해서 바이러스의 전반적인 효능이 증강된다(참조: 예컨대, Kirn 외, (2009) Nat Rev Cancer 9:64-71; Garcia-Aragoncillo 외, (2010) Curr Opin Mol Ther 12:403-411; 참조 미국특허 Nos. 7,588,767, 7,588,771, 7,662,398 및 7,754,221 및 미국특허 Publ. Nos. 2007/0202572, 2007/0212727, 2010/0062016, 2009/0098529, 2009/0053244, 2009/0155287, 2009/0117034, 2010/0233078, 2009/0162288, 2010/0196325, 2009/0136917 및 2011/0064650). 일부 구체예에서, 항암 바이러스는 암 세포에서 선택적으로 복제됨으로 해서 항암이 되도록 변형된 것들일 수도 있다. 예를 들어, 항암 바이러스는 종양 치료법 및 유전자 치료법으로 변형된 방향성을 갖도록 조작된 아데노바이러스이다. 이러한 예로는 ONYX-015, H101 및 Ad5ΔCR (Hallden and Portella (2012) Expert Opin Ther Targets, 16 : 945-58) 및 TNFerade (McLoughlin 외 (2005) Ann. Surg. Oncol., 12 : 825-30), 또는 조건부로 복제가능한 아데노 바이러스 Oncorine®를 들 수 있다.

[0491] [0481] 일부 구체예에서, 감염 물질은 변형된 단순포진 바이러스이다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 본원에 설명된 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 함유하도록 변형된, Talimogene laherparepvec의 변형된 버젼이다. (T-Vec, Imlygic 또는 OncoVex GM-CSF로도 알려짐). 일부 구체예에서, 감염 물질은 예컨대, WO 2007/052029, WO 1999/038955, US 2004/0063094, US 2014/0154216에 설명되어 있는 변형된 단순포진 바이러스, 또는 그의 변이체이다.

[0492] [0482] 일부 구체예에서, 감염 물질은 바이러스가 투여된 대상자에서 특정한 세포 유형을 표적화하는 바이러스,

예컨대 면역 세포 또는 항원-제시 세포 (APCs)를 표적화하는 바이러스이다. 수지상 세포 (DCs)는 면역 반응의 개시 및 제어에 필수적인 APC이다. DC는 항원을 포획 및 프로세싱할 수 있고, 말초에서 임파선 기관으로 이동하여 주요조직적합 복합체 (MHC)-제한된 방식으로 휴지 T 세포에 항원을 제시할 수 있다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 DC에서 발현을 위한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 전달하도록 DC를 특이으로 표적화할 수 있는 바이러스이다. 일부 구체예에서, 바이러스는 렌티바이러스 또는 그의 변이체 또는 유도체, 예컨대 통합-결핍 렌티바이러스 벡터이다. 일부 구체예에서, 바이러스는 DC와 같은 세포 표면 마커 수지상 세포-특이적 세포간 부착 분자-3 포획(grabbing) 비-인테그린 (DC-SIGN)을 발현하는 세포에 효과적으로 결합하여 생산적으로 감염시키기 위해 슈도타이프된 렌티바이러스이다. 일부 구체예에서, 바이러스는 WO 2013/149167에 설명된 것과 같은, 신드비스 바이러스 E2 당단백질 또는 그의 변형된 형태에 의해 슈도타이프된 렌티바이러스이다. 일부 구체예에서, 바이러스는 DC에 관심 서열 (예를 들어, 본원에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산)의 전달 및 발현을 허용한다. 일부 구체예에서, 바이러스는 WO 2008/011636 또는 US 2011/0064763, Tareen et al. (2014) Mol. Ther., 22:575-587에 기재된 것들, 또는 그의 변이체를 포함한다. 수지상 세포-지향된 벡터 플랫폼의 예는 ZVex™이다.

[0493] **2. 세균(Bacteria)**

[0494] [0483] 일부 구체예에서, 감염 물질은 세균이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 세균은 본 명세서에 설명된 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 예컨대, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 종양 세포, 면역 세포, 항원-제시 세포 및/또는 식세포 등 대상자 내 표적 세포에 전달할 수 있다. 일부 구체예에서, 세균은 변이체 면역조절 폴리펩타이드의 발현을 위한 환경에서 표적 특이 세포로의 표적화 및/또는 변이체 면역조절 폴리펩타이드의 발현 및/또는 분비를 위해, 종양 미세환경(TME)와 같은, 대상자 내 특이적 환경으로 바람직하게 표적화될 수 있다.

[0495] [0484] 일부 구체예에서, 세균은 플라스미드 DNA의 세균-매개 전달을 통해 핵산을 포유동물 세포에 전달한다(세균감염(bactofection)이라고도 함). 예를 들어, 일부 구체예에서, 유전자 물질의 전달은 표적 세포로의 세균 전체의 유입을 통해 달성된다. 일부 구체예에서, 자발적 또는 유도된 세균 용해(bacterial lysis)는 후속적인 진핵세포 발현을 위한 플라스미드 방출로 이어질 수 있다. 일부 구체예에서, 세균은 핵산을 비-식세포성 포유동물 세포(예컨대 종양 세포), 및/또는 식세포, 컨대 특정 면역 세포 및/또는 APC로 전달할 수 있다. 일부 구체예에서, 세균에 의해 전달된 핵산은 발현을 위한 대상자의 세포핵으로 전달될 수 있다. 일부 구체예에서, 핵산은 특정 숙주 세포에서, 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 작동가능하게 연결된 서열, 예컨대 프로모터 또는 인핸서와 같은 조절 요소의 발현에 필요한 적절한 핵산 서열도 포함한다. 일부 구체예에서, 세균인 감염 물질은 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산을, 예컨대, 표적 세포에 의한 번역을 위해 표적 세포의 세포질에 전달된 미리 만들어진 번역-능력 RNA와 같은 RNA의 형태로 전달할 수 있다.

[0496] [0485] 일부 구체예에서, 세균은 예컨대 종양 세포와 같은 표적 세포를 복제 및 용해시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 세균은 핵산 서열s 및/또는 유전자 산물을 함유하거나 및/또는 표적 세포의 세포질에 방출할 수 있으므로, 종양 세포와 같은 표적 세포를 사멸시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 예컨대, 종양 미세환경 (TME)과 같은 대상자 내의 특정 환경에서 특이적으로 복제할 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 세균은 혐기성 또는 저산소 미세환경에서 특이적으로 복제가능하다. 일부 구체예에서, 특정 환경에 존재하는 조건 또는 인자들, 예컨대 TME 내의 세포에 의해 생산되는 아스파테이트, 세린, 시트레이트, 리보스 또는 갈락토스는 그 환경으로 세균을 유인하는 화학유인제로서 작용할 수 있다. 일부 구체예에서, 세균은 예컨대, TME와 같은 환경에서 본 발명의 면역조절 단백질을 발현 및/또는 분비할 수 있다.

[0497] [0486] 일부 구체예에서, 감염 물질은 리스테리아 종, 비피도박테리움 종, 대장균 종, 클로스트리듐 종, 살모넬라 종, 시겔라 종, 비브리오 종 또는 예르시니아 종인 세균이다. 일부 구체에에서, 세균은 리스테리아 모노시토겐스, 살모넬라 타이피뮤리움, 살모넬라 콜레라스위스, 대장균, 비브리오 콜레라, 클로스트리듐 퍼프린겐스, 클로스트리듐 부티리쿰, 클로스트리듐 노비이, 클로스트리듐 아세토부틸리쿰, 비피도박테리움 인판티스, 비피도박테리움 롱엄 및 비피도벡티리움 아돌레센티스 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 세균은 조작된 세균이다. 일부 구체예에서, 세균은 예컨대 문헌 [Seow 및 Wood (2009) Molecular Therapy 17(5):767-777; Baban 외 (2010) Bioengineered Bugs 1:6, 385-394; Patyar 외 (2010) J Biomed Sci 17:21; Tangney 외 (2010) Bioengineered Bugs 1:4, 284-287; van Pijkeren 외 (2010) Hum Gene Ther. 21(4):405-416; WO 2012/149364; WO 2014/198002; US 9103831; US 9453227; US 2014/0186401; US 2004/0146488; US 2011/0293705; US 2015/0359909 및 EP 3020816]에 설명된 것과 같은 조작된 세균이다. 세균은 본원에서 제공된

변이체 면역조절 폴리펩타이드, 컨쥬게이트 및/또는 융합체를 인코딩하는 핵산 서열을 대상자에 전달하도록, 및/또는 이러한 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 대상자에서 발현하도록 변형될 수 있다.

[0498] **IV. 폴리펩타이드 또는 세포 생산을 위한 핵산, 벡터 및 방법**

[0499] [0487] 본 발명에 따라 본 발명에서 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드의 다양한 임의의 구체예들을 인코딩하는, "핵산"이라 통칭되는 단리된 핵한 또는 재조합 핵산이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 발명에서 제공된 핵산은 후술하는 것들을 비롯하여, 본 발명에서 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드의 재조합적 생산(예컨대, 발현)에 유용하다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 핵산은 후술하는 것들을 비롯하여, 본 발명에서 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드를 세포, 예컨대 조작된 세포, 예컨대 면역 세포, 또는 감염 물질 세포에서 발현하는데 유용하다. 본 발명에 따라 제공되는 핵산은 RNA 형태 또는 DNA 형태일 수 있고, 여기에는 mRNA, cRNA, 재조합 또는 합성 RNA 및 DNA, 및 cDNA가 포함된다. 본원에서 제공된 핵산은 일반적으로 DNA 분자이고 대체로 이중-가닥 DNA 분자이다. 그러나, 단일-가닥 DNA, 단일-가닥 RNA, 이중-가닥 RNA 및 하이브리드 DNA/RNA 핵산 또는 본 발명의 임의의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 이의 조합 역시도 제공된다.

[0500] [0488] 또한 본원에서 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드를 생산하는데 유용한 재조합 발현 벡터 및 재조합 숙주 세포도 제공된다.

[0501] [0489] 또한 제공된 핵산 분자 또는 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드 중 어느 하나, 예컨대 막관통 면역조절 폴리펩타이드 또는 분비가능한 면역조절 폴리펩타이드 중 어느 하나를 함유하는 조작된 세포, 예컨대 조작된 면역 세포도 제공된다.

[0502] [0490] 또한 제공된 핵산 분자 또는 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 폴리펩타이드 중 어느 하나, 예컨대 막관통 면역조절 폴리펩타이드 또는 분비가능한 면역조절 폴리펩타이드 중 어느 하나를 함유하는 감염 물질, 예컨대 세균 또는 바이러스 세포도 제공된다.

[0503] [0491] 전술한 임의의 구체예에서, 본 발명에 제공된 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 재조합 DNA 및 클로닝 기술을 이용하여 세포 내로 도입될 수 있다. 이를 위해, 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 재조합 DNA 분자를 작제한다. 이러한 DNA 분자를 제조하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 펩타이드를 코딩하는 서열을 적절한 제한 효소를 이용하여 DNA로부터 잘라낼 수 있다. 별법으로, DNA 분자는 포스포르아미다이트법과 같은 화학 합성 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 또한, 이러한 기술들을 조합 사용할 수도 있다. 일부 사례에서, 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)을 통해 재조합 또는 합성 핵산을 생성할 수 있다. 일부 구체예에서, 제공된 설명에 따라 적어도 하나의 친화성-변형된 IgSF 도메인 및 일부 구체예에서, 시그널 펩타이드, 막관통 도메인 및/또는 엔도도메인을 함유하는 하나 이상의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 DNA 삽입물이 생성될 수 있다. 이 DNA 삽입물은 당업자에게 공지된 바와 같이 적절한 형질도입/형질감염 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 또한, 이들 핵산 분자를 함유하는 발현 벡터도 제공된다.

[0504] [0492] 일부 구체예에서, 발현 벡터는 단백질의 발현에 적합한 조건 하에서 적절한 세포내에서 면역조절 단백질을 발현할 수 있다. 일부 측면에서, 핵산 분자 또는 발현 벡터는 적절한 발현 조저러 서열에 작동적으로 연결된 면역조절 단백질을 인코딩하는 DNA 분자를 포함한다. DNA 분자 벡터 내 삽입 전 또는 후에 이러한 작동 연결을 수행하는 방법은 잘 알려져 있다. 발현 조절 서열에는 프로모터, 액티베이터, 인핸서, 오퍼레이터, 리보좀 결합 부위, 개시 시그널, 종결 시그널, 캡(cap) 시그널, 폴리아데닐화 시그널 및 전사 또는 번역 제어와 관련된 시그널이 포함된다.

[0505] [0493] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질의 발현은 발현을 제어 도는 조절하기 위해 프로모터 또는 인핸서에 의해 조절된다. 프로모터는 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자의 일부분에 작동적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 프로모터는 구성적 활성 프로모터(constitutively active promotor)이다(예컨대 조직-특이적인 구성적 활성 프로모터 도는 그 밖의 구성 프로모터). 일부 구체예에서, 프로모터는 유도물질(예컨대 T 세포 활성화 시그널)에 대해 응답할 수 있는 유도성 프로모터이다.

[0506] [0494] 일부 구체예에서, 구성 프로모터는 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자에 작동적으로 연결된다. 대표적인 구성 프로모터에는 SV(Simian vacuolating) 바이러스 40 (SV40) 프로모터, CMV 프로모터, UbC 프로모터 및 EF-1 알파 프로모터가 포함된다. 일부 구체예에서, 구성 프로모터는 조직 특이적이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 프로모터는 면역 세포, 림프구 또는 T 세포와 같은 특정 조직에서 면역조절 단백질의 구성적 발현을 허용한다. 예시적인 조직 특이적 프로모터는 미국특허 No. 5,998,205에 설명되어 있

고, 예를 들어, 태아(feto)단백질, DF3, 티로시나제, CEA, 계면활성제 단백질, 및 ErbB2 프로모터가 이에 포함된다.

[0507] [0495] 일부 구체예에서, 유도가능한 프로모터는 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자에 작동적으로 연결되어 적절한 전사 인듀서의 존재 또는 부재를 조절함으로써 핵산의 발현을 제어할 수 있다. 예를 들어, 프로모터는 예컨대 공개된 테트라사이클린-조절된 시스템 또는 기타 조절가능한 시스템 (예컨대 공개된 국제 PCT Appl. No. WO 01/30843)에서와 같은 조절된 프로모터 및 전사인자 발현 시스템일 수 있어, 인코딩된 폴리펩타이드의 발현을 제어하는 것이 가능하다. 예시적인 조절가능한 프로모터 시스템은 예를 들어, Clontech사 (Palo Alto, CA)로부터 입수가능한 Tet-On (및 Tet-Off) 시스템이다. 이 프로모터 시스템은 테트라사이클린 또는 테트라사이클린 유도체 예컨대 독시사이클린에 의해 조절되는 형질전환 유전자의 조절된 발현을 허용한다. 다른 조절 가능한 프로모터 시스템이 공지되어 있다 (예를 들어, 리간드 결합 도메인 및 전사 조절 도메인 (예컨대 호르몬 수용체의 도메인)을 함유하는 유전자 스위치에 대해 설명하고 있는, 공개된 미국특허출원 No. 2002-0168714, 명칭: "단일 사슬, 모노머, 리간드 의존성 폴리펩타이드 스위치를 이용한 유전자 발현의 조절" 참조).

[0508] [0496] 일부 구체예에서, 프로모터는 T-세포 활성화 시그널링에 반응하는 요소에 반응성이다. 오로지 예시 목적의 일부 구체에에서, 조작된 T 세포는 면역조절 단백질 및 상기 면역조절 단백질의 발현을 제어하기 위해 작동적으로 연결된 프로모터를 인코딩하는 발현 벡터를 포함한다. 조작된 T 세포는 예컨대 조작된 T 세포 수용체 (TCR) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 통한 시그널링에 의해 활성화되고, 그에 의해 반응성 프로모터를 통한 면역조절 단백질의 발현 및 분비가 촉발된다.

[0509] [0497] 일부 구체예에서, 유도성 프로모터는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자에 작동적으로 연결되어 상기 면역조절 단백질이 활성화된 T-세포의 핵 인자(NFAT) 또는 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄 인핸서(NF-κB)에 응답하여 발현된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 유도성 프로모터는 NFAT 또는 NF-κB에 대한 결합 부위를 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 프로모터는 NFAT 또는 NF-κB 프로모터 또는 그의 기능성 변이체이다. 그러므로, 일부 구체예에서, 핵산은 면역조절 단백질의 발현 조절을 가능하게 하면서 면역조절 단백질의 독성을 감소 또는 제거할 수도 있다. 특히, 본 발명의 핵산을 포함하는 조작된 면역 세포는 그 세포 (예컨대, 세포에 의해 발현된 T-세포 수용체 (TCR) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR))가 항원에 의해 특이적으로 자극되거나 및/또는 그 세포(예컨대, 세포의 칼슘 시그널링 경로)가 예컨대 포볼 미리스테이트 아세테이트(PMA: phorbol myristate acetate)/이오노마이신에 의해 비-특이적으로 자극되는 경우에만 면역조절 단백질을 발현 및 분비한다. 따라서, 면역조절 단백질의 일부 사례에서의 발현 및 분비는 오로지 필요한 때와 장소 (예컨대, 감염 질환-유발 물질의 존재, 암, 또는 종양 부위)에서만 일어나도록 조절될 수 있으므로, 바람직하지 못한 면역조절 단백질 상호작용을 감소 또는 회피할 수 있다.

[0510] [0498] 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산은 NFAT 프로모터, NF-κB 프로모터, 또는 그의 기능성 변이체를 인코딩하는 적절한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 본 명세서에서 "NFAT 프로모터"라 함은 최소 프로모터에 연결된 하나 이상의 NFAT 응답 요소를 가리킨다. "NF-κB 프로모터"는 최소 프로모터에 연결된 하나 이상의 NF-κB 응답성 요소를 가리킨다. 일부 구체예에서, 어떤 유전자의 최소 프로모터는 최소 인간 IL-2 프로모터 또는 CMV 프로모터이다. NFAT 응답성 요소들(responsive elements)은, 예컨대, NFAT1, NFAT2, NFAT3, 및/또는 NFAT4 응답성 요소를 포함할 수 있다. NFAT 프로모터, NF-κB 프로모터, 그의 기능성 변이체들은 결합 모티프를 임의의 수, 예컨대 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개 또는 최대 12개까지 포함할 수 있다.

[0511] [0499] DNA 분자를 갖는 결과적인 재조합 발현 벡터를 이용하여 적절한 숙주를 형질전환한다. 이 형질전환은 기술분야에 공지인 방법을 이용하여 수행가능하다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 핵산은 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산에 작동적으로 연결된 분비 또는 시그널 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하여, 결과적인 가용성 면역조절 폴리펩타이드를 배양 배지, 숙주 세포, 또는 숙주 세포 페리플라즘(periplasm)으로부터 회수할 수 있다. 또 다른 구체에에서, 적절한 발현 조절 시그널은 면역조절 폴리펩타이드의 막 발현을 허용한다. 또한, 상업적으로 입수가능한 키트 및 계약 제조사를 이용하여 본원에서 제공된 조작된 세포 또는 재조합 숙주 세포를 제조할 수 있다.

[0512] [0500] 일부 구체예에서, DNA 분자를 갖는 결과적인 발현 벡터를 이용하여 적절한 세포를 형질전환, 예컨대 형질도입한다. 도입은 공지 방법을 이용하여 수행할 수 있다. 예시적인 방법에는 레트로바이러스 또는 렌티바이러

스와 같은 바이러스를 경유하거나, 형질도입, 트랜스포존 및 전기천공을 포함하여, 수용체들을 인코딩하는 핵산을 전달하기 위한 방법들이 포함된다. 일부 구체예에서, 발현 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 구체예에서, 핵산은 렌티바이러스 또는 레트로바이러스 형질도입 방법에 의해 세포 내로 전달된다.

[0513] [0501] 포유동물 T-세포 또는 APC를 포함하여, 공개적으로 입수 가능한 다수의 공지된 포유동물 숙주 세포 중 임의의 것을 폴리펩타이드 또는 조작된 세포의 제조에 사용할 수 있다. 세포의 선택은 당해 기술 분야에서 인정되는 다수의 인자에 의존한다. 여기에는 예를 들어, 선택된 발현 벡터와의 호환성, DNA 분자에 의해 인코딩된 펩타이드의 독성, 형질전환 속도, 펩타이드 회수 용이성, 발현 특성, 생물-안전성 및 비용 등이 포함된다. 이러한 인자들의 균형은 모든 세포가 특정 DNA 서열의 발현에 동등하게 효과적일 수는 없다는 이해와 맞물려야 한다.

[0514] [0502] 일부 구체예에서, 숙주 세포는 효모 세포와 같은 다양한 진핵 세포 또는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 또는 HEK293 세포와 같은 포유동물 세포일 수 있다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 현탁 세포이고 폴리펩타이드는 배양된 현탁액, 예를 들어 배양된 현탁액 CHO 세포, 예컨대 CHO-S 세포에서 조작되거나 제조된다. 일부 예에서, 세포주는 DG44 및 DUXB11과 같은 DHFR (DHFR-)이 결핍된 CHO 세포주이다. 일부 구체예에서, 세포는 글루타민 신타제(GS), 예를 들어 CHO-S 세포, CHOK1 SV 세포, 및 및 CHOZN((R)) GS-/- 세포를 결여한다. 일부 구체예에서, 현탁 CHO 세포와 같은 CHO 세포는 CHO-S-2H2 세포, CHO-S- 클론 14 세포 또는 ExpiCHO-S 세포일 수 있다.

[0515] [0503] 일부 구체예에서, CHO 세포로부터 제공된 ICOSL 폴리펩타이드를 발현 시키면 생성된 단백질의 보다 균질한 조성물이 생성된다. 일부 구체예에서, 제공된 ICOSL 폴리펩타이드는 단백질이 완전한 ECD 참조 서열을 함유하고/하거나 프로테아제 절단 부위 (예를 들어, LQQN/LT)를 함유하는 ICOSL 폴리펩타이드에 비해, CHO 세포로부터 발현될 때 보다 균질한 생성물을 초래한다. 일부 구체예에서, 본원에서 생성된 ICOSL 변이체 폴리펩타이드를 함유하는 생성된 단백질의 조성물의 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%는 동일한 아미노산 길이를 갖거나 또는 같은 크기이다. 크기의 균일성을 평가하는 기술에는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 크기 배제 크로마토그래피, SDS 페이지 또는 시퀀싱이 포함된다.

[0516] [0504] 일부 구체예에서, 숙주 세포는 예컨대 효모 세포, 또는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 또는 HEK293 세포 등의 포유동물 세포와 같은 다양한 진핵 세포일 수 있다. 숙주 세포는 또한 예컨대 대장균(*E. coli*)과 같은 원핵세포일 수도 있다. 형질전환된 재조합 숙주를 폴리펩타이드 발현 조건에서 배양한 다음 정제하여 가용성 단백질을 얻는다. 재조합 숙주 세포는 바람직한 폴리펩타이드가 발현되도록 통상적인 발효 조건에서 배양할 수 있다. 이러한 발효 조건은 기술분야에 잘 알려져 있다. 마지막으로, 본원에서 제공된 폴리펩타이드는 황산 암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포셀룰로스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피 및 친 화성 크로마토 그래피를 비롯한, 당업계에 널리 공지된 다수의 방법 중 임의의 방법에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다, 단백질 재폴딩(refolding) 단계는 필요에 따라 성숙한 단백질의 구성을 완료하는 데 사용할 수 있다. 최종적으로, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)가 최종 정제 단계에서 사용될 수 있다.

[0517] [0505] 일부 구체예에서, 세포는 면역 세포, 예컨대 조작된 세포를 제조하는 것과 관련된 전술한 임의의 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 조작된 세포는 일차 세포이다. 일부 구체예에서, 조작된 세포는 대상자에 있어 자가(autologous)인 세포이다. 일부 구체예에서, 조작된 세포는 대상자에 대해 동종이계(allogeneic)인 세포이다. 일부 구체예에서, 조작된 세포는 예컨대 백혈구 치환에 의해 대상자로부터 수득되고, 면역조절 폴리펩타이드,예컨대 막관통 면역조절 폴리펩타이드 또는 분비가능한 면역조절 폴리펩타이드의 발현을 위해 생체외에서 형질전환된다.

[0518] [0506] 또한 본 발명에 따라 본 발명에 설명된 감염 물질에 함유된 임의의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산도 제공된다. 일부 구체예에서, 감염 물질은 핵산을 대상자 내 세포에 전달하거나, 및/또는 인코딩된 변이체 폴리펩타이드를 세포에서 발현시킨다. 또한 이러한 감염 물질을 생성, 생산 또는 변형하는데 사용되는 핵산도 제공된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본 발명에 따라 감염 물질의 생성, 대상자 내 세포로의 전달 및/또는 대상자 내 세포에서의 변이체 면역조절 폴리펩타이드의 발현을 위해, 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 함유하는 벡터 및/또는 플라스미드도 제공된다.

[0519] [0507] 일부 구체예에서, 제공된 핵산은 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 재조합 바이러스 또는 세균성 벡터이다. 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 표적 세포에 의한 발현을 위해 대상자 내 표적 세포에 전달될 핵산 서열 및/또는 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 감염 물질을 생산하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 발현 벡터이다. 일부 구체예에서, 재

조합 벡터는 표적 세포에서 감염 물질의 생성 및/또는 생산 및 발현에 필요한 적절한 서열을 포함한다.

[0520] [0508] 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 플라스미드 또는 코스미드이다. 본 발명에 설명된 것과 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열들을 함유하는 플라스미드 또는 코스미드는 공지기술에 따라 쉽게 작제할 수 있다 감염 물질의 생성을 위해, 벡터 또는 게놈을 플라스미드 형태로 작제한 다음 패키징 또는 프로듀서 세포주 또는 숙주 세균에 형질감염시킬 수 있다. 재조합 벡터는 임의의 공지 재조합 기술으르 이용하여 생성가능하다. 일부 구체예에서, 벡터는 원핵생물 복제 원점 및/또는 원핵생물 시스템에서의 증식 및/또는 선택에 대한 약물 내성과 같은 검출가능하거나 선택가능한 마커를 부여하는 유전자를 포함할 수 있다.

[0521] [509] 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 바이러스 벡터이다. 예시적인 재조합 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 게놈, 폭스바이러스 벡터 게놈, 백시니아 바이러스 벡터 게놈, 아데노바이러스 벡터 게놈, 아데노바이러스-관련 바이러스 벡터 게놈, 헤르페스 바이러스 벡터 게놈, 및 알파 바이러스 벡터 게놈을 포함한다. 바이러스 벡터는 살아있거나, 약독화되거나, 복제 조건적 또는 복제 결핍적, 비-병원성(결여), 복제 경쟁 바이러스 벡터일 수 있고 및/또는 예컨대 본 발명에서 제공된 변이체 면역조절 폴리펩타이드와 같은 이종 유전자 산물을 발현하도록 변형된다. 바이러스 생성을 n이한 벡터 역시도 바이러스의 약화를 변경하기 위해 변형될 수 있고 여기에는 전사 또는 번역 로드를 증가 또는 감소시키는 방법이 포함된다.

[0522] [0510] 사용가능한 예시적인 바이러스 벡터로는 변형된 백시니아 바이러스 벡터 (예컨대, Guerra 외, J. Virol. 80:985-98 (2006); Tartaglia 외, AIDS Research and Human Retroviruses 8: 1445-47 (1992); Gheradi 외, J. Gen. Virol. 86:2925-36 (2005); Mayr 외, Infection 3:6-14 (1975); Hu 외, J. Virol. 75: 10300-308 (2001); 미국특허 Nos. 5,698,530, 6,998,252, 5,443,964, 7,247,615 및 7,368,116 참조); 아데노바이러스 벡터 또는 아데노바이러스-관련 바이러스 벡터 (예컨대, Molin 외, J. Virol. 72:8358-61 (1998); Narumi 외, Am J. Respir. Cell Mol. Biol. 19:936-41 (1998); Mercier 외, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:6188-93 (2004); 미국특허 Nos. 6,143,290; 6,596,535; 6,855,317; 6,936,257; 7,125,717; 7,378,087; 7,550,296 참조); 쥐의 백혈병 바이러스(MuLV)에 기초한 것, 기본 원숭이 백혈병 바이러스 (GaLV), 에코트로픽(ecotropic) 레트로바이러스es, 원숭이 면역결핍 바이러스 (SIV), 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 및 이의 조합을 비롯한 레트로바이러스 벡터 (예컨대, Buchscher 외, J. Virol. 66:2731-39 (1992); Johann 외, J. Virol. 66: 1635-40 (1992); Sommerfelt 외, Virology 176:58-59 (1990); Wilson 외, J. Virol. 63:2374-78 (1989) ; Miller 외, J. Virol. 65:2220-24 (1991); Miller 외, Mol. Cell Biol. 10:4239 (1990) ; Kolberg, NIH Res. 4:43 1992; Cornetta 외, Hum. Gene Ther. 2:215 (1991) 참조); 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1), HIV-2, 고양이의 면역결핍 바이러스 (FIV), 말의 감염성 빈혈 바이러스, 원숭이 면역결핍 바이러스 (SIV), 및 마에디/비스나(maedi/visna) 바이러스에 기초한 것과 같은 렌티바이러스 벡터 (예컨대, Pfeifer 외, Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2: 177-211 (2001); Zufferey 외, J. Virol. 72: 9873, 1998; Miyoshi 외, J. Virol. 72:8150, 1998; Philpott 및 Thrasher, Human Gene Therapy 18:483, 2007; Engelman 외, J. Virol. 69: 2729, 1995; Nightingale 외, Mol. Therapy, 13: 1121, 2006; Brown 외, J. Virol. 73:9011 (1999); WO 2009/076524; WO 2012/141984; WO 2016/011083; McWilliams 외, J. Virol. 77: 11150, 2003; Powell 외, J. Virol. 70:5288, 1996 참조) 또는 이들의 임의의 변이체, 및/또는 전술한 임의의 바이러스를 생성하는데 사용가능한 벡터를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 패키징 세포주에서와 같이 RNA 바이러스에 대한 경우처럼, 바이러스 게놈의 발현을 조절할 수 있는 프로모터 또는 인핸서 서열과 같은 조절 사열을 포함할 수 있다 (예컨대, 미국특허 Nos.5,385,839 및 5,168,062 참조).

[0523] [0511] 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 발현 벡터, 예컨대, 표적 세포, 예컨대, 대상자 내 세포, 예컨대, 종양 세포, 면역 세포 및/또는 APC 내로 전달될 때 인코딩된 유전자 산물의 발현을 허용하는 발현 벡터이다. 일부 구체예에서, 감염 물질에 함유된 재조합 발현 벡터는 대상자 내 표적 세포에서 면역조절 단백질을, 상기 단백질의 발현에 적합한 조건 하에서 발현할 수 있다.

[0524] [0512] 일부 측면에서, 핵산 또는 발현 벡터는 적절한 발현 조절 서열에 작동적으로 연결된 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 서열의 벡터 내로의 삽입 전 또는 후에, 이 작동가능한 연결에 영향을 미치는 방법은 잘 알려져 있다. 발현 조절 서열의 예로는 프로모터, 액티베이터, 인핸서, 오퍼레이터, 리보좀 결합 부위, 개시 시그널, 종결 시그널, 캡 시그널, 폴리아데닐화 시그널 및 전사와 번역의 조절과 관련된 기타 시그널을 들 수 있다. 프로모터는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 서열의 일부에 작동적으로 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 프로모터는 표적 세포 내의 구성적으로 활성적인 프로모터이다 (예컨대 조직-특이적인 구성적으로 활성인 프로모터 또는 그 밖의 구성 프로모터). 예를 들어, 재조합 발현 벡터는 또한 림프구 조직-특이적 전사 조절 요소 (TRE) 예컨대 B 림프구, T 림프구, 또는 수지상 세포 특이적

TRE이다. 림프구 조직 특이적 TRE는 기술분야에 알려져 있다 (예컨대, Thompson 외, Mol. Cell. Biol. 12:1043-53 (1992); Todd 외, J. Exp. Med. 177:1663-74 (1993); Penix 외, J. Exp. Med. 178:1483-96 (1993) 참조). 일부 구체예에서, 프로모터는 유도 물질(예컨대 T 세포 활성화 시그널)에 응답할 수 있는 유도성 프로모터이다. 일부 구체예에서, 대상자 내 표적 세포, 예컨대, 종양 세포, 면역 세포 및/또는 APC에 전달된 핵산은 전술한 임의의 조절 요소에 작동적으로 연결될 수 있다.

[0525] [0513] 일부 구체예에서, 벡터 세균성 벡터, 예컨대 세균성 플라스미드 또는 코스미드이다. 일부 구체예에서, 세균성 벡터는 포유동물 세포에 대한 플라스미드 DNA의 세균-매개 전달을 통해 표적 세포, 예컨대, 종양 세포, 면역 세포 및/또는 APCs에 전달된다(세균감염(bactofection)이라고도 함). 일부 구체예에서, 전달된 세균성 벡터는 표적 세포 내에서의 발현을 위해 적절한 발현 조절 서열, 예컨대 전술한 바와 같은 프로모터 서열 및/또는 인핸서 서열, 또는 임의의 조절 서열도 함유한다. 일부 구체예에서, 세균성 벡터는 감염 물질, 예컨대, 세균에서, 인코딩된 변이체 폴리펩타이드의 발현 및/또는 분비를 위한 적절한 발현 조절 서열을 함유한다.

[0526] [0514] 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 폴리펩타이드는 합성법에 의해서도 만들어질 수 있다. 고상 합성법이 개별적인 펩타이드를 만드는 바람직한 기술인데 이는 이 기술이 소형 펩타이드 제조시 비용면에서 가장 효율적인 방법이기 때문이다. 예컨대, 잘 알려진 고상 합성 기술에는 보호기, 링커, 및 고상 지지체의 사용, 그리고 특이적인 보호 및 탈보호 반응 조건, 링커 절단 조건, 스캐빈저의 사용, 및 고상 펩타이드 합성의 기타 측면을 이용하는 것이 포함된다. 이어서 펩타이드를 본원에 제공된 바와 같은 폴리펩타이드 내로 조립할 수 있다.

[0527] **V. 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 면역조절 단백질의 활성 면역조절을 평가하는 방법**

[0528] [0515] 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 (예컨대 전장 및/또는 특이적 결합 단편 또는 그의 컨쥬게이트, 적층 작제물 또는 융합체)는 T 세포 활성화를 조절하는 면역조절 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, ICOSL 폴리펩타이드는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 대조군에 상대적으로 일차 T 세포 분석시 IFN-감마 발현을 조절한다. 일부 경우에서, IFN-감마 발현의 조절은 대조군에 상대적으로 IFN-감마 발현을 증가 또는 감소시킬 수 있다. 특이적인 결합 및 IFN-감마 발현을 알아내기 위한 분석법은 기술분야에 잘 알려져 있고 여기에는 배양 상등액에서 인터페론-감마 사이토카인 수준을 측정하는 MLR (림프구 혼합 배양반응) 분석법 (Wang 외, Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56), SEB (스타필로코커스 내독소 B) T 세포 자극 분석법(Wang 외, Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56), 및 항-CD3 T 세포 자극 분석법 (Li 및 Kurlander, J Transl Med. 2010: 8: 104) 등이 포함된다

[0529] [0516] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 일부 구체예에서, 야생형 ICOSL 대조군에 비해 일차 T-세포 분석에서 IFN-감마 (인터페론-감마) 발현을 증가시키거나 또는 별법 실시예에서 감소시킬 수 있다. 가용성 변이체 ICOSL 서열을 함유하는 본원에서 제공된 폴리펩타이드의 일부 구체예에서, 상기 폴리펩타이드는 IFN-감마 발현을 증가시킬 수 있고, 또 다른 구체예에서는 야생형 ICOSL 대조군과 비교하여 일차 T-세포 분석에서 IFN-감마 발현을 감소시킬 수 있다. 다중 변이체 ICOSL 서열을 함유하는 제공된 폴리펩타이드의 일부 구체예에서, 상기 폴리펩타이드는 IFN-감마 발현을 증가시킬 수 있고, 별도 구체예에서는 야생형 ICOSL 대조군과 비교하여 일차 T-세포 분석에서 IFN-감마 발현을 감소시킬 수 있다.

[0530] [0517] 통상의 기술자라면 IFN-감마 발현의 증가를 결정하는데 사용되는 일차 T-세포 분석의 포맷이 IFN-감마 발현의 감소를 분석하기 위해 사용된 것과 다를 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일차 T-세포 분석에서 IFN-감마 발현을 감소시키는 변이체 ICOSL의 능력을 분석함에 있어서, 림프구 혼합 배양 반응 (MLR) 분석을 실시예 6에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. 어떤 경우에는, 변이체 ICOSL의 가용성 형태를 이용하여 변이체 ICOSL이 실시예 6에 설명된 것과 마찬가지로 MLR에서 IFN-감마 발현을 길항 및 그에 따라 감소시키는 능력을 알아볼 수 있다.

[0531] [0518] 별법으로, 일차 T-세포 분석에서 IFN-감마 발현을 증가시키는 변이체 ICOSL의 능력을 분석할 때, 공동-고정화 분석을 실시예 6에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. 공동-고정화 분석에서, 항-CD3 항체에 의해 일부 구체예에서 제공되는, TCR 시그널은 공동-고정된 변이체 ICOSL과 함께 사용되어 ICOSL 대조군에 상대적으로 IFN-감마 발현을 증가시키는 능력을 결정한다. 일부 경우, 다가 결합을 제공하는 정도까지 멀티머화된 변이체 ICOSL의 가용성 형태를 이용하여 실시예 6에 설명된 바와 같이 MLR에서, 변이체 ICOSL이 IFN-감마 발현을 작용화 및 그에 따라 증가시키는 능력을 결정할 수 있다.

[0532] [384] 통상의 기술자에게는 적절한 대조군의 사용에 관하여 알려져 있지만, 전술한 구체예에서, 대조군은 전형적으로, 그 변이체 ICOSL이 유래 또는 발달된 동일한 포유동물 종으로부터의 고유 ICOSL 이소폼의 야생형과 같

은, 비변이체 ICOSL의 사용을 포함한다. ICOS 및 CD28 중 어느 일방 또는 양방 모두에 대한 결합 친화성이 증가 또는 감소되는지와 무관하게, 일부 구체예에서 변이체 ICOSL은 야생형 ICOSL 대조군에 비해 일차 T-세포에서 IFN-감마 발현을 증가시키고, 또 다른 구체예에서는 IFN-감마 발현을 감소시킨다.

[0533] [0519] 일부 구체예에서, IFN- 감마 발현의 증가 또는 감소를 조절하는 변이체 ICOSL의 능력에 대한 검정에서 T 세포 리포터 검정이 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, T 세포는 Jurkat T 세포주이거나 Jurkat T 세포주로부터 유래된다. 리포터 분석에서, 리포터 세포주 (예를 들어, Jurkat 리포터 세포) 역시도 변이체 IgSF 도메인 폴리펩타이드의 동족 결합 파트너인 억제 수용체를 과발현시키기 위해 생성된다. 일부 구체예에서, 리포터 T 세포는 또한 리포터에 작동 가능하게 연결된 T 세포 활성화에 반응하는 유도성 프로모터를 함유하는 리포터 작제물을 함유한다. 일부 구체예에서, 리포터는 형광 또는 발광 리포터이다. 일부 구체예에서, 리포터는 루시페라제이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 CD3 시그널링에 대해 반응성이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 NFAT 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 공동자극 시그널링, 예컨대 CD28 공동자극 시그널링에 대해 반응한다. 일부 구체예에서, 프로모터는 IL-2 프로모터이다.

[0534] [0520] 리포터 분석 측면에서, 리포터 세포주는 예를 들어 억제 수용체의 야생형 리간드를 발현하는 항원 제시 세포(APC)와의 공동-인큐베이션에 의해 자극된다. ICOSL. 일부 구체예에서, APC는 인공 APC이다. 인공 APC는 당업자에게 잘 알려져 있다. 일부 구체예에서, 인공 APC는 하나 이상의 포유동물 세포주, 예컨대 K562, CHO 또는 293 세포로부터 유래된다.

[0535] [0521] 일부 구체예에서, Jurkat 리포터 세포는 변이체 IgSF 도메인 분자 또는 면역조절 단백질, 예를 들어 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질의 존재하에 억제 리간드를 과발현하는 인공 APC와 함께 인큐베이션된다. 일부 구체예에서, 세포의 발광 또는 형광을 측정함으로써 리포터 발현이 모니터링된다. 일부 구체예에서, 그의 억제 수용체와 리간드 사이의 정상적인 상호작용은, 억제 수용체와 리간드의 상호작용이 존재하지 않는, 예컨대 ICOSL을 과발현하지 않는 APC 및 대조군 T 세포의 공동-인큐베이션에 의한 리포터 발현과 같은, 대조군에 비해, 리포터 시그널의 감소 또는 그의 억제를 일으킨다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질은, 변이체 ICOSL-Fc로서 가용성 형태로 제공되거나 또는 분비가능한 면역조절 단백질로서 APC로부터 발현될 경우, 길항 또는 상호작용함으로써, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질의 부재 시에 비해 리포터 시그널을 증가시키는 결과를 초래한다. 일부 경우에서, 본원에서 제공된 바와 같은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질의 특정 포맷은 작용제(agonist) 활성을 제공할 수 있음으로 해서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질의 부재시에 비해 리포터 발현을 감소시킬 수 있다.

[0536] [0522] 통상의 기술자에게는 적절한 대조군의 사용에 관하여 알려져 있지만, 전술한 구체예에서, 대조군은 전형적으로, 그 변이체 ICOSL이 유래 또는 발달된 동일한 포유동물 종으로부터의 고유 ICOSL 이소폼의 야생형과 같은, 비변이체 ICOSL의 사용을 포함한다. ICOS 및 CD28 중 어느 일방 또는 양방 모두에 대한 결합 친화성이 증가 또는 감소되는지와 무관하게, 일부 구체예에서 변이체 ICOSL은 야생형 ICOSL 대조군에 비해 일차 T-세포에서 IFN-감마 발현을 증가시키고, 또 다른 구체예에서는 IFN-감마 발현을 감소시킨다.

[0537] [0523] 일부 구체예에서, 변이체 ICOSL은 레퍼런스(예컨대, 비변형) 또는 야생형 ICOSL 대조군에 비해 IFN-감마 발현 (즉, 단백질 발현)을 적어도: 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 이상 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 변이체 ICOSL은 야생형 또는 비변이체 ICOSL 대조군에 비해 IFN-감마 발현 (즉 단백질 발현)을 적어도: 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 구체예에서, 야생형 ICOSL 대조군은 야생형 쥐의 ICOSL 서열이 변경된 변이체 ICOSL에 대해 전형적으로 사용되는 쥐의 ICOSL이다. 일부 구체예에서, 야생형 ICOSL 대조군은 SEQ ID NO:32 또는 SEQ ID NO:196 또는 545의 아미노산 서열을 포함하는 ICOSL 서열과 같은 야생형 인간 ICOSL 서열과는 다른 변경된 서열을 갖는 변이체 ICOSL에 전형적으로 사용되는 것과 같은 인간 ICOSL이다.

[0538] **VI. 의약 제형(pharmaceutical formulations)**

[0539] [0524] 본원에 따라 본 명세서에 설명된 임의의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 컨쥬게이트, 조작된 세포 또는 감염 물질을 함유하는 조성물이 제공된다. 의약 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 의약 조성물은 예컨대 조성물의 pH, 삼투압, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용해 속도 또는 방출 속도, 흡착성 또는 침투성을 변형, 유지 또는 보존하기 위한 부형제를 1종 이상 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 통상의 기술자는 세포를 함유하는 의약 조성물과 단백질을 함유하는 의약 조성물이 상이하다는 것을 이해할 것이다.

[0540] [0525] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 분말, 캡슐 또는 정제와 같은 고체이다. 예를 들어, 의약 조성물의 성분들은 동결건조될 수 있다. 일부 구체예에서, 고체 의약 조성물은 투여 전에 액체에 용해 또는 재조성된다.

[0541] [026] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 액체, 예를 들어 수용액(예컨대 생리식염수 또는 링거액)에 용해된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, 의약 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 8.5 (예컨대 약 4.0 내지 약 5.0, 약 4.5 내지 약 5.5, 약 5.0 내지 약 6.0, 약 5.5 내지 약 6.5, 약 6.0 내지 약 7.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 약 7.0 내지 약 8.0, 또는 약 7.5 내지 약 8.5)이다.

[0542] [0527] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 충전제, 바인더, 피복제, 보존제, 윤활제, 향료, 감미료, 색소, 용매, 완충제, 킬레이트화제 또는 안정화제를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 충전제의 예로는 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 수크로스, 락토스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 말톨, 예비호화 전분, 옥수수 전분 또는 감자 전분을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 바인더의 예로는 폴리비닐피롤리돈, 전분, 락토스, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨, 젤라틴, 수크로스, 폴리에틸렌 글리콜, 메틸 셀룰로스, 또는 셀룰로스를 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 피복제의 예로는 히드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 쉘락, 옥수수 단백질 제인 또는 젤라틴을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 붕괴제의 예로는 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로스, 또는 글리콜산나트륨 전분을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 윤활제의 예로는 폴리에틸렌 글리콜, 스테아르산 마그네슘 또는 스테아르산을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 보존제의 예로는 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산 또는 소르브산을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 감미료의 예로는 수크로스, 사카린, 아스파탐, 또는 소르비톨을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 완충제의 예로는 카보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 아세테이트, 포스페이트 또는 타르트레이트를 들 수 있다.

[0543] [0528] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 주사가능한 마이크로스피어, 생체-침식성 입자, 폴리머 화합물(폴리락트산, 폴리글리콜산), 비드 또는 리포좀과 같이, 제품의 지속 방출 또는 조절 방출을 위한 물질을 더 포함한다.

[0544] [0529] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 멸균된 것이다. 멸균은 멸균 여과막 또는 주사를 통해 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 이 방법을 이용한 멸균은 동결건조 전 또는 후에 수행될 수 있다. 비경구 투여용 조성물은 동결건조 형태 또는 용액으로 보관될 수 있다. 이에 더해, 비경구용 조성물은 일반적으로 예컨대 피하주사용침에 의해 침투가능한 스토퍼를 구비한 정맥 용액 백 또는 바이알과 같이, 멸균 억세스 포트를 갖는 용기 내로 투입된다.

[0545] [0530] 일부 구체예에서, 본 발명에 따라 막관통 면역조절 단백질을 발현하는 조작된 세포를 비롯한, 막관통 면역조절 단백질을 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 의약 조성물s 및 제형은 1종 이상의 선택적인 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 이러한 조성물은 완충제 예컨대 중성 완충된 식염수, 포스페이트 완충 염수 등; 탄수화물 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 덱스트란, 만니톨; 단백질; 폴리펩타이드 또는 아미노산 예컨대 글리신; 항산화제; 킬레이트화제 예컨대 EDTA 또는 글루타치온; 아쥬반트 (예컨대, 수산화알루미늄); 및 보존제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 좋기로는 정맥 투여용으로 조성되는 것이 바람직하다.

[0546] [0531] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 면역조절 변이체 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 감염 물질을 함유한다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 치료에 적합하고 대상자에게 투여하는데 적합한 양으로 감염 물질을 함유한다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 바이러스인 감염 물질 약 $1X10^5$ 내지 약 $1X10^{12}$ 플라크-형성 단위 (pfu), $1X10^6$ 내지 $1X10^{10}$ pfu, 또는 $1X10^7$ 내지 $1X10^{10}$ pfu, 예컨대 적어도 또는 적어도 약 또는 약 $1X10^6$, $1X10^7$, $1X10^8$, $1X10^9$, $2X10^9$, $3X10^9$, $4X10^9$, $5X10^9$ pfu 또는 약 $1X10^{10}$ pfu를 일회 또는 다회 투여량으로 함유한다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 바이러스를 약 10^5 내지 약 10^{10} pfu/mL, 예를 들어, $5X10^6$ 내지 $5X10^9$ 또는 $1X10^7$ 내지 $1X10^9$ pfu/mL, 예컨대 적어도 또는 적어도 약 또는 약 10^6 pfu/mL, 10^7 pfu/mL, 10^8 pfu/mL 또는 10^9 pfu/mL의 농도로 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 세균인 감염 물질을 일회 또는 다회 투여량으로 약 $1X10^3$ 내지 약 $1X10^9$ 콜로니-형성 단위(cfu), $1X10^4$ 내지 $1X10^9$ cfu, 또는 $1X10^5$ 내지 $1X10^7$ cfu, 예컨대 적어도 또는 적어도 약 또는 약 $1X10^4$, $1X10^5$, $1X10^6$, $1X10^7$, $1X10^8$ 또는 $1X10^9$ cfu의 범위로 함유한다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 세균을 약 10^3 내지 약 10^8 cfu/mL, 예를 들어, $5X10^5$ 내지 $5X10^7$ 또는 $1X10^6$ 내지 $1X10^7$ cfu/mL, 예컨대 적어도 또는 적어도 약 또는 약 10^5 cfu/mL,

10^6 cfu/mL, 10^7 cfu/mL 또는 10^8 cfu/mL의 농도로 함유할 수 있다.

[0547] [0532] 이러한 제형은 예컨대 정맥 주입에 적합한 형태일 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 체내 어느 조직, 장기 또는 신체 부분으로부터의 관심 세포를 체내 다른 조직, 장기 또는 신체 부분으로 전달 또는 운반하는데 관련된 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물, 또는 비히클일 수 있다. 예를 들어, 담체는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료, 또는 이의 조합일 수 있다. 담체의 각 성분은 제형내 다른 성분들과 공용성(compatible)이어야 한다는 점에서 "약학적으로 허용가능"하여야 한다. 담체는 또한 그것과 마주치게 되는 체내의 어느 조직, 장기 또는 신체 일부와의 접촉에도 적합하여야 하며, 이는 담체가 그의 치료적 장점을 과도하게 상회하는 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성과 같은 위험성 또는 이들의 임의의 조합을 지녀서는 아니됨을 의미한다.

[0548] [0533] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 대상자에게 투여된다. 일반적으로, 의약 조성물의 투여량 및 투여 경로는 표준 의약 실무에 따라 대상자의 크기와 상태에 따라 결정한다. 예를 들어, 치료적으로 유효한 투여량은 세포 배양 분석을 통해 또는 마우스, 래트, 토끼, 개, 돼지 또는 원숭이와 같은 동물 모델에서 초기에 평가될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데도 이용될 수 있다. 이러한 정보는 다시 인간에 사용되기에 유용한 투여량과 투여 경로를 결정하는데 이용될 수 있다. 정확한 투여량은 치료를 요하는 대상자와 관련된 여러 인자들을 고려하여 결정된다. 투여량 및 투여의 제반사항은 활성 화합물을 충분한 수준으로 제공하고 목적하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려하여야 할 인자에는 대상자의 질병 상태의 위중도, 전반적인 건강 상태, 연령, 체중 및 성별, 투여 시기 및 투여 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도 및 치료법에 대한 응답성이 포함된다.

[0549] [0534] 장기적으로 작용하는 의약 조성물을, 특정 제형의 반감기 및 소거율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 투여할 수 있다. 투여 빈도는 사용된 제형 내 분자들의 약력학적 파라미터에 따라 달라진다. 전형적으로, 조성물은 소망되는 효과가 투여량에 의해 달성될 때까지 투여된다. 조성물은 따라서 경시적으로 단회 투여 또는 다회 투여(동일 또는 상이한 농도/투여량으로)를 통해 투여되거나 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 또한 적절한 투여량의 강화가 일상적으로 이루어진다. 적절한 투여량은 적절한 투여량-반응 데이터를 사용함으로써 확인할 수 있다. 예컨대 T 세포 활성화 또는 증식, 사이토카인 합성 또는 생산(예컨대, TNF-α, IFN-γ, IL-2의 생산), 다양한 활성화 마커(예컨대, CD25, IL-2 수용체)의 유도, 염증, 관절 부종 또는 압통, C-반응성 단백질의 혈청 수준, 항-콜라겐 항체 생산, 및/또는 T 세포-의존성 항체 응답성(들)을 비롯한, 치료 효과를 가늠하기 위한 몇몇 바이오마커 또는 생리 마커를 모니터링할 수 있다.

[0550] [0535] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 대상자에게 경구, 경피(transdermally), 흡입, 정맥내, 동맥내, 근육내, 상처부위로의 직접 적용, 외과수술 부위로의 적용, 복강내, 좌약, 피하, 피내, 경피(transcutaneously), 분무, 흉강내, 뇌실내(intraventricularly), 관절내, 안내 또는 척수강내(intraspinally)를 비롯한 임의 경로를 통해 대상자에게 투여된다.

[0551] [0536] 일부 구체예에서, 의약 조성물의 투여량은 단일 투여량 또는 반복 투여량이다. 일부 구체예에서, 상기 투여량은 대상자에게 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 또는 그 이상 주어진다. 일부 구체예에서는, 1주일에 약 1회 이상(예컨대 약 2 또는 more, 약 3회 이상, 약 4회 이상, 약 5회 이상, 약 6회 이상, 또는 약 7회 이상) 투여된다. 일부 구체예에서, 수일, 수주일, 수개월 또는 수년의 기간에 걸쳐 복수회로 투여된다. 일부 구체예에서, 치료 코스는 약 1회 이상의 투여 (예컨대 약 2회 이상의 투여, 약 3회 이상의 투여, 약 4회 이상의 투여, 약 5회 이상의 투여, 약 7회 이상의 투여, 약 10회 이상의 투여, 약 15회 이상의 투여, 약 25회 이상의 투여, 약 40회 이상의 투여, 약 50회 이상의 투여, 또는 약 100회 이상의 투여)이다.

[0552] [0537] 일부 구체예에서, 의약 조성물의 투여량은 대상자 체중 1 kg 당 약 1 ㎍ 이상의 단백질(예컨대 대상자 체중 1 kg 당 약 2 ㎍ 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 5 ㎍ 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 10 ㎍ 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 25 ㎍ 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 50 ㎍ 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 100 ㎍ 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 250 ㎍ 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 500 ㎍ 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 1 mg 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 2 mg 이상의 단백질, 또는 대상자 체중 1 kg 당 약 5 mg 이상의 단백질)이다.

[0553] [0538] 일부 구체예에서, 치료량의 세포 조성물이 투여된다. 일반적으로, 본 발명의 조성물의 정확한 투여량은 연령, 체중, 종양 크기, 감염 종도 또는 전이, 및 환자(대상자)의 상태 등 개체 차이를 고려하여 의사가 결정할 수 있다. 일반적으로, 조작된 세포 예컨대 본 발명에 설명된 바와 같은 T 세포를 포함하는 의약 조성물은 10^4

내지 10^9 세포/kg 체중, 예컨대 10^5 내지 10^6 세포/kg 체중 (이들 범위 사이의 모든 정수값을 포함함)의 투여량으로 투여될 수 있다. 조작된 세포 조성물 예컨대 T 세포 조성물 역시도 이러한 투여량 범위로 다회 투여될 수 있다. 세포들은 면역요법에 일반적으로 알려져 있는 주입 기술을 사용함으로써 투여할 수 있다 (예컨대, Rosenberg et al, New Eng. J. of Med. 319: 1676, 1988 참조). 이 기술 분야의 통상의 기술자라면 질병의 징후에 대해 환자를 모니터링하고 그에 따라 치료 방법을 조정함으로써 특정 환자에 대한 최적 투여량 및 처치 방법을 쉽게 결정할 수 있다.

[0554] [0539] 본 발명의 치료 조성물의 투여가, 바람직하지 못한 면역 반응을 매개하거나 또는 매개할 수 있는 면역 세포를 제거, 격리 또는 불활성화시키거나; 보호적 면역 반응을 매개하거나 또는 매개할 수 있는 면역 세포를 유도, 생성 또는 턴온시키거나; 면역 세포의 물리적 또는 기능적 특징을 변화시키거나; 또는 이러한 효과들의 조합에 의해 면역학적 활성을 충분히 조절할 수 있는지를 알아보기 위한 다양한 수단이 알려져 있다. 이러한 면역학적 활성 조절의 측정 사례에는 면역세포 집단의 존부 검사(유세포분석법, 면역조직화학법, 조직학, 전자현미경, 폴리머라제 연쇄반응(PCR)을 이용); 시그널에 반응하여 증식 또는 분열하는 능력 또는 이에 대한 내성을 비롯한 면역 세포의 기능적 능력의 측정 (예컨대 항-CD3 항체, 항-T 세포수용체 항체, 항-CD28 항체, 칼슘 이오노포어, PMA (포볼 12-미리스테이트 13-아세테이트), 펩타이드 또는 단백질 항원이 로딩된 항원제시세포를 이용한 자극 후 T 세포 증식 분석법 및 3H-티미딘 인코포레이션에 기초한 펩스캔 분석; B 세포 증식 분석법); 다른 세포를 살해 또는 용해시키는 능력의 측정(예컨대 세포독성 T 세포 분석법); 사이토카인, 케모카인, 세포 표면 분자, 항체 및 세포의 기타 생성물의 측정(예컨대, 유세포 분석법, 효소-결합 면역흡착 분석법, 웨스턴 블롯 분석법, 단백질 마이크로어레이 분석법, 면역침전 분석법); 면역 세포 내 시그널링 경로 또는 면역 세포의 활성화의 생화학적 마커의 측정(예컨대, 티로신, 세린 또는 트레오닌 인산화의 면역침전 분석법 및 웨스턴 블롯, 폴리펩타이드 절단, 및 단백질 복합체의 형성 또는 해리; 단백질 어레이 분석법; DNA 전사, DNA 어레이 또는 분해성(subtractive) 혼성화); 아폽토시스, 괴사, 또는 기타 메카니즘에 의한 세포 사멸의 측정(예컨대, 어넥신 V 염색, TUNEL 분석법, DNA 래더링을 측정하기 위한 겔 전기영동법, 조직학; 형광발생 카스파제 분석법, 카스파제 기질의 웨스턴 블롯 분석법); 면역 세포에 의해 생산된 유전자, 단백질 및 기타 분자의 측정(예컨대 노던 블롯 분석법, 폴리머라제 연쇄반응, DNA 마이크로어레이, 단백질 마이크로어레이, 2-차원 겔 전기영동,웨스턴 블롯 분석법, 효소결합 면역흡착분석법, 유세포 분석법); 및 자가면역, 신경퇴행성 및 자가 단백질 또는 자가 폴리펩타이드와 연관된 기타 질환의 개선과 같은 임상적 증상 또는 결과의 측정(임상 점수, 부가적 치료의 사용에 대한 필요성, 기능 상태, 조영 연구), 예컨대 다발경화증의 경우 재발률 또는 질병 위중도의 측정(통상의 기술자에게 알려진 임상 점수를 이용), I형 당뇨병의 경우 혈당 측정 또는 류마티스성 관절염의 경우 관절 염증을 측정하는 것을 들 수 있다.

[0555] **VII. 제조 물품 및 키트**

[0556] [0540] 또한 본 발명에서 설명된 의약 조성물이 적절히 포장된 제조 물품도 제공된다. 본 발명에 설명된 조성물(예컨대 안과용 조성물)에 적합한 포장의 예로는 바이알(예컨대 밀봉 바이알), 베셀, 앰풀, 보틀, 단지, 유연성 포장(예컨대 밀봉 마일러 또는 비닐백) 등을 들 수 있다. 이러한 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0557] [0541] 또한 본원에 따라 본원에 설명된 의약 조성물 (또는 제조 물품)을 포함하는 키트 역시도 제공되며, 이것은 예컨대 본원에 설명된 용도와 같은, 조성물의 사용 방법에 대한 지침(들)을 추가로 포함할 수 있다. 본원에 설명된 키트는 또한 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 시린지 및 포장 삽입물을 비롯하여 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 그 밖의 물질을, 본원에 설명된 임의의 방법을 수행하기 위한 지침과 함께 포함할 수도 있다.

[0558] **VIII. 치료 적용(THERAPEUTIC APPLICATIONS)**

[0559] [0542] 본원에 설명된 의약 조성물(본원에 설명된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 컨쥬게이트, 조작된 세포 및 감염 물질을 포함하는 의약 조성물을 포함한다)은 질병 치료와 같은 다양한 치료 용도에 이용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서 의약 조성물은 포유동물에서의 염증 또는 자가면역 질환, 암, 장기이식, 바이러스 감염 및/또는 세균 감염을 치료하는데 이용된다. 의약 조성물은 질병 치료를 위해 면역 반응을 조절(예컨대 증가 또는 감소)할 수 있다. 일부 구체예에서, 제공된 방법은 본원에 설명된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 컨쥬게이트, 조작된 세포 및 감염 물질의 치료적 투여에 적용가능하다. 소망되는 면역 반응의 조절 유형, 예컨대 증가 또는 감소 유형에 맞추어 적절한 포맷을 선택하는 것은 제공된 개시 내용에 비추어, 통상의 기술자의 기술 수준 범위 내이다.

[0560] [0543] 이러한 방법 및 용도는 예를 들어 분자 또는 조작된 세포 또는 이를 함유하는 조성물을 질환, 병태 또는

장애를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법 및 용도를 포함한다. 기술된 바와 같은 일부 경우에, 질환 또는 장애는 자가면역 또는 염증성 질환 또는 장애이다. 기술된 바와 같은 일부 경우에, 질환 또는 장애는 종양 또는 암이다. 일부 구체예에서, 분자 또는 조작된 세포는 질환 또는 장애의 치료에 영향을 미치는 유효량으로 투여된다. 용도는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 컨쥬게이트, 조작된 세포 및 감염원을 함유하는 분자의 이러한 방법 및 치료에서의 용도, 및 이러한 치료 방법을 수행하기 위한 약제의 제조 용도를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 컨쥬게이트, 조작된 세포 및 감염 원제 또는 이를 포함하는 조성물을 질병 또는 병태가 있거나 의심되는 대상체에게 투여함으로써 수행된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 대상자에서 질병 또는 병태 또는 장애를 치료한다.

[0561] [0544] 일부 구체예에서, 제공된 방법은 본원에 설명된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 컨쥬게이트, 조작된 세포 및 감염 물질의 치료적 투여에 적용가능하다. 소망되는 면역 반응의 조절 유형, 예컨대 증가 또는 감소 유형에 맞추어 적절한 포맷을 선택하는 것은 제공된 개시 내용에 비추어, 통상의 기술자의 기술 수준 범위 내이다.

[0562] [0545] 일부 구체예에서, 면역 반응을 자극하는 본원에 제공된 의약 조성물이 투여되며, 이것은 예컨대 암, 바이러스 감염 또는 세균 감염 치료시 유용할 수 있다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를, 그의 동족 결합 파트너 CD28 또는 ICOS의 아고니스트 활성을 나타내는 포맷 및/또는 CD28 또는 ICOS를 통해 공동자극 시그널링을 자극 또는 개시하는 포맷으로 함유한다. 이러한 치료적 용도와 관련되어 사용되기 위한 ICOSL 폴리펩타이드의 예시적인 포맷으로는, 예를 들어, 면역조절 단백질 또는 종양 항원 (예컨대 Nkp30 또는 친화성-변형된 변이체)에 결합하는 IgSF 도메인 또는 그의 변이체 ("종양-국소화 IgSF 도메인이라고도 칭함)과 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 "적층체(stakc)", 종양-표적화 모이어티 (종양-국소화 모이어티라고도 칭함)에 연결된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 컨쥬게이트, 막관통 면역조절 단백질을 발현하는 조작된 세포, 또는 에컨대 감염된 세포(예컨대 종양 세포 또는 APC, 예컨대 수지상 세포)에서의 막관통 면역조절 단백질의 발현을 위해서와 같이, 막관통 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 감염 물질을 들 수 있다.

[0563] [0546] 본원에 설명된 조작된 세포를 포함하는 의약 조성물 및 방법은 입양 세포 전달 용도에 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 조작된 세포를 포함하는 세포 조성물은 예를 들어 포유동물의 암 치료 또는 다른 구체예에서 자가면역 질환의 치료에 대한 면역요법 접근에서 면역학적 활성을 조절하는 관련 방법에 사용될 수 있다. 사용된 방법은 일반적으로 친화성 변형된 IgSF 도메인의 특이적 결합 및 포유동물 세포의 면역학적 활성의 조절을 허용하는 조건 하에서 포유동물 세포와 본 발명의 TIP를 접촉시키는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, 면역세포 (예컨대 종양 침윤 림프구 (TIL), T-세포 (CD8+ 또는 CD4+ T-세포 포함), 또는 APC)를 조작하여 본 발명에 설명된 가용성 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 또는 컨쥬게이트 및/또는 막 단백질로서 발현시킨다. 이어서 조작된 세포를 APC, 제2 림프구 또는 종양 세포와 같이, 면역활성 조절이 요망되는 포유동물 세포와, 친화성 변형된 IgSF 도메인을 상기 포유동물 세포에서 친화성 변형된 IgSF 도메인의 카운터-구조에 대한 특이적 결합을 허용하는 조건 하에서 접촉시킴으로써 면역학적 활성을 상기 포유동물 세포에서 조절할 수 있다. 세포는 생체내 또는 생체외에서 접촉될 수 있다.

[0564] [0547] 일부 구체예에서, 조작된 세포는 자가(autologous) 세포이다. 또 다른 구체예에서, 세포는 동종이계(alogeneic)이다. 일부 구체예에서, 세포는 그것이 분리되었던 포유동물 내로 재주입되는 조작된 자가 세포이다. 일부 구체예에서, 세포는 포유동물 내로 주입되는 조작된 동종이계 세포이다. 일부 구체예에서, 세포는 환자의 혈액 또는 종양으로부터 수확되어, 폴리펩타이드를 발현하도록 조작되고(예컨대 본원에 설명된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질, 또는 컨쥬게이트), 시험관내 배양 시스템에서 증식된 다음(예를 들어 세포 자극에 의해), 종양 파괴를 매개하도록 환자에게 재주입된다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 입양세포 전달에 의해 수행되는데 이 방법에서는 TIP를 발현하는 세포(예컨대 T-세포)를 환자에게 재주입한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 치료 조성물 및 방법은 림프종, 림프성 백혈병, 골수성 백혈병, 자궁내막암, 신경모세포종, 또는 다발성 골수종과 같은 암에 걸린 포유동물 환자를 치료하는데 사용된다.

[0565] [0548] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 포유동물의 암 세포 (예컨대 인간 암 세포)를 억제하는데 사용될 수 있다. 암 치료방법은 암에 걸린 대상자에게 본원에 설명된 임의의 의약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 의약 조성물의 유효량을 투여하여 암을 억제, 중단하거나 암의 진행을 역전시킬 수 있다.

[0566] [0549] 본원에 설명된 의약 조성물 및 치료방법에 의해 치료가능한 암의 예로는 흑색종, 방광암, 혈액학적 종양(백혈병, 림프종, 골수종), 간암, 뇌암, 신장암, 유방암, 췌장암(선암종), 대장암, 폐암(소세포 폐암 및 비소세포 폐암), 비장암, 흉선 또는 혈액 세포의 암(즉, 백혈병), 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁암, 위암, 근골격계

암, 두경부암, 위장관암, 생식 세포 암, 또는 내분비 및 신경분비 암을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 암은 유잉 육종이다. 일부 구체예에서, 암은 흑색종, 폐암, 방광암, 및 혈액학적 종양으로부터 선택된다.일부 구체예에서, 암은 림프종, 림프성 백혈병, 골수성 백혈병, 자궁경부암, 신경아세포종, 다발성 골수종이다.

[0567] [0550] 인간 암 세포는 생체내 또는 생체외 치료될 수 있다. 인간 환자의 생체외 치료시, 암 세포를 함유하는 조직 또는 체액을 체외에서 처리한 다음 그 조직 또는 체액을 환자에게 재도입한다. 일부 구체예에서, 암은 치료적 조성물을 환자에게 투여함으로써 인간 환자의 생체내에서 치료된다.

[0568] [0551] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 단일 요법 (즉, 단일 약제로서) 또는 조합 요법 (즉, 화학 요법 약물, 암 백신, 또는 면역 체크포인트 억제제와의 조합)으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 방사선 요법으로 투여될 수도 있다.

[0569] [0552] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 단일 요법(즉, 단일 제제로서) 또는 병용 요법(즉, 화학요법 약물, 암 백신과 같은 하나 이상의 추가의 항암제와 병용하여)으로 투여된다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 방사선 요법과 함께 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1의 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용을 차단한다. 면역 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 경우에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-1 항체, 예컨대 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 경우에, 면역 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 CTLA-4의 길항제이거나 또는 이를 차단한다. 면역 체크포인트 억제제는 트레멜리무맙 또는 이필리무맙이다.

[0570] [0553] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 면역 반응을 억제하는데, 이것은 염증 또는 자가면역 질환 또는 장기이식 치료시 유용할 수 있다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 그의 동족 결합 파트너 CD28 또는 ICOS의 길항 활성을 나타내는 포맷 및/또는 CD28 또는 ICOS를 통해 공동자극 시그널링을 차단 또는 억제하는 포맷으로 함유한다. 이러한 치료적 용도와 관련하여 사용되기 위한 ICOSL 폴리펩타이드의 예시적인 포맷은, 예를 들어, 가용성인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 (예컨대 변이체 ICOSL-Fc 융합 단백질), 면역조절 단백질 또는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 Fc 융합체인 그의 가용성 형태를 포함하여 또 다른 IgSF 도메인과의 "적층체", 분비가능한 면역조절 단백질을 발현하는 조작된 세포, 또는 감염된 세포(예컨대 종양 세포 또는 APC, 예컨대 수지상 세포)에서의 분비가능한 면역조절 단백질의 발현 및 분비를 위한 것과 같이, 분비가능한 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 감염 물질을 함유한다.

[0571] [0554] 일부 구체예에서, 염증 또는 자가면역 질환은 항호중구 세포질 항체 (ANCA)-관련 혈관염, 혈관염, 자가면역 피부 질환, 이식, 류마티스성 질환, 염증상 위장관 질환, 염증상 안질환, 염증상 신경 질환, 염증상 폐질환, 염증성 내분비 질환, 또는 자가면역 혈액학적 질환이다.

[0572] [0555] 일부 구체예에서, 본원의 의약 조성물에 의해 치료될 수 있는 염증 또는 자가면역 질환은 애디슨병, 알레르기, 탈모증, 알츠하이머, 항-호중구 세포질 항체 (ANCA)-관련 혈관염, 강직성 척추염, 항인지질 증후군 (휴증후군), 천식, 죽상동맥경화증, 류마티스성 관절염, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이질환, 자가면역 림프구증식 증후군, 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 무정자증, 베체트병, 버거병, 수포성 천포창, 심근병증, 심혈관 질환, 셀리악 스프루/셀리악 병, 만성피로 면역부전 증후군(CFIDS), 만성특발성 다발신경염, 만성염증성 탈수초증, 다발성 신경병증(CIPD), 만성 재발 성 다발성 신경병증 (길랭-바레 증후군), 척크-스트라우스 증후군 (CSS), 간질성 천포창, 저온응집소병(CAD), COPD (만성폐쇄성 폐질환), CREST 증후군, 크론병, 피부염, 포진피부염, 피부근육염, 당뇨병, 원반 낭창, 습진, 증식물집표피박리증, 필수 혼합형 저온 글로블린혈증, 에반 증후군, 외전 발작, 섬유근통, 굿파스처 증후군, 그레이브병, 하시모토 갑상선염, 특발성 폐섬유증, 특발성 혈소판 감소증 자반병 ITP), IgA 신증, 면역증식성 질환 또는 장애, 염증성 장질환 (IBD), 간질성 폐질환, 청소년 관절염, 청소년 특발성 관절염 (JIA), 가와사키병, 램버트-이튼 근무력 증후군, 편평태선, 루푸스 신장염, 림프구성 리포피시티스, 메니에르병, 밀러 피쉬 증후군/급성 파종뇌척수염, 혼합 연결조직질환, 다발경화증(MS), 근육 류마티즘, 근육통성 뇌척수염 (ME), 중증 근무력증, 눈의 염증, 낙엽천포창, 보통천포창, 악성빈혈, 결절다발동맥염, 다발연골염, 다분비성 증후군(휘태커 증후군), 류마티스성 다발근육통, 다발근육염, 프라이머리 아감마글루불린혈증, 일차담관경화증/자가면역 담도감염병증, 건선, 건선 관절염, 레이노 현상, 라이터 증후군/반응성 관절염, 재협착, 류마티스성 발열, 류마티스 질환, 사코이드증, 슈미트 증후군, 공피증, 쉐그렌 증후군, 강직증후군, 전신홍반루푸스(SLE), 전신 공피증, 타카야스 관절염, 일시적 관절염/자이언트 세포 동맥염, 갑상선염, I형 당뇨병, 궤양성 대장염, 포도막염, 혈관염, 백반증, 간질성 장질화나 또는 베게너 육아종증이다. 일부 구체예에서, 염증 또는 자가면역 질환은 간질성 장질환, 이식, 크론병, 궤양성 대장염,

다발경화증, 천식, 류마티스성 관절염 및 건선으로부터 선택된다.

[0573] [0556] 일부 구체예에서, 염증성 또는 자가면역 장애는 만성 자가면역 질환이다. 일부 구체예에서, 염증성 또는 자가면역 장애는 쇼그렌 증후군(pSS) 또는 전신 홍반성 루푸스(SLE)이다. 일부 구체예에서, 염증성 또는 자가면역 장애는 염증성 장질환(IBD)이다. 일부 예에서, 염증성 또는 자가면역 장애는 크론병이다. 일부 구체예에서, 염증성 또는 자가면역 장애는 IBD 관련 질환 또는 장애, 예를 들어 간질성 폐질환(ILD)이다. 일부 구체예에서, 염증성 또는 자가면역 장애는 건선성 관절염 또는 류마티스 관절염이다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 자가면역 상태를 조절하기 위해 투여된다. 예를 들어, 공여자로부터의 조직, 세포 또는 장기이식을 수혜자가 거부하는 것을 억제하는 방법에 있어서 면역 반응을 억제하는 것이 이로울 수 있다. 그러므로, 일부 구체예에서, 본원에 설명된 의약 조성물은 이식편 대 숙주 질환(GVHD)와 같은 이식편-관련 또는 이식 관련 질병 또는 장애를 제한 또는 예방하는데 사용된다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 이식 또는 식립된(transplanted, grafted) 골수, 장기, 피부, 신경, 아일렛 또는 실질 세포(parenchymal cells)의 자가면역 거부를 억제하는데 이용된다.

[0574] [0557] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 변이체 ICOSL IgSF (예를 들어, IgV) Fc 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 의약 조성물은 건선성 관절염 (PsA)을 치료하는데 사용된다. 일부 경우에, PsA는 팔꿈치, 손목, 손 및 발, 또는 시술 관절을 포함하여 손가락, 발가락, 팔 또는 다리와 같은 하나 이상의 관절에 영향을 미친다. 어떤 경우에는, PsA가 경미하거나 및/또는 4개 이하의 관절에 영향을 미친다. 어떤 경우에는 PsA가 보통이거나 4개 이상의 관절에 영향을 미친다. 일부 경우에, PsA를 갖는 대상자는 척추 또는 목 또는 하나 이상의 관절에 통증, 뻣뻣함 또는 염증을 나타낼 수 있다.

[0575] [0558] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 변이체 ICOSL IgSF (예를 들어, IgV) Fc 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 의약 조성물은 류마티스 관절염(RA)을 치료하는데 사용된다. 일부 경우, RA는 신체의 관절, 관절의 라이닝 및/또는 비 관절 구조(예컨대, 피부, 눈, 폐, 심장, 신장, 타액선, 신경 조직, 골수 또는 혈관)에 영향을 미친다. 일부 구체예에서, RA 또는 RA 증상은 만성적이다.

[0576] [0559] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 변이체 ICOSL IgSF (예를 들어, IgV) Fc 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 의약 조성물은 GVHD를 치료하는데 사용된다. 일부 구체예에서, GVHD는 급성 GVHD(aGVHD)이다. 일부 경우에, aGVHD는 동종이계 조혈줄기세포 이식 (HSCT) 및/또는 수혜자 조직에 대한 공여자 면역 세포의 반응 후에 발생한다. 어떤 경우에, aGVHD는 피부, 간 또는 위장관에서 나타난다.

[0577] [0560] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 변이체 ICOSL IgSF (예를 들어, IgV) Fc 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 의약 조성물은 장기 이식과 관련된 자가면역 상태를 치료하는데 사용된다. 일부 경우에, 장기 이식과 관련된 자가면역 상태를 치료함으로써 숙주 및 이식된 기관의 생존을 연장시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 장기 이식과 관련된 자가면역 병태의 치료는 장기 이식의 수혜자인 대상자에 의한 이식 거부의 예방 또는 억제 또는 예방을 포함한다.

[0578] [0561] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 변이체 ICOSL IgSF (예를 들어, IgV) Fc 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 의약 조성물은 염증성 장질환(IBD)을 치료하는데 사용된다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 변이체 ICOSL IgSF (예를 들어, IgV) Fc 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 의약 조성물은 크론병을 치료하는데 사용된다. 일부 구체예에서, 크론병은 크론성 대장염, 크론성 장염, 크론성 장골 또는 크론성 장염으로부터의 아형을 포함할 수 있다.

[0579] [0562] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 변이체 ICOSL IgSF (예를 들어, IgV) Fc 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 의약 조성물은 전신 홍반성 루푸스(SLE)를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 변이체 ICOSL IgSF (예를 들어, IgV) Fc 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 의약 조성물은 쇼그렌 증후군을 치료하는데 사용된다.

[0580] **IX. 예시적인 구체예**

[0581] [0563] 본원에서 제공되는 구체예들은 다음과 같다:

[0582] 1. ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리(IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 변이체 ICOS 리간드(ICOSL) 폴리펩타이드로서, 상기 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32에 제시된 ICOSL 세포외 도메인 서열을 참조로, 아미노산 1-112 및 적어도 25개 아미노산의 C-말단 절단체(C-terminal truncation)를 포함하는 아미노산들의 인접(contiguous) 서열을 포함하는 절단형 세포외 도메인(truncated extracellular domain)인 것인, 변이체 ICOS 리간드(ICOSL) 폴리펩타이드.

[0583] 2. 구체예 1에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 상기 동일한 엑토도메인(들)에 대해 나타내는 결합에 비해, 변경된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOS 리간드(ICOSL) 폴리펩타이드.

[0584] 3. 구체예 1 또는 구체예 2에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 상기 동일한 엑토도메인(들)에 대해 나타내는 결합에 비해, 증가된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOS 리간드(ICOSL) 폴리펩타이드.

[0585] 4. 구체예 1-3 중 어느 하나의 구체예에 있어서, C-말단 절단체는 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 125 아미노산 잔기인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0586] 5. 구체예 1-4 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32의 아미노산 204-209에 제시된 프로테아제 절단 부위가 변경되거나 이를 결여하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0587] 6. 구체예 1-5 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0588] 7. 구체예 1-5 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0589] 8. ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 변이체 ICOSL 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드로서, 상기 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 545에 제시된 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0590] 9. ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 변이체 ICOS 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드로서, 상기 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 32를 참조로 아미노산 204-209에 대응하는 하나 이상의 아미노산이 변경된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0591] 10. 구체예 8 또는 구체예 9에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 하나 이상 결합 파트너(들)에 결합하는 것에 비해, 그의 결합 파트너(들) 중 하나 이상에 대해 변경된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0592] 11. 구체예 8 또는 구체예 9에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 하나 이상 결합 파트너(들)에 결합하는 것에 비해, 그의 결합 파트너(들) 중 하나 이상에 대해 증가된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0593] 12. 구체예 9-11 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변경은 SEQ ID NO: 32를 참조로 아미노산 204-209에 대응하는 하나 이상의 인접 아미노산의 결실을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0594] 13. 구체예 1-6 및 9-12 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 600-605 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0595] 14. 구체예 1-6 및 9-12 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 600-605 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0596] 15. 구체예 1-6 및 9-14 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변경은 SEQ ID NO: 32에 제시된 위치에 대응하는 위치 207 및 208 중 어느 하나 또는 양자 모두에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0597] 16. 구체예 15에 있어서, 적어도 하나의 아미노산 치환은 N207A, N207G 또는 L208G, 또는 이의 보존적 아미노산 치환인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0598] 17. 구체예 9-16 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 623-628 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0599] 18. 구체예 9-17 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 623-628 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0600] 19. 구체예 5-7 및 9-18 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 세포로부터 발현될 경우, 선택적으로 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 전장 세포외 도메인이 동일한 세포로부터 발현된 경우에 비해, 감

소된 단백질분해 절단(proteolytic cleavage)을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0601] 20. 구체예 19에 있어서, 세포는 포유동물 세포인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0602] 21. 구체예 19 또는 구체예 20에 있어서, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포주 또는 이의 유도체인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0603] 22. 구체예 1-21 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 아미노산 변형은 아미노산 치환, 삽입 또는 결실인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0604] 23. 구체예 1-22 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 SEQ ID NO:32를 참조로 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227로부터 선택된 위치(들) 대응하는 위치에 존재하는 것인 변이체.

[0605] 24. 구체예 1-23 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R,S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택되는 것인 변이체.

[0606] 25. 구체예 1-24 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 위치(들) 52, 57 또는 100에 대응하는 위치에 존재하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0607] 26. 구체예 1-25 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57Y, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T 또는 Q100V로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0608] 27. 구체예 1-26 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52S/G103E, N52H/F78L/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R, N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,

N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T, N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L, N57Q/Q100P, 또는 R26S/N52H/N57Y/V110D/T137A/C198R로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0609] 28. 구체예 1-24 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 F120S/Y152H/N201S, E111del, Y33del, N168Q/N207Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N84Q/N119Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q 또는 F138L/L203P로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0610] 29. 구체예 1-28 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, H115X, I143T, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100D, Q100E, Q100K, Q100M, Q100P, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q133H, R221I, R75Q, S54A, S54P, T113E, T225A, V110D, V122A, Y146C, 또는 Y152C; 또는

[0611] A117T, A20V, A71T, A91G, A91G, AE88D, C140del, C198R, D158G, D77G, D90K, E117G, E135K, E16V, E81A,

E88D, E90A, F120I, F120S, F138L, F172S, F27C, F92Y, G72R, H115R, H115X, H129P, H94E, I118V, I127T, I143T, I143V, I154F, I218N, I218T, I224V, K156M, K169E, K36G, K42E, K89R, K92R, K93R, L102R, L161P, L166Q, L173S, L203F, L203P, L208P, L209P, L40M, L70Q, L70R, L74Q, L80P, L96I, L98F, M10I, M10V, N115Q, N119Q, N122S, N144D, N155X, N168Q, N168X, N178S, N194D, N207Q, N207X, N227K, N25S, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, N57A, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, N63S, N84Q, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, Q133H, R221G, R221I, S109G, S109N, S114T, S121G, S126R, S126T, S130G, S132F, S13G, S18R, S192G, S212G, S25G, S54A, S54P, S99G, T113E, T120S, T130A, T139S, T190A, T199S, T225A, T41I, V107I, V110A, V110D, V11E, V122A, V122M, V193M, V210A, W153R, Y146C, Y152C, 또는 Y152H로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0612] 30. 구체예 1-29 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52S, N52H, N52D, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R , N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R, H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G 또는 N52T/N57K/Q100P; 또는

[0613] N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/L80P, N52S/D158G, N52D/Q133H, L70Q/A91G/N144D, L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A, L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S, L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/T130A, N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A, T41I/A91G, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N178S, E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, AE88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R, K36G/L40M, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/F120S/N227K, N52S/N194D, N52S/F120S, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M, N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N, M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R, S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I, M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V,

N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q/, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/Q100R, N52H/S121G/C198R, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R R221I, N52S/E90A/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R, N52S/H115R/F172S/C198R, N119Q, N207Q, N52Q/N207X, N168X/N207X, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N119Q N155X, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N207Q, N119Q/N155Q/N168Q, N52H/N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N155X/N168X, N52A/N57F/Q100S, N52A/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, 또는 N52T/N57K/Q100P로부터 선택된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0614] 31. 구체예 1-30 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인에 대해, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인과 결합하는 것에 비해 증가된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0615] 32. 구체예 1-31 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 C198R, D158G, E16V, E90A, F120S, F138L, F172S, H115R, I143V, I224V, K156M, K42E, K92R, L102R, L203P, L208P, N194D, N30D, N52A, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52Y, N57F, N57H, N57L, N57M, N57S, N57V, N57W, N57Y, Q100A, Q100E, Q100G, Q100K, Q100M, Q100P, Q100R, Q100S, Q133H, S212G, S54A, S54P, T113E, V110D, V122A, Y146C, Y152C, 또는 T225A로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0616] 33. 구체예 1-33 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A/N57Y/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52T/N57H/Q100S, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52G/N57V, N52L/N57V, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52S, N52H, N52D, N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y, N52S/C198R, N52S/T113E, S54A, N52D/S54P, N52K/L208P, N52H/I143T, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52Y/N57Y/Q100P/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, Q100R, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L, N52H/N57Y/Q100R/H115R, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,

N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/L102R H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S, N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R, N52S/E90A/H115R, N52S/E90A/H115R, 또는 N30D/K42E/N52S/H115R로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0617] 34. 구체예 1-33 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 및 CD28의 엑토도메인에 대해, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인에 결합하는 것보다 증가된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0618] 35. 구체예 1-34 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910, 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0619] 36. 구체예 1-34 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 910 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 546-599, 734-781, 783, 786, 788, 792, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 811, 813, 815, 817, 818, 820, 822, 824, 826, 827, 829, 831, 833, 834, 836, 838, 840-843, 845, 847, 848, 850-853, 855, 857, 907, 또는 910 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0620] 37. IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편, IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편, 또는 양자 모두를 포함하는 변이체 ICOS 리간드 (ICOSL) 폴리펩타이드로서, 상기 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드 또는 이의 특이적 결합 단편에서, SEQ ID NO:32를 참조로 N52A, N52C, N52D, N52G, N52K, N52L, N52M, N52R, N52T, N52V, N57A, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, Q100A, Q100D, Q100G, Q100L, Q100M, Q100N, Q100R, Q100S, Q100T 또는 Q100V로부터 선택된 아미노산 변형에 대응하는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0621] 38. 구체예 37에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 N52A/N57F/Q100S, N52A,/N57H/Q100S, N52A/N57Y/Q100A, N52D/N57A/Q100A, N52D/Q100S, N52G/Q100A, N52H/Q100A, N52M/N57H/Q100S, N52M/N57W/Q100P, N52Q/N57F, N52Q/N57S/Q100A, N52R/N57L/Q100A, N52R/N57Y/Q100P, N52R/N57Y/Q100S, N52S/N57A/Q100A, N52S/N57H/Q100E, N52S/N57L/Q100S, N52S/N57M/Q100S, N52S/N57Y/Q100S, N52S/N57Y/Q100M, N52S/N57Y/Q100V, N52T/N57H/Q100S, N52T/N57H/Q100A, N52T/N57Y/Q100A, N52V/N57L/Q100A, N52H/N57Y/Q100K, N52K/N57Y/Q100R, N52L/N57H/Q100R, N52R/N57F/Q100N, N52R/N57F/Q100P, N52R/N57F/Q100R, N52R/N57F/Q100T, N52R/N57H/Q100K, N52R/N57L/Q100S, N52R/N57W/Q100K, N52R/N57W, N52R/N57Y/Q100R, N52C/N57E/Q100S, N52G/N57P/Q100D, N52G/N57V/Q100G, N52G/N57V, N52L/N57V, N52P/N57P, N52P/N57S/Q100G, N52S/N57L/Q100G, N52T/N57K/Q100P, N52V/N57T/Q100L 또는 N57Q/Q100P로부터 선택되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0622] 39. 구체예 37 또는 구체예 38에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 포유동물 ICOSL 또는 이의 특이적 결합 단편인 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

[0623] 40. 구체예 37-39 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 인간 ICOSL 또는 이의 특이적 결합 단편인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0624] 41. 구체예 37-40 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO:32에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO:32에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 (iii) IgV 도메인 또는 IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편 또는 양자 모두를 포함하는 (i) 또는 (ii)의 일부를 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0625] 42. 구체예 37-41 중 어느 하나의 구체예에 있어서:

[0626] IgV 도메인 또는 IgC 도메인의 특이적 결합 단편은 길이가 적어도 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 또는 그 이상의 아미노산이고; 또는

[0627] IgV 도메인의 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:5의 아미노산 19-129로서 제시된 IgV 도메인의 길이의 적어도 80%의 길이를 갖거나 및/또는 IgC 도메인의 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:5의 아미노산 141-227로서 제시된 IgC 도메인의 길이의 적어도 80%의 길이를 갖는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0628] 43. 구체예 37-42 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 이의 특이적 단편 및 IgC 도메인 또는 이의 특이적 단편을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0629] 44. 구체예 37-43 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 638-685, 905, 908에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 638-685, 905, 908 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0630] 45. 구체예 37-43 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 638-685, 905, 908에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 638-685, 905, 908 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0631] 46. 구체예 37-43 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0632] 47. 구체예 37-43 및 46 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 686-781, 907, 910에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 686-781, 907, 910 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0633] 48. 구체예 37-43 및 46 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 686-781, 907, 910에 제시된 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NOS: 686-781, 907, 910 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열로 구성된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0634] 49. 구체예 37-43 및 46-48 중 어느 하나의 구체예에 있어서, IgV 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 유일한 ICOSL 부분인 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0635] 50. 구체예 37-42 중 어느 하나의 구체예에 있어서, IgC 도메인 또는 이의 특이적 결합 단편은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 유일한 ICOSL 부분인 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0636] 51. 구체예 37-50 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인과 결합하는 것에 비해 변경된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0637] 52. 구체예 37-51 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인과 결합하는 것에 비해 증가된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0638] 53. 구체예 1-52 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 결합은 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배 또는 60배 넘게 증가되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0639] 54. 구체예 1-53 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOS는 인간 ICOS인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0640] 55. 구체예 1-54 중 어느 하나의 구체예에 있어서, CD28은 인간 CD28인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0641] 56. 구체예 1-55 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CTLA-4의 엑토도메인에 대해, 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인에 대해 결합하는 것에 비해, 감소된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0642] 57. 구체예 56에 있어서, 결합은 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배 또는 60배 넘게 감소되는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

[0643] 58. 구체예 1-57 중 어느 하나의 구체예에 있어서, CTLA-4은 인간 CTLA-4인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

[0644] 59. 구체예 1-58 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변경된(증가된 또는 감소된) 결합은 변경된(증가된 또는 감소된) 결합 친화성인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0645] 60. 구체예 1-59 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 변형, 선택적으로 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0646] 61. 구체예 1-60 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드에 대해 적어도 또는 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0647] 62. 구체예 1-61 중 어느 하나의 구체예에 있어서 가용성 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0648] 63. 구체예 1-62 중 어느 하나의 구체예에 있어서:

[0649] the 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인 및 세포내 시그널링 도메인을 결여하고; 및/또는

[0650] 세포에서 발현시, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 세포의 표면에서 발현되지 않는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0651] 64. 구체예 1-61 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인을 더 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0652] 65. 구체예 64 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 막관통 도메인은 SEQ ID NO:5의 잔기 257-277로서 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:5의 잔기 257-27에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 나타내는 그의 기능성 변이체를 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0653] 66. 구체예 64 또는 구체예 65에 있어서, 막관통 도메인에 연결된 세포질 시그널링 도메인을 더 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0654] 67. 구체예 66에 있어서, 세포질 시그널링 도메인은 SEQ ID NO:5의 잔기 278-302로서 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:5의 잔기 278-302에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 나타내는 그의 기능성 변이체를 포함하는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0655] 68. 구체예 1-67 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 서열에 비해 탈글리코실화되거나 부분적으로 탈그리코실화된 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드.

[0656] 69. 구체예 1-68 중 어느 하나에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 반감기 연장 모이어티를 포함하는, 면역조절 단백질.

[0657] 70. 구체예 69에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 멀티머화 도메인, 알부민, 알부민-결합 폴리펩타이드, Pro/Ala/Ser (PAS), 인간 융모성 고나도트로핀의 베타 서브유닛의 C-말단 펩타이드(CTP), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아미노산의 구조화되지 않은 긴 친수성 서열(XTEN), 히드록시에틸 전분(HES), 알부민-결합 소분자, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 면역조절 단백질.

[0658] 71. 구체예 69 또는 구체예 70에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 Pro/Ala/Ser (PAS)이거나 이를 포함하고 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 파실화(PASylated)된 것인 면역조절 단백질.

[0659] 72. 구체예 71에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 SEQ ID NO: 904에 제시된 서열을 포함하는 면역조절 단백질.

[0660] 73. 구체예 69 또는 구체예 70에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 멀티머화 도메인이거나 이를 포함하는 것인 면역조절 단백질.

[0661] 74. 구체예 73에 있어서, 멀티머화 도메인은 면역글로불린의 Fc 영역, 류신 지퍼, 이소류신 지퍼 또는 아연 핑거로부터 선택되는 것인 면역조절 단백질.

[0662] 75. 구체예 73 또는 구체예 74에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 멀티머화 도메인에 직접 또는 링커를 통

해 간접적으로 연결되는 것인 면역조절 단백질.

[0663] 76. 구체예 73-75 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 면역조절 단백질은 제1 멀티머화 도메인에 링크된 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 제2 멀티머화 도메인에 링크된 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 함유하는 멀티머로서, 여기서 상기 제1 및 제2 멀티머화 도메인은 상호작용하여 제1 및 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 멀티머를 형성하는 것인 면역조절 단백질.

[0664] 77. 구체예 76에 있어서, 멀티머는 다이머인 면역조절 단백질.

[0665] 78. 구체예 76 또는 구체예 77에 있어서, 제1 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 동일한 것인 면역조절 단백질.

[0666] 79. 구체예 77 또는 구체예 78에 있어서, 다이머는 호모다이머인 면역조절 단백질.

[0667] 80. 구체예 77에 있어서, 다이머는 헤테로다이머인 면역조절 단백질.

[0668] 81. 구체예 73-80 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 멀티머화 도메인은 면역글로불린의 Fc 영역이거나 이를 포함하는 것인 면역조절 단백질.

[0669] 82. 구체예 81에 있어서, Fc 영역은 면역글로불린 G1 (IgG1) 또는 면역글로불린 G2 (IgG2) 단백질의 것인 면역조절 단백질.

[0670] 83. 구체예 81 또는 구체예 82에 있어서, 면역글로불린 단백질은 인간의 것이고 및/또는 Fc 영역은 인간의 것인 면역조절 단백질.

[0671] 84. 구체예 81-83 중 어느 하나의 구체예에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 227에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:227에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 그의 변이체를 포함하는 것인 면역조절 단백질.

[0672] 85. 구체예 81-84 중 어느 하나의 구체예에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 226에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:226에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 나타내는 그의 변이체를 포함하는 것인 면역조절 단백질.

[0673] 86. 구체예 81-85 중 어느 하나의 구체예에 있어서, Fc 영역은 하나 이상의 이펙터 기능을 나타내는 면역조절 단백질.

[0674] 87. 구체예 81-86 중 어느 하나의 구체예에 있어서, Fc 영역은 야생형 Fc 영역에 비해 하나 이상의 감소된 이펙터 기능을 나타내되, 선택적으로 야생형 인간 Fc는 인간 IgG1의 것인 면역조절 단백질

[0675] 88. 구체예 86 또는 구체예 87에 있어서, 하나 이상 이펙터 기능은 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC), 보체 의존성 세포독성, 프로그램된 세포 사멸 및 세포성 식세포작용 중에서 선택되는 것인 면역조절 단백질.

[0676] 89. 구체예 87 또는 구체예 88에 있어서, Fc 영역은 야생형 Fc 영역과 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 영역인 면역조절 단백질.

[0677] 90. 구체예 89에 있어서, 변이체 Fc 영역의 하나 이상의 아미노산 치환은 N297G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 또는 L234A/L235E/G237A로부터 선택되되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

[0678] 91. 구체예 90에 있어서wherein 변이체은 아미노산 치환 C220S를 더 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질

[0679] 92. 구체예 87-91 중 어느 하나의 구체예에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 476-478 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS:476-478에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조절 단백질.

[0680] 93. 구체예 87-92 중 어느 하나의 구체예에 있어서, Fc 영역은 K447del을 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

[0681] 94. 구체예 87-92 및 93 중 어느 하나의 구체예에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 632-634에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS:632-634 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조절

단백질.

[0682] 95. (a) ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드로서, 상기 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드이 동일한 엑토도메인(들)에 대해 결합하는 것에 비해 변경된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드; 및

[0683] (b) 야생형 인간 IgG1과 비교시 N297G/K447del, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del 또는 L234A/L235E/G237A/K447del로부터 선택된 아미노산 치환을 함유하는 변이체 Fc 영역으로서, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 변이체 Fc을 포함하는 면역조절 단백질.

[0684] 96. 구체예 95에 있어서, 다이머인 면역조절 단백질.

[0685] 97. 구체예 95 또는 구체예 96에 있어서, 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 C220S를 더 포함하되, 상기 잔기는 Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링된 것인 면역조절 단백질.

[0686] 98. 구체예 95-97 중 어느 하나의 구체예에 있어서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 632-634 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS: 632-634 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조절 단백질.

[0687] 99. 구체예 95-98 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 변이체 Fc 영역에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결된 것인 면역조절 단백질.

[0688] 100. 구체예 75 및 구체예 99에 있어서, 링커는 1 내지 10개의 아미노산을 포함하는 면역조절 단백질.

[0689] 101. 구체예 100에 있어서, 링커는 AAA, G4S (SEQ ID NO: 636), (G4S)2 (SEQ ID NO:229) 또는 GSGGGGS 링커 (SEQ ID NO: 635)로부터 선택되는 것인 면역조절 단백질

[0690] 102. 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드에 연결된, 구체예 1-68 중 어느 하나의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는, 면역조절 단백질.

[0691] 103. 구체예 102에 있어서, IgSF 도메인은 친화성 변형되고 비변형 또는 야생형 IgSF 도메인에 비해, 그의 동족 결합 파트너(들) 중 하나 이상에 대해 변경된 결합을 나타내는 것인 면역조절 단백질.

[0693] 104. 구체예 103에 있어서, IgSF 도메인은 비변형 또는 야생형 IgSF 도메인에 비해 그의 동족 결합 파트너(들) 중 하나 이상에 대해 증가된 결합을 나타내는 것인 면역조절 폴리펩타이드.

[0694] 105. 구체예 102-104 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 제1 ICOSL 변이체 폴리펩타이드이고 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 구체예 1-68 중 어느 하나에 기재된 제2 변이체 ICOSL 폴리펩타이드로부터의 IgSF 도메인이며, 여기서 제1 및 제2 ICOSL 변이체는 동일 또는 상이한 것인 면역조절 폴리펩타이드.

[0695] 106. 구체예 102-105 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 CD28 또는 ICOS에 특이적으로 결합할 수 있고 제2 폴리펩타이드의 IgSF 도메인은 ICOSL 변이체 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합된 것이 아닌 다른 결합 파트너와 결합할 수 있는 것인 면역조절 단백질.

[0696] 107. 구체예 106에 있어서, IgSF 도메인은 B7 패밀리의 멤버로부터 유래한 것인 면역조절 폴리펩타이드.

[0697] 108. 구체예 102-104 및 106 중 어느 하나의 구체예에 있어서, IgSF 도메인은 종양에서 발현된 리간드에 결합하는 종양-국소화 모이어티이거나 또는 염증성 환경의 세포 또는 조직에서 발현된 리간드에 결합하는 염증-국소화 모이어티인 것인 면역조절 폴리펩타이드.

[0698] 109. 구체예 108에 있어서, 리간드는 B7H6인 면역조절 폴리펩타이드.

[0699] 110. 구체예 108 또는 구체예 109에 있어서, IgSF 도메인은 NKp30로부터 유래한 것인 면역조절 폴리펩타이드.

[0700] 111. 구체예 102-110 중 어느 하나의 구체예에 있어서, IgSF 도메인은 IgV 도메인이거나 또는 이를 포함하는 것인 면역조절 폴리펩타이드.

[0701] 112. 구체예 102-111 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 IgV 도메인이거나 또는 이를 포함하는 것인 면역조절 폴리펩타이드.

[0702] 113. 구체예 102-112 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 면역조절 단백질은 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 IgSF 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 중 어느 하나 또는 양자 모두에 연결된 멀티머화 도메인을 포함하는 것인 면역조절 단백질.

[0703] 114. 구체예 113에 있어서, 멀티머화 도메인은 이펙터 기능이 감소된 Fc 도메인 또는 이의 변이체인 면역조절 단백질.

[0704] 115. 구체예 102-114 중 어느 하나의 구체예에 있어서 다이머인 면역조절 단백질.

[0705] 116. 구체예 115에 있어서, 호모다이머인 면역조절 단백질.

[0706] 117. 구체예 116에 있어서, 헤테로다이머인 면역조절 단백질.

[0707] 118. 구체예 1-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 구체예 69-117 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질 및 이종 모이어티를 포함하는 컨쥬게이트.

[0708] 119. 구체예 118에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 이종 모이어티에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결된 것인 컨쥬게이트

[0709] 120. 구체예 118 또는 구체예 119에 있어서, 표적화 모이어티는 단백질, 펩타이드, 핵산, 소분자 또는 나노입자인 컨쥬게이트.

[0710] 121. 구체예 118-120 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 표적 모이어티는 단백질 또는 펩타이드인 컨쥬게이트.

[0711] 122. 구체예 121에 있어서, 컨쥬게이트는 융합 단백질인 컨쥬게이트.

[0712] 123. 구체예 1-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 구체예 69-117 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질 및 이종 모이어티를 포함하는 융합 단백질.

[0713] 124. 구체예 118-123 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 모이어티는 세포 표면의 분자에 특이적으로 결합하는 표적화 모이어티인 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0714] 125. 구체예 124에 있어서, 표적화 모이어티는 면역 세포의 표면 상에 분자에 특이적으로 결합하는 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질

[0715] 126. 구체예 125에 있어서, 면역 세포는 항원 제시 세포 또는 림프구인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0716] 127. 구체예 124에 있어서, 표적화 모이어티는 종양 표면 상의 분자에 결합하는a 종양-국소화 모이어티인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0717] 128. 구체예 124-127 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 표적화 모이어티는 HER1/EGFR, HER2/ERBB2, CD20, CD25 (IL-2Rα 수용체), CD33, CD52, CD133, CD206, CEA, CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5, CEACAM6, 암 항원 125 (CA125), 알파-태아단백질 (AFP), 루이스 Y, 태그72, 카프린-1, 메소텔린, PDGF 수용체 (PDGFR), PDGF-R α, PD-1, PD-L1, CTLA-4, IL-2 수용체, 혈관내피 성장인자 (VEGF), CD30, EpCAM, EphA2, 글리피칸-3, gpA33, 뮤신, CAIX, PSMA, 폴레이트-결합 단백질, 강글리오사이드 (예컨대 GD2, GD3, GM1 및 GM2), VEGF 수용체 (VEGFR),VEGFR2, VEGF-A, 인테그린 αVβ3, 인테그린 α5β1, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, 테나신, AFP, BCR 복합체, CD3, CD18, CD44, CTLA-4, gp72, HLA-DR 10 β, HLA-DR 항원, IgE, MUC-1, nuC242, PEM 항원, 메탈로프로테이나제, 에프린 수용체, 에프린 리간드, HGF 수용체, CXCR4, CXCR4, 봄베신 수용체, SK-1항원, Bcr-abl, RET, MET, TRKB, TIE2, ALK, ROS, EML4-ALK, ROS1, BRAFV600E, SRC, c-KIT, mTOR, TSC1, TSC2, BTK, KIT, BRCA, CDK 4/6, JAK1, JAK2, BRAF, FLT-3, MEK1, MEK2, SMO 또는 B7-H6 (NCR3LG1)에 특이적이거나 또는 이들 성분에 결합하는 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0718] 129. 구체예 124-128 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 표적화 모이어티는 PD-L1에 결합하는 것인컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0719] 130. 구체예 124-129 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 표적화 모이어티는 항체 또는 항원-결합 단편인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0720] 131. 구체예 130에 있어서, 항체는 세툭시맙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙, 트라스투주맙, 아도-트라스

투주맙, 엠타신, 토시투모맙(Bexxar®), 리툭시맙(리툭산, 맙테라), 이브리투모맙 티욱세탄(제발린), 다클리주맙(제나팍스), 겜투주맙(마일로타르그), 알렘투주맙, CEA-스캔 Fab 단편, OC125 모노클로날 항체, ab75705, B72.3, 베바시주맙(Avastin®), 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보자티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 디누툭시맙, 엘로티닙, 에베롤리무스, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 올라파립, 올라라투맙, 팔보시클립, 파조파닙, 페르투주맙, 라무시루맙, 레고라페닙, 룩소리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 비스모데깁, 바실릭시맙, 이필리무맙, 니보루맙, 펨브롤리주맙, MPDL3280A, 피딜리주맙(CT-011), AMP-224, MSB001078C, 또는 MEDI4736, BMS-935559, LY3300054, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 두르발루맙으로부터 선택되거나 또는 이의 항원 단편인 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0721] 132. 구체예 130 또는 구체예 131에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 항체 또는 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄의 N-말단에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결되는 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0722] 133. 구체예 130 또는 구체예 131에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 항체 또는 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄의 C-말단에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결되는 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0723] 134. 구체예 118-133 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 컨쥬게이트는 2가, 4가, 6가, 또는 8가인 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0724] 135. 구체예 118-123 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 이종 모이어티는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 탐지 또는 정제를 위한 표지이거나 또는 이를 포함하는 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0725] 136. (a) ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드의 면역글로불린 수퍼패밀리 (IgSF) 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드로서, 상기 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 ICOS 또는 CD28의 엑토도메인(들)에 대해, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드가 동일한 엑토도메인(들)에 대해 결합하는 것에 비해 변경된 결합을 나타내는 것인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드; 및

[0726] (b) 변이체 ICOSL 폴리펩타이드의 탐지 또는 정제를 위한 표지

[0727] 를 포함하는 1가 융합 단백질.

[0728] 137. 구체예 135 또는 구체예 136에 있어서, 탐지 또는 정제를 위한 표지는 폴리-히스티딘 (His) 태그, FLAG-태그, Myc-태그, 또는 형광 단백질-태그로부터 선택되는 것인 컨쥬게이트 또는 융합 단백질.

[0729] 138. 변이체 ICOSL 폴리펩타이드가 SEQ ID NO:32를 참조로 10, 11, 13, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 38, 42, 43, 47, 52, 54, 57, 61, 62, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 84, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 164, 166, 168, 172, 173, 175, 190, 192, 193, 194, 198, 201, 203, 207, 208, 210, 212, 217, 218, 220, 221, 224, 225, 또는 227로부터 선택된 위치(들)에 대응하는 위치에서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 것인, 구체예 95-101 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질 또는 구체예 136 또는 구체예 137에 기재된 융합 단백질.

[0730] 139. 구체예 138에 있어서, 하나 이상의 아미노산 변형은 M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20T, A20V, S25G, R26S, F27C, F27S, N30D, Y33del, Q37R, T38P, K42E, T43A, Y47H, N52A, N52C, N52D, N52G, N52H, N52K, N52L, N52M, N52P, N52Q, N52R, N52S, N52T, N52V, N52Y, S54A, S54F, S54P, N57A, N57D, N57E, N57F, N57H, N57K, N57L, N57M, N57P, N57Q, N57S, N57T, N57V, N57W, N57Y, R61C, R61S, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94D, H94E, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100A, Q100D, Q100E, Q100G, Q100K, Q100L, Q100M, Q100N, Q100P, Q100R, Q100S, Q100T, Q100V, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110A, V110D, V110N, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126R,S126T, H129P, S130G, S132F, Q133H, E135K, T137A, F138L, T139S, C140del, C140D, S142F, I143T, I143V, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161M, L161P, Q164L, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193A, V193M, N194D, C198R, N201S, L203F, L203P, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217G, D217V, I218N, I218T, E220G, R221G, R221I, R221K, I224V, T225A, T225S, N227K, 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택되는 것인 면역조절 단백질 또는 융합 단백질.

[0731] 140. 구체예 138 또는 구체예 139에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO:32에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO:32에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 (iii) IgV 도메인 또는 IgC 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편을 포함하는 (i) 또는 (ii)의 일부분을 포함하는 것인 면역조절 단백질 또는 융합 단백질.

[0732] 141. 구체예 138-140 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 196, 545, 600-605 및 623-628 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 면역조절 단백질 또는 융합 단백질.

[0733] 142. 구체예 138-141 중 어느 하나의 구체예에 있어서, ICOSL 레퍼런스 폴리펩타이드는SEQ ID NOS: 32, 196, 545, 600-605 및 623-628 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 구성된 것인 면역조절 단백질 또는 융합 단백질.

[0734] 143. 구체예 1-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 구체예 69-117 및 118-142 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 구체예 123-142 중 어느 하나의 구체예에 기재된 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자(들).

[0735] 144. 구체예 143에 있어서, 합성 핵산인 핵산 분자(들).

[0736] 145. 구체예 143 또는 구체예 144에 있어서, cDNA인 핵산 분자(들)

[0737] 146. 구체예 143-145 중 어느 하나의 구체예에 기재된 핵산 분자(들)을 포함하는 벡터.

[0738] 147. 구체예 146에 있어서, 발현 벡터인 벡터.

[0739] 148. 구체예 146 또는 구체예 147에 있어서, 벡터는 포유동물 발현 벡터 또는 바이러스 벡터인 벡터.

[0740] 149. 구체예 146-148 중 어느 하나의 구체예에 기재된 벡터를 포함하는 세포.

[0741] 150. 구체예 149에 있어서 포유동물 세포인 세포.

[0742] 151. 구체예 149 또는 구체예 150에 있어서, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 이의 유도체인 세포.

[0743] 152. 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질의 제조 방법으로서, 상기 방법은 구체예 143-145 중 어느 하나의 구체예에 기재된 핵산 분자 또는 구체예 146-148 중 어느 하나의 구체예에 기재된 벡터를, 숙주 세포에서 상기 면역조절 단백질이 발현하는 조건 하에, 상기 숙주 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질의 제조 방법.

[0744] 153. 구체예 152에 있어서, 숙주 세포는 포유동물 세포인 방법.

[0745] 154. 구체예 153에 있어서, 포유동물 세포는 차이니즈 햄스터 난소 세포 또는 이의 유도체인 방법.

[0746] 155. 구체예 152-154 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 세포로부터 단백질을 단리 또는 정제하는 것을 더 포함하는 방법.

[0747] 156. 구체예 152-155 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 단백질.

[0748] 157. 구체예 1-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 단백질 또는 구체예 69-117 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질을 포함하는 조성물로서, 조성물 내 상기 단백질 또는 면역조절 단백질의 개별 서열의 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%는 동일한 서열 길이를 가지며, 선택적으로 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물인 것인 조성물.

[0749] 158. 구체예 157에 있어서, 단백질 또는 면역조절 단백질은 차이니즈 햄스터 난소 Cells 또는 이의 유도체로부터 정제된 것인 조성물.

[0750] 159. 구체예 64-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 막관통 도메인을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 및 재조합 항원 수용체의 하나 이상의 사슬을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오타이드.

[0751] 160. 구체예 159에 있어서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 조작된 T 세포 수용체 (TCR)인 폴리뉴클레오타이드.

[0752] 161. 구체예 159 또는 구체예 160에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 및 재조합 수용체의 하나 이상의 사슬을 인코딩하는 하나 이상의 핵산은 각각 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는

펩타이드를 인코딩하는 핵산에 의해 분리되는 것인 폴리뉴클레오타이드.

[0753] 162. 구체예 161에 있어서, 폴리뉴클레오타이드는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산, 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드를 인코딩하는 핵산 및 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드.

[0754] 163. 구체예 161에 있어서, 폴리뉴클레오타이드는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산, 제1 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드를 인코딩하는 핵산, 조작된 TCR알파 사슬 또는 조작된 TCR베타 사슬 중 하나를 인코딩하는 핵산, 제2 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드를 인코딩하는 핵산, 및 조작된 TCR알파 사슬 또는 조작된 TCR베타 사슬 중 다른 하나를 인코딩하는 핵산을 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드.

[0755] 164. 구체예 163에 있어서, 인코딩된 제1 및 제2 자가-절단 펩타이드는 동일한 것인 폴리뉴클레오타이드.

[0756] 165. 구체예 160-163 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 자가-절단 펩타이드 또는 리보좀 스키핑을 일으키는 펩타이드는 T2A, P2A, E2A 또는 F2A인 폴리뉴클레오타이드.

[0757] 166. 구체예 159-165 중 어느 하나의 구체예에 기재된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.

[0758] 167. 구체예 166에 있어서, 벡터는 바이러스 벡터인 벡터.

[0759] 168. 구체예 167에 있어서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터인 벡터.

[0760] 169. 구체예 159-165 중 어느 하나의 구체예에 기재된 폴리뉴클레오타이드 또는 구체예 166-168 중 어느 하나의 구체예에 기재된 벡터를 포함하는 조작된 세포.

[0761] 170. 구체예 1-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 구체예 69-117 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질, 또는 구체예 123-142 중 어느 하나의 구체예에 기재된 융합 단백질을 포함하는 조작된 세포.

[0762] 171. 구체예 143-145 중 어느 하나의 구체예에 기재된 핵산 분자 또는 구체예 146-148 중 어느 하나의 구체예에 기재된 벡터를 포함하는 조작된 세포.

[0763] 172. 구체예 169-171 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질을 인코딩하는 핵산은 시그널 펩타이드를 인코딩하는 것인 조작된 세포.

[0764] 173. 구체예 169-172 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 막관통 도메인을 포함하지 않고 및/또는 세포의 표면에서 발현되지 않는 것인 조작된 세포.

[0765] 174. 구체예 169-173 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 조작된 세포로부터 분비되는 것인 조작된 세포

[0766] 175. 구체예 169-171 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 조작된 세포는 구체예 64-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 막관통 도메인을 포함하는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 것인 조작된 세포

[0767] 176. 구체예 169-171 및 175 중 어느 하나의 구체예에 있어서,wherein 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 세포의 표면에서 발현되는 것인 조작된 세포.

[0768] 177. 구체예 169-176 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 세포는 면역 세포인 조작된 세포.

[0769] 178. 구체예 177에 있어서, 면역 세포는 항원 제시 세포 (APC) 또는 림프구인 조작된 세포.

[0770] 179. 구체예 169-178 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 일차 세포인 조작된 세포.

[0771] 180. 구체예 169-179 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 세포는 포유동물 세포인 조작된 세포.

[0773] 181. 구체예 169-180 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 세포는 인간 세포인 조작된 세포.

[0774] 182. 구체예 169-181 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 림프구는 T 세포인 조작된 세포.

[0775] 183. 구체예 178에 있어서, 조작된 세포는 APC이고 APC는 인공 APC인 조작된 세포.

[0776] 184. 구체예 169-183 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 조작된 T-세포 수용체를

더 포함하는 조작된 세포.

[0777] 185. 구체예 1-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 구체예 69-117 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질, 구체예 118-142 중 어느 하나의 구체예에 기재된 컨쥬게이트 또는 융합 단백질 또는 구체예 169-184 중 어느 하나의 구체예에 기재된 조작된 세포 또는 구체예 216-227 중 어느 하나의 구체예에 기재된 감염 물질을 포함하는 의약 조성물.

[0778] 186. 구체예 185에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물

[0779] 187. 구체예 185 또는 186에 있어서, 의약 조성물은 멸균된 것인 의약 조성물

[0780] 188. 구체예 185-187 중 어느 하나의 구체예에 기재된 의약 조성물을 바이알에 포함하는 제조 물품.

[0781] 189. 구체예 188에 있어서, 바이알은 밀봉된 것인 제조 물품.

[0782] 190. 구체예 157-158 및 185-187 중 어느 하나의 구체예에 있어서 중 어느 하나의 구체예에 기재된 조성물 및 사용 지침을 포함하는 키트.

[0783] 191. 구체예 189 및 190에 기재된 제조 물품 및 사용 지침을 포함하는 키트.

[0784] 192. 구체예 157-158 및 185-187 중 어느 하나의 구체예에 기재된 의약 조성물을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 면역 반응을 조절하는 방법.

[0785] 193. 구체예 169-184 중 어느 하나의 구체예에 기재된 조작된 세포를 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 면역 반응을 조절하는 방법.

[0786] 194. 구체예 193에 있어서, 조작된 세포는 대상자에게 자가(autologous)인 것인 방법.

[0787] 195. 구체예 193에 있어서, 조작된 세포는 대상자에게 동종이계(allogenic)인 것인 방법.

[0788] 196. 구체예 193-195 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 면역 반응의 조절은 대상자에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법.

[0789] 197. 구체예 193-196 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 면역 반응이 증가되는 것인 방법.

[0790] 198. 구체예 192, 196 및 197 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 종양-국소화 모이어티에 연결된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 컨쥬게이트 또는 면역조절 단백질을 대상자에게 투여하는 방법.

[0791] 199. 구체예 198에 있어서, 종양-국소화 모이어티는 종양 항원을 인식하는 분자이거나 또는 이를 포함하는 것인 방법.

[0792] 200. 구체예 199에 있어서, 결합 분자는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 야생형 IgSF 도메인 또는 이의 변이체를 포함하는 방법.

[0793] 201. 구체예 192 및 196-200 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 구체예 102-117 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질 또는 구체예 118-142 중 어느 하나의 구체예에 기재된 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 대상자에게 투여하는 방법.

[0794] 202. 구체예 193-197 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 막관통 면역조절 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 대상자에게 투여하는 방법.

[0795] 203. 구체예 193-197 및 202 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 구체예 64-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 막관통 면역조절 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 조작된 세포를 대상자에게 투여하는 방법.

[0796] 204. 구체예 192-203 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 질병 또는 병태는 종양 또는 암인 방법.

[0797] 205. 구체예 192-204 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 질병 또는 병태는 흑색종, 폐암, 방광암, 혈액학적 악성 종양, 간암, 뇌암, 신장암, 유방암, 췌장암, 대장암, 비장암, 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁암, 위암, 근골격계암, 두경부암, 위장관암, 생식세포 암, 또는 내분비 및 신경 내분비 세포 암으로부터 선택되는 것인 방법.

[0798] 206. 구체예 192-196 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 면역 반응은 면역 반응은 감소되는 방법.

[0799] 207. 구체예 192-196 및 206 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 가용성인 면역조절 단백질 또는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드가 대상자에게 투여되는 방법.

[0800] 208. 구체예 207에 있어서, 가용성 면역조절 단백질은 면역조절 Fc 융합 단백질인 방법.

[0801] 209. 구체예 192-196 및 206-208 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 구체예 1-63 및 68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 구체예 70-101 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질 또는 구체예 136 및 137 중 어느 하나의 구체예에 기재된 융합 단백질을 대상자에게 투여하는 방법.

[0802] 210. 구체예 192-196 및 206-208 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 분비가능한 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 포함하는 조작된 세포를 대상자에게 투여하는 방법.

[0803] 211. 구체예 192-196, 206-208 및 210 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 구체예 169-174 및 177-184 중 어느 하나의 구체예에 기재된 조작된 세포를 대상자에게 투여하는 방법.

[0804] 212. 구체예 192-196, 206-208 및 210 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 분비가능한 면역조절 단백질인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 인코딩하는 감염 물질을 대상자에게 투여하되, 선택적으로, 상기 감염 물질이 종양 세포 또는 면역 세포를 감염시키고 상기 분비가능한 면역조절 단백질이 감염된 세포로부터 분비되는 조건 하에서 수행되는 것인 방법.

[0805] 213. 구체예 192-196 및 206-212 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 질병 또는 병태는 염증성 또는 자가면역 질병 또는 병태.

[0806] 214. 구체예 192-196 및 206-213 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 질병 또는 병태는 항호중구 세포질 항체(ANCA)-관련 혈관염, 혈관염, 자가면역 피부 질환, 이식, 류마티스성 질환, 염증상 위장관 질환, 염증상 안질환, 염증상 신경 질환, 염증상 폐질환, 염증성 내분비 질환, 또는 자가면역 혈액학적 질환인 방법. 일부 사례에서, 질병 또는 병태는 염증성 장질환, 이식, 크론씨병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염 또는 건선인 방법.

[0807] 215. 구체예 213 또는 구체예 214에 있어서, 질병 또는 병태는 염증성 장질환, 이식, 크론씨병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염 또는 건선으로부터 선택되는 방법.

[0808] 216. 구체예 1-68 중 어느 하나의 구체예에 기재된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 또는 구체예 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질 구체예 69-117 중 어느 하나의 구체예에 기재된 면역조절 단백질, 또는 구체예 123-142 중 어느 하나의 구체예에 기재된 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 감염 물질.

[0809] 217. 구체예 216에 있어서, 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 막관통 도메인을 포함하지 않고 및/또는 발현시 세포 표면에서 발현되지 않는 것인 감염 물질.

[0810] 218. 구체예 216 또는 구체예 217에 있어서, 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드, 면역조절 단백질 또는 융합 단백질은 발현시 감염 물질로부터 분비되는 것인 방법.

[0811] 219. 구체예 218에 있어서, 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 막관통 도메인을 포함하는 방법.

[0812] 220. 구체예 216, 구체예 217 또는 구체예 219 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 인코딩된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드는 발현시 세포 표면에서 발현되는 방법.

[0813] 221. 구체예 216-220 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 감염 물질은 세균 또는 바이러스인 감염 물질.

[0814] 222. 구체예 221에 있어서, 바이러스는 항암 바이러스(oncolytic virus)인 감염 물질.

[0815] 223. 구체예 222에 있어서, 항암 바이러스는 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 대상포진 바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 레오바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 파보바이러스, 홍역 바이러스, 수포성 구내염 바이러스 (VSV), 콕사키 바이러스 또는 백시니아 바이러스인 감염 물질.

[0816] 224. 구체예 222에 있어서, 바이러스는 특이적으로 수지상 세포(DC)를 표적으로 삼거나 및/또는 수지상 세포-지향성(dendritic cell-tropic)인 감염 물질.

[0817] 225. 구체예 224에 있어서, 바이러스는 변형된 신드비스 바이러스 엔벨로프 산물로 슈도타이프된 렌티바이러스 벡터인 감염 물질.

[0818] 226. 구체예 216-225 중 어느 하나의 구체예에 있어서, 감염 물질은 표적 세포의 사멸을 야기하거나 또는 면역반응을 개시 또는 부스트할 수 있는 또 다른 유전자 산물을 인코딩하는 핵산 분자를 추가로 함유하는 것인 감염 물질.

[0819] 227. 구체예 226에 있어서, 추가의 유전자 산물은 항암제, 항대사제, 항혈관형성제, 면역조절 분자, 면역 체크포인트 억제제, 항체, 사이토카인, 성장 인자, 항원, 세포독성 유전자 산물, 프로-아폽토시스 유전자 산물, 항-아폽토시스 유전자 산물, 세포 매트릭스 분해 유전자, 조직 재생을 위한 유전자 또는 인간의 체세포를 다분화능으로 재프로그램하는 유전자로부터 선택되는 것인 감염 물질.

[0820] **X. 실시예**

[0821] [0564] 하기 실시예들은 오로지 설명 목적을 위해 포함된 것으로 본원발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0822] **실시예 1**

[0823] **IgSF 도메인들의 돌연변이 DNA 작제물의 생성**

[0824] [0565] 실시예 1은 효소 디스플레이 라이브러리로서 효모 표면에서의 번역 및 발현을 위한 인간 ICOSL IgSF 도메인들의 돌연변이 DNA 작제물의 생성을 설명한 것이다.

[0825] **A. 축퇴 라이브러리**

[0826] [0566] ICOSL의 ECD 도메인의 변이체를 인코딩하는 돌연변이 DNA 작제물을 생성하였다. 다음과 같이 ECD 도메인을 함유하는 SEQ ID NO:32에 제시된 야생형 인간 ICOSL 서열에 기초하여 작제물을 생성하였다:

[0827] DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSL
GFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLL
QQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAAT

[0828] [0567] 축퇴 코돈의 완전한 또는 부분적 무작위화를 위해 특이적인 잔기를 표적화하는 라이브러리를 만들기 위해, SEQ ID NO: 32를 인코딩하는 DNA를 최대 80 염기쌍(bp) 길이의 중복 올리고뉴클레오타이드 세트로서 Integrated DNA Technologies (Coralville, IA)로부터 주문하였다. ECD의 다양한 변이체 라이브러리를 생성하기 위해, 이들 올리고뉴클레오타이드들은 원하는 아미노산 위치에서 원하는 축퇴 코돈, 예컨대 다양한 아미노산 치환을 코딩하기 위한 특이적인 혼합 염기 세트를 함유하였다. URL: rosettadesign.med.unc.edu/SwiftLib/에 제시된 알고리듬을 이용하여 축퇴 코돈들을 생성하였다.

[0829] [0568] 일반적으로, 코돈의 돌연변이 및 축퇴를 위한 위치들은 단백질 상호작용 인터페이스에 존재하는 잔기 뿐만 아니라, 리간드와 상호작용하는 표적 측쇄 잔기와 같은 리간드 접촉 잔기들을 동정하기 위해 관심대상인 표적-리간드 쌍의 호몰로지 모델로부터 선택하였다. 이 분석은 URL:spdbv.vital-it.ch)에서 구할 수 있는 구조 뷰어를 이용하여 수행하였다.

[0830] [0569] 라이브러리 디자인의 다음 단계는 보존된 잔기들을 동정하기 위해 인간, 마우스, 래트 및 원숭이의 ICOSL 서열들을 정렬시키는 것이었다. 이 분석에 기초하여, 보존적 아미노산 변화 플러스 야생형 잔기만을 명시한 축퇴 코돈들을 이용하여 보존된 표적 잔기들을 돌연변이시켰다. 보존되지 않은 잔기들은 보다 공격적으로 돌연변이되었지만, 야생형 잔기들도 포함하였다. 표적 단백질의 과도한 돌연변이를 회피하기 위해 야생형 잔기들 역시도 인코딩하는 축퇴 코돈들을 배치하였다. 동일한 이유로, 한 번에 최대 20개의 위치만을 돌연변이 표적으로 삼았다. 이들 잔기들은 접촉 잔기와 비-접촉 인터페이스 잔기들의 조합이었다.

[0831] [0570] 올리고뉴클레오타이드들을 멸균수에 용해시키고, 동몰 비율로 혼합하고, 95℃로 5분간 가열한 다음 어닐링을 위해 실온으로 서서히 냉각시켰다. 이어서, ECD의 개시 및 종결부에 각각 어닐링하는 ECD-특이적 올리고뉴클레오타이드 프라이머들을 이용하여 PCR 산물을 생성하였다. 이어서 BamHI 및 KpnI 클로닝 부위를 너머 및 포함하는 pBYDS03 클로닝 벡터 (Life Technologies USA)의 변형된 버젼과 40-50 bp만큼 중복되는 ECD-특이적 올리고뉴클레오타이드들을 이용하여, 전 단계로부터의 PCR 산물 100 nm을 증폭시켜 총 5 ㎍의 DNA를 생성하였다. 두 가지 PCR 산물 모두 OneTaq 2x PCR 마스터 믹스 (New England Biolabs, USA)를 이용한 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)에 의한 것이었다. 제2의 PCR 산물을 PCR 정제 키트(Qiagen, 독일)를 이용하여 정제하고 멸균 탈이온수에 재현탁시켰다.

[0832] [0571] 라이브러리 삽입 준비를 위해, 벡터 pBYDS03의 변형된 효모 디스플레이 버젼을 BamHI 및 KpnI 제한 효소(New England Biolabs, USA)로 절단하고 큰 벡터 단편을 겔-정제한 다음 멸균, 탈이온수에 용해시켰다. 다음 단계를 위해 매 전기영동 마다 50 ㎕ 부피의 멸균된 탈이온수에서 12 ㎍의 라이브러리 DNA와 4 ㎍의 선형 벡터를 혼합함으로써 전기영동-준비된 DNA를 생성하였다. 표적화 라이브러리를 생성하기 위한 한 가지 별법은 표적 ECD

를 올리고뉴클레오타이드 함유 촉퇴 코돈들을 이용하여 부위-지향 돌연변이시키는 것이었다(Multisite kit, Agilent, USA). 이 접근법은 돌연변이를 위한 표적 단백질의 특이 스트레치만을 표적화하는 서브라이브러리를 생성하는데 이용되었다. 이 경우, 선택 단계로 진행하기 전에 서브라이브러리들을 혼합하였다. 일반적으로, 라이브러리 크기는 서브라이브러리가 10E4 내지 10E5의 범위 내인 경우를 제외하고, 10E7 내지 10E8 클론 범위였다. ICOSL에 대해 대형 라이브러리및 서브라이브러리를 만들었다.

[0833] **B. 무작위 라이브러리**

[0834] [0572] ECD 도메인을 함유하는 SEQ ID NO: 32에 제시된 ICOSL의 IgV의 변이체들을 동정하기 위해 무작위 라이브러리들도 작제하였다. 야생형 ECD를 인코딩하는 DNA를 변형된 효모 디스플레이 벡터 pBYDS03의 BamHI 및 KpnI 제한효소 부위 사이에 클로닝시켰다. 이어서 DNA를 Genemorph II 키트 (Agilent, USA)를 이용하여 돌연변이시켜 라이브러리 변이체 1개 당 평균 3 내지 5개의 아미노산 변경을 생성하였다. 이어서 돌연변이된 DNA를 2단계 PCR에 의해 증폭시키고 표적화 라이브러리에 대해 전술한 바와 같이 추가 프로세싱하였다.

[0835] **실시예 2**

[0836] DNA 라이브러리의 효모 내로의 도입

[0837] [0573] 실시예 2는 ICOSL, CD86, ICOSL, 및 NKp30 DNA 라이브러리를 효모 내로 도입하는 것을 설명한다.

[0838] [0574] 축퇴 및 무작위 라이브러리 DNA를 효모에 도입하기 위해, 효모 균주 BJ5464 (ATCC.org; ATCC 번호 208288)의 전기영동-컴피턴트 세포를 준비하고, 기본적으로 문헌에 설명된 바와 같이(Colby, D.W. et al. 2004 Methods Enzymology 388, 348-358) 상기 단계로부터의 전기영동-준비된 DNA를 이용하여 Gene Pulser II (Biorad, USA)에서 전기영동 처리하였다. 유일한 예외는 변형된 플라스미드 pBYDS03가 보유하는 LEU2 선택 마커를 수용하기 위해, 형질전환된 세포들을 비-유도성 최소선택 SCD-Leu 배지에서 성장시켰다는 점이다. 1 리터의 SCD-Leu 배지는 14.7 그램 소듐 시트레이트, 4.29 그램 구연산 시트르산 모노하이드레이트, 20 그램 덱스트로스, 6.7 그램 효모 질소 베이스, 및 1.6 그램의 류신-무함유 효소 합성 드롭-아웃 배지 보충물로 이루어진다. 사용 전에 0.11 μg 진공 필터 장치를 이용하여 배지를 필터 멸균시켰다.

[0839] [0575] 라이브러리 크기는 갓 회수된 세포들의 희석물을 SCD-Leu 한천 플레이트 상에 플레이팅한 다음 플레이트당 적어도 50개의 콜로니를 생성하는 플레이팅으로부터의 단일 콜로니 갯수로부터 라이브러리 크기를 외삽함으로써 결정하였다. 일반적으로, 라이브러리 크기는 이 희석 검정법에 기초할 때 10E8 내지 10E9 형질전환체 범위였다. 전기영동 처리된 배양체의 나머지를 SCD-Leu에서 포화상태까지 성장시키고 이 배양체로부터의 세포들을 한번 더 신선한 SCD-Leu에서 계대배양(예컨대 1/100)하여 형질전환되지 않은 세포의 분획을 최소화시켰다. 라이브러리의 다양성을 유지하기 위해, 계산된 라이브러리 크기보다 적어도 10배 세포를 더 많이 함유하는 접종(inoculum)을 이용하여 이 계대배양 단계를 수행하였다. 2차 포화 배양체로부터의 세포들을 멸균 25% (중량/부피) 글리세롤을 함유하는 신선한 배지에 10E10/ml의 밀도가 되도록 재현탁하고 냉동 및-80℃에서 보관하였다(냉동 라이브러리 스톡).

[0840] [0576] 라이브러리 크기는 갓 회수된 세포들의 희석물을 SCD-Leu 한천 플레이트 상에 플레이팅한 다음 플레이트당 적어도 50개의 콜로니를 생성하는 플레이팅으로부터의 단일 콜로니 갯수로부터 라이브러리 크기를 외삽함으로써 결정하였다.

[0841] [0577] 2개 이상의 상이한 라이브러리 클론을 함유하는 세포들로부터 플라스미드를 분리하기 위해, 라이브러리 크기의 10배에 해당하는 갯수의 세포들을 SCD-Leu 배양체로부터 밤새 취하여 신선한 SCD-Leu 배지로 1/100 계대배양하고 밤새 성장시켰다. 이 밤샘 배양체로부터 얻은 세포들을 멸균 25% (중량/부피) 글리세롤에 10E10/ml의 밀도가 되도록 재현탁하고 냉동 및-80℃에서 보관하였다 (냉동 라이브러리 스톡).

[0842] **실시예 3**

[0843] 효모 선택

[0844] [0578] 실시예 3은 ICOSL의 친화성 변형된 변이체들을 발현하는 효모의 선택에 설명한 것이다.

[0845] [0579] 라이브러리 크기의 적어도 10배에 해당하는 갯수의 세포들을 개별 라이브러리 스톡으로부터 해동하여, 비-유도 SCD-Leu 배지에 0.1 x 10E6 세포/ml로 현탁하고 밤새 성장시켰다. 다음 날, 라이브러리 크기의 10배에 해당하는 갯수의 세포들을 2000 RPM에서 2분간 원심분리하고 유도 SCD-Leu 배지에 0.1 x 10E6 세포/ml로 재현탁하였다. SCDG-Leu 유도 배지 1 리터는 물에 5.4 그램 Na_2HPO_4, 8.56 그램의 $NaH_2PO_4 \cdot H_20$, 20 그램의 갈락토스,

2.0 그램의 덱스트로스, 6.7 그램의 Difco 효모 질소 베이스, 및 류신이 없는 1.6 그램의 효소 합성 드롭 아웃 보충물이 용해되어 있는 것으로 구성되며 0.22 ㎛ 막 필터 장치를 통해 멸균되었다. 배양체를 20℃에서 2일간 성장시켜 효모 세포 표면상에 라이브러리 단백질의 발현을 유도하였다.

[0846] [0580] 비-바인더를 감소시키고 그의 외인성 재조합 카운터-구조 단백질 결합능을 갖는 모든 ICOSL 변이체들을 농축하기 위해 세포들을 자석 비드로 프로세싱하였다. 이어서 개선된 바인더 기능을 나타내는 효모 세포의 분획을 농축하기 위해 외인성 카운터-구조 단백질 염색을 이용하여 2 내지 3 라운드의 유세포분석 소팅을 실시하였다. 자석 비드 농축 및 유세포 분석에 의한 선택은 기본적으로 문헌 [Miller, K.D. Current Protocols in Cytometry 4.7.1-4.7.30, July 2008]에 설명되어 있다.

[0847] [0581] ICOSL 라이브러리를 이용하여 표적 리간드 단백질들을 다음과 같이 R&D Systems (USA)로부터 공급하였다: 인간 rCD28.Fc (즉, 재조합 CD28-Fc 융합 단백질), rCTLA4.Fc 및 rICOS.Fc 자성 스트렙트아비딘 비드를 New England Biolabs, USA로부터 구득하였다. 카운터-구조 단백질의 바이오티닐화를 위해, 바이오티닐화 키트 cat 중 어느 하나의 구체예에 있어서 21955, Life Technologies, USA를 이용하였다. 2-색 유세포분석 소팅을 위해, Becton Dickinson FACS Aria II 소터를 이용하였다. ICOSL 디스플레이 수준을 Alexafluor 488 (Life Technologies, USA)이 표지된 항-헤마글루티닌 항체를 이용하여 모니터링하였다. 리간드 결합 Fc 융합 단백질 rCD28.Fc, rCTLA4.Fc 또는 rICOS.Fc를 PE 컨쥬게이트된 인간 Ig 특이 염소 Fab (Jackson ImmunoResearch, USA)를 이용하여 검출하였다. 정면 스캐터 (FSC)/측면 스캐터 (SSC) 파라미터를 이용하여 이중 효모를 배제하고 (gated out), 소트 게이트들은 FL1에서 보다 제한된 태그 발현 결합을 지니는 FL4에서 검출된 더 높은 리간드 결합에 기초하였다.

[0848] [0582] 유세포 분석 소트로부터의 효모 아웃풋을 보다 높은 특이적 결합 친화성에 대해 분석하였다. 소트 효모 아웃풋을 증식 및 재-유도시켜 이들이 인코딩하는 특징 IgSF 친화성 변형된 도메인 변이체들을 발현시켰다. 이어서 이 집단을 모균주, 야생형 효모 균주 또는 비드 아웃풋 효모 집단과 같은 다른 선택된 아웃풋과, 유세포 분석법에 의해 비교할 수 있다.

[0849] [0583] ICOSL의 경우, 제2 소트 아웃풋(F2)을, 각 rICOS.Fc, rCD28.Fc 및 rCTLA4.Fc의 결합에 대한 모(parent) ICOSL 효모에 대한 것과 항-HA (헤마글루티닌) 태그 발현 및 2차 항-인간 Fc에 의해 각 집단을 이중으로 염색함으로써 비교하여 리간드 결합을 검출하였다.

[0850] [0584] ICOS에 결합하기 위해 선택된 ICOSL 효모 변이체의 경우, 5.6 nM rICOS.Fc로 염색한 경우, F2 소트 아웃풋은 997의 평균 형광강도 (MFI) 값을 나타낸 반면, 모 ICOSL 균주 MFI는 동일한 농도의 rICOS.Fc로 염색된 경우 397로 측정되었다. 이것은 이 클론의 선택된 F2 풀에서의 평균 결합의 대략 3배 개선을 나타내며, 그 풀로부터의 개별 클론을 개별적으로 시험될 경우 훨씬 향상된 MFI/친화성을 가질 것으로 예측된다.

[0851] [0505] CD28에 결합하기 위해 선택된 ICOSL 효모 변이체의 경우, 100 nM rCD28.Fc로 염색한 경우, F2 소트 아웃풋은 640의 평균 형광강도 (MFI) 값을 나타낸 반면, 모 ICOSL 균주 MFI는 동일한 농도의 rCD28.Fc로 염색된 경우 27로 측정되었다 (22배 향상). CTLA-4에 대한 결합을 위해 선택된 ICOSL 효모 변이체의 경우, F2 소트 아웃풋은 100nM rCTLA4.Fc로 염색한 경우, 949의 MFI 값을 나타낸 반면, 모 ICOSL 균주의 MFI 값은 동일한 농도의 rCTLA4.Fc로 측정시 29였다 (32배 향상).

[0852] [0586] 중요하게도 FL1에서 항-HA 태그 항체로 측정시 전술한 모든 F2 아웃풋의 MFI는 야생형 균주에 비해 증가하지 않았고 때로는 저하되었는데, 이는 증가된 결합이, 효모 표면에서의 선택된 변이체의 증가된 발현의 함수가 아님을 가리키며, 높은 리간드 결합을 나타내면서 중간 내지 낮은 발현체만을 선택하는 게이팅 전략이 검증되었다.

[0853] [0587] 선택된 변이체 ICOSL ECD 도메인들을 융합 단백질로서 더욱 포맷하고 후술하는 바와 같이 결합 및 기능 활성에 대해 시험하였다.

[0854] **실시예 4**

[0855] Fc-융합체 및 다양한 면역조절 단백질 유형으로 선택 아웃풋 재구성

[0856] [0588] 실시예 4는 실시예 3에서 확인된 선택 아웃풋을, ICOSL의 Fc 분자에 융합된, 친화성 변형된 (변이체) 세포외 도메인 (ECD)(변이체 ECD-Fc 융합 분자들)을 함유하는 면역조절 단백질로서 재포맷하는 것을 설명한다.

[0857] [0589] 최종 유세포 분석 ICOSL 소트로부터의 아웃풋 세포들을 SCD-Leu 배지에서 최종 밀도로 성장시켰다. 각 아웃풋으로부터의 플라스미드 DNA를 효소 플라스미드 DNA 분리 키트 (Zymo Research, USA)를 이용하여 분리하였

다. Fc 융합을 위해, 선택된 Fc 융합 벡터 내로의 클로닝에 적합한 제한효소 부위가 부가된 PCR 프라이머들을 이용하여, 돌연변이 표적 ECD을 위한 코딩 DNA를 플라스미드 DNA 프렙으로부터 회분식-증폭시켰다. 제한효소 절단 후, PCR 산물을 적절한 Fc 융합 벡터 내로 접합시킨 다음 공급자 지침에 따라 균주 XL1 Blue E. Coli (Agilent, USA) 또는 NEB5알파 (New England Biolabs) 내로 화학적 형질전환시켰다. 예시적인 Fc 융합 벡터는 pFUSE-hIgG1-Fc2 (Invivogen, USA)이다.

[0858] [0590] 형질전환 반응 희석물을 100 ㎍/ml 카르베니실린 (Teknova, USA)을 함유하는 LB-한천 상에 플레이팅하여 단일 콜로니를 생성하였다. 이어서 각 형질전환으로부터 최대 96 콜로니를 96 웰 플레이트 중 LB-브로쓰 (Teknova cat 중 어느 하나의 구체예에 있어서 L8112) 에서 37℃로 밤새 포화되도록 배양하고 모든 클론 내의 돌연변이(들)을 동정하기 위해 각 웰로부터 소량의 분주액을 취해 ECD 삽입물의 DNA 시퀀싱하였다. DNA 시퀀싱을 위한 샘플 준비는 서비스 제공자(Genewiz; South Plainfield, NJ)가 제공한 프로토콜을 이용하여 수행하였다. DNA 시퀀싱을 위해 샘플을 수거한 후 최종 글리세롤 함량이 25%가 되도록 나머지 배양액에 글리세롤을 첨가하고 마스터 플레이트로서 나중에 사용하기 위해-20℃에서 플레이트를 보관하였다 (후술 내용 참조). 별법으로, 일회용 96 웰 레플리케이터(VWR, USA)를 이용하여 배양된 액체 배양액으로부터 고형 한천 플레이트로 복제함으로써 DNA 시퀀싱을 위한 샘플을 생상하였다. 이들 플레이트들을 밤새 인큐베이션하여 성장 팻치를 만들고 Genewiz에 의해 명시된 바와 같이 Genewiz에 플레이트들을 제출하였다. 일부 사례에서, 재시퀀싱을 수행하여 돌연변이를 검정하였다.

[0859] [0591] Genewiz-생성된 DNA 시퀀싱 데이터를 분석한 후, 목적하는 클론들을 마스터 플레이트로부터 회수하고 100 ㎍/ml 카르베니실린 (Teknova, USA)를 함유하는 5 ml의 액체 LB-브로쓰에서 포화될 때까지 개별적으로 성장시킨 다음 이어서 각 배양체 2 ml씩을, Pureyield 키트 (Promega, USA)와 같은 표준 키트를 이용하여 대략 10 ㎍의 각 클론의 미니프렙 플라스미드 DNA를 제조하는데 사용하였다. 목적하는 클론은 일반적으로 다음 단계에 따라 동정하였다. 먼저, DNA 서열 데이터 파일을 Genewiz 웹사이트로부터 다운로드하였다. 이어서 모든 서열들을 ECD 코딩 영역 시작 부위에서 개시되도록 수동으로 조작하였다. 이어서 조작된 서열들을 URL: www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss_transeq/로부터 입수가능한 적절한 프로그램을 이용하여 뱃치-번역하였다. 이어서 번역된 서열들을 URL: multalin.toulouse.inra.fr/multalin/multalin.html에서 입수가능한 적절한 프로그램을 이용하여 정렬시켰다. 별법으로, Ugene 소프트웨어를 사용하여 정렬되도록 Genewiz 서열들을 가공하였다 (http://ugene.net).

[0860] [0592] 이어서 목적하는 클론들을 다음 기준에 따라 동정하였다: 1.) 동일한 클론은 정렬 중 적어도 2회 나타나고 및 2.) 돌연변이는 정렬 중 적어도 2회 나타나며 좋기로는 서로 다른 클론들에서 나타난다. 이들 기준 중 적어도 하나를 만족하는 클론들은 개선된 결합으로 인해, 소팅 프로세스에 의해 농축된 클론들이었다.

[0861] [0593] 적어도 하나의 친화성-변형된 도메인(예컨대 변이체 ICOSL ECD-Fc)을 갖는 ICOSL의 ECD를 함유하는 Fc 융합 단백질인 재조합 면역조절 단백질을 생성하기 위해, 인코딩 핵산 분자를 생성하여 다음과 같이 디자인된 단백질을 인코딩하였다: 시그널 펩타이드 이어서 변이체(돌연변이) ICOSL ECD 다음에 3개 알라닌(AAA) 링커 다음에 SEQ ID NO: 226에 제시된 야생형 인간 IgG1 Fc에 대해 돌연변이 N82G를 함유하는 인간 IgG1 Fc (EU 넘버링에 의할 때 N297G에 대응함). 이 예시적인 Fc는 안정화 시스테인 돌연변이 R77C 및 V87C 및 위치 5에 시스테인 잔기의 세린 잔기로의 대체(C5S)도 함유하였는데, 이들 각각은 SEQ ID NO:226에 제시된 야생형 인간 IgG1 Fc를 참조한 것이다 (EU 넘버링에 의할 때 각각 R292C, V302C 및 C220S에 대응함). 일부 경우에서, AAA 링커 서열에 기여하는 NotI 클로닝 부위를 결실시켜 Fc의 개시부와 ICOSL ECD의 직접적인 융합체를 생성시켰다. 상기 작제물은 시스테인과 공유 결합을 형성할 수 있는 항체 경쇄를 일절 포함하지 않으므로, 인간 IgG1 Fc는 SEQ ID NO: 226에 제시된 야생형 또는 변형되지 않은 Fc에 비해 5 위치의 시스테인 잔기가 세린 잔기로 치환된 (C5S) 것이다.

[0862] **실시예 5**

[0863] Fc-융합체의 발현 및 정제

[0864] [0594] 실시예 5는 선행 실시예들에 설명된 바와 같은, 변이체 ECD ICOSL을 함유하는 Fc-융합 단백질들의 대량 발현 및 정제 처리를 설명한다.

[0865] [0595] Expi293 발현 시스템 (Invitrogen, USA)을 이용하여, 재조합 변이체 Fc 융합 단백질들을 현탁액-적응된 인간 배아 신장(HEK) 293 세포로부터 만들었다. 이전 단계로부터 얻은 4 ㎍의 각 플라스미드 DNA를 200 μL Opti-MEM (Invitrogen, USA)에 첨가하고 이와 동시에 10.8㎕ ExpiFectamine을 또 다른 200㎕ Opti-MEM에 첨가

하였다. 5분 후, 200㎕의 플라스미드 DNA를 200㎕의 ExpiFectamine과 혼합하고 이 혼합물을 세포에 첨가하기 전에 추가로 20분간 더 인큐베이션하였다. 천만개의 Expi293 세포들을 3.4ml 부피의 Expi293 배지 (Invitrogen, USA) 내, 멸균된 10 ml, 원뿔형 바닥을 갖는 깊은 24웰 배양 플레이트 (Thomson Instrument Company, USA)의 각각의 별도 웰에 분주하였다. 95% 습도 및 8% CO_2로 설정된 포유동물 세포 배양 인큐베이터에서 플레이트들을 5일간 120 RPM으로 진탕시켰다. 5일의 인큐베이션 후, 세포들을 펠릿화하고 배양 상등액을 유지시켰다.

[0866] [0596] 제조업체 프로토콜(카탈로그 넘버 45202, Life Technologies, USA)을 이용하여 고처리량 96 웰 단백질 A 정제 키트를 이용함으로써 단백질을 정제하였다. 제조업체 프로토콜을 이용하여 96 웰 스핀 탈염 플레이트 (카탈로그 넘버 89807, Life Technologies, USA)를 이용하여 결과적인 용리 분획들의 완충액을 PBS로 교체하였다. 정제된 단백질을 Nanodrop 장치 (Thermo Fisher Scientific, USA)에 의해 측정되는 280 nm 흡광도를 이용하여 정량하고, 변성 및 환원 조건 하에 NUPAGE 프리-캐스트, 폴리아크릴아미드 겔 (Life Technologies, USA) 상에 5 ㎍의 단백질을 로딩한 다음 겔 전기영동함으로써 단백질의 순도를 평가하였다. 표준 쿠마씨 염색을 이용하여 겔에서 단백질을 가시화하였다.

[0867] **실시예 6**

[0868] 친화성-성숙된(Affinity-Matured) IgSF 도메인-함유 분자들의 결합 및 활성 **평가**

[0869] **A. 세포-발현된 카운터 구조에 대한 결합**

[0870] [0597] 이 실시예는 동족 결합 파트너들에 대한 ICOSL 도메인 변이체 면역조절 단백질들의 특이성 및 친화성을 평가하기 위한, 선행 실시예들로부터의 정제된 단백질의 Fc-융합 결합 연구를 설명한다.

[0871] [0598] 동족 결합 파트너들을 발현하는 세포를 생산하기 위해, 인간 CD28 및 ICOS 각각에 대한 전장 포유동물 표면 발현 작제물을 pcDNA3.1 발현 벡터 (Life Technologies)에서 디자인하여 Genscript, USA로부터 공급받았다. 단기 형질감염 시스템(Life Technologies, USA)을 이용하여 전술한 바와 같이, 전장 포유동물 표면 리간드를 발현하도록 생성된 형질감염된 HEK293 세포에 대해 결합 연구를 수행하였다. 대조군으로서, 모크(mock: 형질감염되지 않은) 세포에 대한 결합도 평가하였다. 실험에 필요한 세포수를 결정하고 제조업체의 권장 프로토콜을 이용하여 약 30 ml 규모의 형질감염을 수행하였다. 각각의 CD28, ICOS 또는 모형(mock) 30 ml 형질감염을 위해, 7천5백만개의 Expi293F 세포들을 30 ㎍ 발현 작제물 DNA 및 1.5ml의 희석된 ExpiFectamine 293 시약과 함께 48시간 동안 인큐베이션하고, 이 동안 염색을 위해 세포들을 수확하였다.

[0872] [0599] 유세포 측정에 의한 염색을 위해, 적절한 단기 형질감염 또는 음성 대조군의 200,000개 세포들을 96 웰 둥근바닥 플레이트에 플레이팅하였다. 세포들을 스핀 다운시키고 염색 완충액 (PBS (인산염 완충염수), 1% BSA (소혈청 알부민), 및 0.1% 소듐 아자이드)에 20분간 재현탁시켜 비-특이적인 결합을 차단하였다. 그 후, 세포들을 다시 원심분리하고, 각 후보 ICOSL 변이체 Fc, ICOSL 변이체 FC, 또는 적층된 IgSF 변이체 Fc 융합 단백질의 실험에 따라, 50 ㎕ 중 100nM 내지 1nM 변이체 면역조절 단백질을 함유하는 염색 완충액에 재현탁하였다. 얼음에서 일차 염색을 45분간 수행하고, 그에 앞서, 염색 완충액에 세포들을 2회 세척하였다. PE-컨쥬게이트된 항-인간 Fc (Jackson ImmunoResearch, USA)를 50 ㎕ 염색 완충액에 1; 150으로 희석하고 세포에 첨가한 다음 다시 30분간 얼음 위에서 인큐베이션하였다. 2차 항체를 2회 세척하고 세포들을 4% 포름알데히드/PBS에 고정시킨 다음 샘플을 FACScan 유세포분석기 (Becton Dickinson, USA) 또는 Hypercyt 유세포 분석기 (Intellicyte, USA) 상에서 분석하였다.

[0873] [0600] 평균 형광 강도(MFI)를 각 형질감염체 및 음성 모 세포주에 대해 Cell Quest Pro 소프트웨어 (Becton Dickinson, USA)를 이용하여 계산하였다.

[0874] **B. 바이오활성 특징화**

[0875] [0601] 이 실시예는 인간 일차 T 세포 시험관내 분석을 이용한 Fc-융합 변이체 단백질 바이오활성 특징화에 관하여 설명한다.

[0876] **1. 림프구 혼합 배양반응 (Mixed Lymphocyte Reaction: MLR)**

[0877] [0602] 가용성 rICOSL.Fc 바이오활성을 인간 림프구 혼합 배양반응 (MLR)을 이용하여 검사하였다. PBMC (BenTech Bio, USA)로부터 분리된 단핵세포들을, 생체외에서 15 배지(Lonza, Switzerland) 중 500U/ml rIL-4 (R&D Systems, USA) 및 250U/ml rGM-CSF (R&D Systems, USA)와 함께 시험관내에서 7일간 배양함으로써 인간 일차 수지상 세포(DC)를 생성하였다. 10,000개의 성숙한 DC 및 100,000개의 정제된 동종이형(allogeneic) CD4+ T

세포들 (BenTech Bio, USA)을, 200㎕ 최종 부피의 Ex-Vivo 15 배지 중 96 웰 둥근바닥 플레이트에서 ICOSL 변이체 Fc 융합 단백질 및 대조군과 함께 공동-배양시켰다. 제5일에, 배양 상등액 중 IFN-감마 분비를 Human IFN-감마 Duoset ELISA 키트 (R&D Systems, USA)를 이용하여 분석하였다. 제2 MLR 프로토콜은 Ex-Vivo 15 배지 (Lonza, Switzerland) 내 80ng/mL rGM-CSF (R&D Systems, USA) 및 50 ng/mL rIL-4 (R&D Systems, USA)와 함RP 시험관내에서 7일간 PBMC (BenTech Bio, USA)로부터 분리된 단핵구들을 배양함으로써 생성된 인간 일차 수지상 세포 (DC)로 이루어졌다. 제3일과 제5일에, 배지 절반을 제거하고 50 ng/mL rIL-4 및 80 ng/mL rGM-CSF를 함유하는 신선한 배지로 교체하였다. DC 성숙을 완전하게 유도하기 위해, 지질다당류(LPS) (InvivoGen Corp., USA)을 제6일에 DC 배양체에 100 ng/mL로 투여하고 세포들을 24시간 더 인큐베이션하였다. 대략, 10,000개의 성숙한 DC 및 100,000개의 정제된 동종이계(allogeneic) CD3+ T 세포들 (BenTech Bio, USA)을, 최종 용량 200㎕의 Ex-Vivo 15 배지 내 96 웰 둥근 바닥 플레이트에서 ICOSL 변이체 Fc 융합 단백질 및 대조군과 함께 공동배양하였다. 제4-5일에, 배양 상등액 중의 IFN-감마 분비를 Human IFN-γ Duoset ELISA 키트 (R&D Systems, USA)를 이용하여 분석하였다. 광학 밀도를 VMax ELISA Microplate Reader (Molecular Devices, USA)로 측정하고 IFN-감마 Duo-세트 키트 (R&D Systems, USA)에 포함된, 적정된 rIFN-감마 스탠다드에 대해 정량하였다.

[0878] **2. 항-CD3 공동고정화 분석**

[0879] [0603] ICOSL 융합 변이체들의 공동자극 바이오활성을 항-CD3 공동고정화(coimmobilization) 분석으로 탐지하였다. 1nM 또는 10nM 마우스 항-인간 CD3 (OKT3, Biolegends, USA)을 1nM 내지 80nM rICOSL.Fc 변이체 단백질들와 함께 PBS에 희석하였다. 이 혼합물을 조직 배양체로 처리된 평평한 바닥 96 웰 플레이트(Corning, USA)에 밤새 첨가하여 플레이트의 웰에 대한 자극성 단백질이 부착을 용이하게 하였다. 다음 날, 미결합 단백질을 플레이트로부터 씻어내고 100,000개의 정제된 인간 범(pan) T 세포들 (BenTech Bio, US) 또는 인간 T 세포클론 BC3 (Astarte Biologics, USA)을 최종 부피 200㎕의 Ex-Vivo 15 배지 (Lonza, Switzerland) 내로 각 웰에 첨가하였다. 일부 사례에서, 인간 T 세포들을 0.25 uM 카르복시플루오레신 숙신이미딜 에스테르 (CFSE, ThermoFisher Scientific, USA)로 표지하였다. 배양 상등액을 수확하기 전에 세포들을 3일간 배양하고 전술한 바와 같이 인간 IFN-감마 수준을 Duoset ELISA 키트 (R&D Systems, USA)를 이용하여 측정하였다. 세포 증식은, 형광 결합된 형광-컨쥬게이트된 항-CD4, 항-CD8 항체(BD, USA) 또는 전체 T 세포로 염색된 세포에서 LSR II (BD, USA)에서 유세포 분석을 통해, CFSE 희석에 의해 측정된 바와 같이 분열에 들어선 인풋 세포들의 백분율로 구하였다.

[0880] **C. 결과**

[0881] [0604] 예시적으로 시험된 변이체들에 대한 결합 및 활성 연구 결과를 표 7에 나타내으며, 표 7은 해당 동족 작제물 ICOS 및 CD28에 대한 친화성-성숙체의 스크리닝 과정에서 선택된 ICOSL의 ECD에서의 예시적인 IgSF 도메인 아미노산 치환(대체)을 나타낸다. 표에서, 예시적인 아미노산 치환들은 다음과 같이 각 레퍼런스(예컨대 비변형) ECD 서열에 대응하는 아미노산 위치 번호로 나타낸다. 예를 들어, 표 7(WT ICOSL)에서 레퍼런스(예컨대, 비변형) 레퍼런스 ECD 서열은 SEQ ID NO:32에 제시된 (예컨대, 비변형) ICOSL ECD 서열이다. 아미노산 위치는 중앙에 표시하였고, 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형 또는 야생형) 아미노산은 숫자 앞에, 동정된 변이체 아미노산 치환은 숫자 다음에 나타내었다. 컬럼 2에는 각각의 변이체 ECD-Fc 융합 분자에 대한 변이체 ECD의 SEQ ID NO 동정자(identifier)를 기재하였다.

[0882] [0605] 또한 동족 리간드를 발현하도록 형질감염된 세포들에 대한 각 변이체 Fc-융합 분자의 결합에 대한 평균 형광 강도(MFI) 값 및 아미노산 치환(들)을 함유하지 않는 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) ECD-Fc 융합 분자의 동일한 세포-발현된 카운터 구조 리간드에 대한 결합과 비교한 MFI의 비율(ratio)에 의해 측정되는 바와 같은 결합 활성 역시도 나타내었다. T 세포의 활성을 조절하는 변이체 Fc-융합 분자들의 기능 활성 역시도 i) 항-CD3과 함께 공동 고정된 표시된 변이체 ECD-Fc 융합 분자와 함께 또는 ii) MLR 분석에서 표시된 변이체 ECD-Fc 융합 분자와 함께 생성된 배양 상등액 중 IFN-감마의 계산된 수준 (pg/ml)에 기초하여 나타내었다. 표는 또한 두 가지 모두의 기능 분석에 있어서 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형 또는 야생형) ECD-Fc와 비교되는 각 변이체 ECD-Fc에 의해 생산된 IFN-감마의 비율도 나타낸다.

[0883] [0606] 나타난 바와 같이, 선택 결과 적어도 하나, 그리고 몇몇 경우 두 개 이상의 동족 카운터 구조 리간드에 대해 증가된 결합을 나타내는 친화성-변형된 ICOSL IgSF 도메인 변이체들이 몇 개 동정되었다. 이에 더해, 이 결과는 변이체 분자들의 친화성 변형이 분자의 포맷에 따라 면역학적 활성을 증가 및/또는 감소시키는 개선된 활성을 모두 나타냈다는 것을 보여주었다. 예를 들어, 리간드의 공동 고정화는 세포와의 다가 상호반응을 제공하여 아미노산 치환(들)을 함유하지 않는 레퍼런스(예컨대, 비변형 또는 야생형) ECD-Fc 분자에 비해 T 세포 활성의 증가 및 아고니스트 활성을 선호할 가능성이 높다. 그러나, 분자가 용액 중에 2가 Fc 분자로서 제공될 경

우, 동일한 IgSF 도메인 변이체는 아미노산 치환(들)을 함유하지 않는 레퍼런스(예컨대, 비변형 또는 야생형) 비변형 (예컨대 야생형) ECD-Fv 분자에 비해 T 세포 활성을 감소시키는 길항 활성을 나타내었다.

표 7: CD28 또는 ICOS에 대해 선택된 ICOSL 변이체. 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터.

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	결합		항-CD3 와 공동고정	MLR
		ICOS OD (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)	IFN-감마 수준 pg/mL (모 비율)
N52S	109	1.33 (1.55)	162 (9.00)	1334 (1.93)	300 (0.44)
N52H	110	1.30 (1.51)	368 (20.44)	1268 (1.83)	39 (0.06)
N52D	111	1.59 (1.85)	130 (7.22)	1943 (2.80)	190 (0.28)
N52Y/N57Y/ F138L/L203P	112	1.02 (1.19)	398 (22.11)	510* (1.47*)	18 (0.03)
N52H/N57Y/Q100P	113	1.57 (1.83)	447 (24.83)	2199 (3.18)	25 (0.04)
N52S/Y146C/Y152C	114	1.26 (1.47)	39 (2.17)	1647 (2.38)	152 (0.22)
N52H/C198R	115	1.16 (1.35)	363 (20.17)	744* (2.15*)	ND (ND)
N52H/C140del/ T225A	372	ND (ND)	154 (8.56)	522* (1.51*)	ND (ND)
N52H/C198R/T225A	117	1.41 (1.64)	344 (19.11)	778* (2.25*)	0 (0)
N52H/K92R	118	1.48 (1.72)	347 (19.28)	288* (0.83*)	89 (0.13)
N52H/S99G	119	0.09 (0.10)	29 (1.61)	184* (0.53*)	421 (0.61)
N52Y	120	0.08 (0.09)	18 (1.00)	184* (0.53*)	568 (0.83)
N57Y	121	1.40 (1.63)	101 (5.61)	580* (1.68*)	176 (0.26)
N57Y/Q100P	122	0.62 (0.72)	285 (15.83)	301* (0.87*)	177 (0.26)
N52S/S130G/Y152C	123	0.16 (0.19)	24 (1.33)	266* (0.77*)	1617 (2.35)
N52S/Y152C	124	0.18 (0.21)	29 (1.61)	238* (0.69*)	363 (0.53)
N52S/C198R	125	1.80 (2.09)	82 (4.56)	1427 (2.06)	201 (0.29)
N52Y/N57Y/Y152C	126	0.08 (0.09)	56 (3.11)	377* (1.09*)	439 (0.64)
N52Y/N57Y/ H129P/C198R	127	ND (ND)	449 (24.94)	1192 (1.72)	ND (ND)
N52H/L161P/C198R	128	0.18 (0.21)	343 (19.05)	643* (1.86*)	447 (0.65)
N52S/T113E	129	1.51 (1.76)	54 (3.00)	451* (1.30*)	345 (0.50)
S54A	130	1.62 (1.88)	48 (2.67)	386* (1.12*)	771 (1.12)
N52D/S54P	368	1.50 (1.74)	38 (2.11)	476* (1.38*)	227 (0.33)

[0884]

표 7: CD28 또는 ICOS에 대해 선택된 ICOSL 변이체. 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터.

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	결합		항-CD3 와 공동고정	MLR
		ICOS OD (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)	IFN-감마 수준 pg/mL (모 비율)
S54F/V193A	905	0.51 (0.59)	16 (0.87)	294 (0.85)	262 (0.38)
N52K/L208P	132	1.91 (2.22)	291 (16.17)	1509 (2.18)	137 (0.20)
N52S/Y152H	133	0.85 (0.99)	68 (3.78)	2158 (3.12)	221 (0.32)
N52D/V151A	134	0.90 (1.05)	19 (1.06)	341* (0.99*)	450 (0.66)
N52H/I143T	135	1.83 (2.13)	350 (19.44)	2216 (3.20)	112 (0.16)
N52S/L80P	136	0.09 (0.10)	22 (1.22)	192* (0.55*)	340 (0.49)
F120S/Y152H/ N201S	137	0.63 (0.73)	16 (0.89)	351* (1.01*)	712 (1.04)
N52S/R75Q/L203P	138	1.71 (1.99)	12 (0.67)	1996 (2.88)	136 (0.20)
N52S/D158G	139	1.33 (1.55)	39 (2.17)	325* (0.94*)	277 (0.40)
N52D/Q133H	140	1.53 (1.78)	104 (5.78)	365* (1.05*)	178 (0.26)
WT ICOSL	32	0.86 (1.00)	18 (1.00)	692 / 346* (1.00)	687 (1.00)

*: 모 비율(parental ratio)은 WT ICOSL 에 대해 346 pg/mL IFN-감마를 이용하여 계산됨

[0885]

[0886] [0607] 결합을 인간 전장 CTLA4를 발현하는 세포에 대하여도 평가한 것 제외하고, 실질적으로 전술한 바와 같이 결합 분석을 반복하였다. ICOSL 변이체 Fc 융합 단백질을 또한 실질적으로 상기 기재된 바와 같은 항-CD3 동시 고정화 분석에서 추가적으로 평가하였다. 그 결과 적어도 하나, 어떤 경우 복수개의 동족 리간드에 대해 증가된 결합 친화성을 나타내는 다수의 ICOSL IgSF 도메인 변이체들이 동적된 것으로 확인되었다. 또한, 이들 결과는 변이체 분자의 친화성 변형이 고정화 분석에서 개선된 활성을 나타낸다는 것도 보여주었다.

[0887] **실시예 7**

[0888] 부가적인 친화성 변형된 IgSF 도메인

[0889] [0608] 이 실시예는 면역 활성화 및 억제 두 가지 모두에서 이중 역할을 하는 것으로 입증된 바 있는, 부가적인 친화성 변형된 CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) 및 NKp30 면역조절 단백질의 설계, 생성 및 스크리닝을 설명한다. 이들 실시예는 IgSF 도메인의 친화성 변형이 면역활적 활성을 증가 및 감소시키는 작용을 모두 할 수 있는 단백질을 생성함을 입증한다. 이 연구는 또한 변이체 친화성 변형된 ICOSL과 쌍으로 (즉, 적층된) 융합된 도메인의 다양한 조합이 면역조절 활성을 달성하기 위해 II형 면역조절 단백질을 형성하는 것을 기술한다.

[0890] [0609] 효모 디스플레이 라이브러리로서의 번역 및 발현을 위한 인간 CD80, CD86 및 NKp30 IgSF 도메인의 돌연변이 DNA 작제물을 실시예 1에 설명된 바와 같이 생성하였다. 축퇴 코돈으로 완전 또는 부분적으로 무작위화하기 위한 표적 단백질의 특이적 잔기를 표적으로하는 라이브러리를 위해, 인간 CD80 (SEQ ID NO:28) 및 NKp30 (SEQ ID NO:54)의 세포외 도메인 (ECD)에 대한 코딩 DNA 서열을 최대 80 염기쌍(bp) 길이의 중복 올리고뉴클레오타이드로서 Integrated DNA Technologies (Coralville, IA)로부터 주문하였다. 별법으로 실제로 실시예 1에 설명된 바와 같은 표적화 돌연변이에 의해 잔기들을 돌연변이 시켰다. 별법으로, 실제로 실시예 1에 설명된 바와 같이 CD80 (SEQ ID NO:28), CD86 (SEQ ID NO: 29) 및 NKp30 (SEQ ID NO:54)의 ECD의 변이체들을 동정하기 위해 무작위 라이브러리를 작제하였다.

[0891] [0610] 표적화된 및 무작위 라이브러리 DNA를 실제로 실시예 2에 설명된 바와 같이 효모 내로 도입하여 효모 라이브러리를 생성하였다. 이 라이브러리를 이용하여 실제로 실시예 3에 설명된 바와 같이, CD80, CD86 및 NKp30의 친화성 변형된 변이체들을 발현하는 효모를 선별하였다. 실제로 실시예 3에 설명된 바와 같이 그의 외인성 재조합 카운터-작제물 단백질에 대한 결합능을 갖는 CD80, CD86 또는 NKp30 변이체를 농축시키고 비-바인더들을 감소시키기 위해 세포를 처리하였다. 예르 들어, 표적화 또는 무작위 CD80 라이브러리를 나타낸 효모들을 CD28, CTL-4, 및 PD-L1 각각에 대해 별도로 선택하였다. 이어서 개선된 바인더를 나타내는 효모 세포 분획을 농축하기 위해 외인성 카운터-작제물 단백질 염색을 이용한 유세포분석 소팅을 2 내지 3 라운드 수행하였다. 자성 비드 농축 및 유세포분석에 의한 선별에 대하여는 기본적으로 문헌 [Keith D. Miller,1 Noah B. Pefaur,2 및 Cheryl L. Bairdl Current Protocols in Cytometry 4.7.1-4.7.30, July 2008]에 설명되어 있다.

[0892] [0611] CD80, CD86 및 NKp30 라이브러리를 이용하여, 다음과 같은 표적 리간드 단백질을 R&D Systems (USA)으로부터 공급받았다: 인간 rCD28.Fc (즉, 재조합 CD28-Fc 융합 단백질), rPDL1.Fc, rCTLA4.Fc, 및 rB7H6.Fc. 2-색상 유세포분석법을 실제로 실시예 3에 설명된 바에 따라 수행하였다. 유세포분석 소트로부터의 효모 아웃풋을 보다 높은 특이적 결합 친화성에 대해 분석하였다. 소트 아웃풋 효모를 증식 및 재-유도하여 이들이 인코딩하는 특정 IgSF 친화성 변형된 도메인 변이체를 발현시켰다. 이어서 이 집단을 유세포분석에 의해, 모균주, 야생형 효모 균주 또는 다른 선택된 아웃풋, 예컨대 비드 아웃풋 효모 집단과 비교할 수 있다.

[0893] [0612] B7-H6에 결합하기 위해 선택된 NKp30 효모 변이체의 경우, 16.6nM rB7H6.Fc로 염색시 F2 소트 아웃풋은 533의 MFI 값을 나타낸 반면, 모 NKp30 균주의 MFI는 동일한 농도의 rB7H6.Fc로 염색시 90으로 측정되었다 (6배 향상).

[0894] [0613] 동정된 NKp30 변이체 중, SEQ ID NO: 54에 제시된 위치에 상응하는 NKp30 세포외 도메인의 위치와 관련하여 돌연변이 L30V/A60V/S64P/S86G를 함유하는 변이체가 확인되었다. 동정된 CD86 변이체 중에는 SEQ ID NO:29에 제시된 위치에 상응하는 CD86 세포외 도메인의 위치와 관련하여 돌연변이 Q35H/H90L/Q102H가 확인되었다. 동정된 CD80 변이체 중에는 하기 표 8에 제시된, 그리고 더 나중에 설명되는 변이체가 있다.

[0895] [0614] ICOSL의 경우처럼 FL1에서 항-HA 태그 항체로 측정시 전술한 모든 F2 아웃풋의 MFI는 야생형 균주에 비해 증가하지 않았고 때로는 저하되었는데, 이는 증가된 결합이, 효모 표면에서의 선택된 변이체의 증가된 발현의 함수가 아님을 가리키며, 높은 리간드 결합을 나타내면서 중간 내지 낮은 발현체만을 선택하는 게이팅 전략이 검증되었다.

[0896] [0615] 예시적인 선택 아웃풋을 실시예 4에 실제로 설명된 바와 같이, Fc 분자에 융합된 CD80의 친화성 변형된 (변이체) 세포외 도메인 (ECD)를 함유하는 면역조절 단백질(변이체 ECD-Fc 융합 분자)로서 재포맷하고 실시예 5에 실제로 설명된 바와 같이 Fc-융합 단백질을 발현 및 정제하였다.

[0897] [0616] 이어서 세포-발현된 카운터 작제물에 대한 예시적인 CD80 Fc 융합 변이체의 결합을 실질적으로 실시예 6에 기재된 바와 같이 평가하였다. 동족 결합 파트너를 발현하는 세포를 생성하기 위해, 인간 CD28, CTLA4 및 PD-L1 각각에 대한 전장 포유동물 표면 발현 작제물들을 실제로 실시예 6에 기재된 바와 같이 수행하였다. 또한, Fc-융합 변이체 단백질의 바이오활성을 실제로 실시예 6에 설명된 바와 같이 항-CD3 공동고정 분석법 또는 림프구 혼합 배양반응 (MLR)에 의해 특징화하였다.

[0898] [0617] 예시적인 시험된 변이체에 대한 결합 및 활성 연구의 결과를 표 8 및 9에 나타내었다. 특히, 표 8은 각각의 동족 작제물 CD28에 대한 친화성-성숙 스크리닝을 통해 선택된 CD80의 ECD에서의 예시적인 IgSF 도메인 아미노산 치환 (대체)를 가리킨다. 표 9는 각각의 동족 작제물 PD-L1에 대한 친화성-성숙을 위해 스크리닝된 CD80의 ECD에서의 예시적인 IgSF 도메인 아미노산 치환(대체)를 나타낸다. 전술한 바와 같이, 각 표에서, 예시적인 아미노산 치환은 다음과 같이 각각의 레퍼런스(예컨대, 비변형) ECD 서열에 상응하는 아미노산 위치 번호에 의해 표시된다. 예컨대, 표 8 및 9에서 레퍼런스(예컨대, 비변형) ECD 서열은 SEQ ID NO:28에 제시된 비변형 CD80 ECD 서열이다. 아미노산 위치는 중간에 표시되고, 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 아미노산은 상기 번호 앞에 그리고 동정된 변이체 아미노산 치환은 상기 번호 뒤에 표시한다. 칼럼 2는 각 변이체 ECD-Fc 융합 분자에 대한 변이체 ECD의 SEQ ID NO 식별자를 나타낸다.

[0899] [0618] 또한 동족 카운터 작제물을 발현하도록 조작된 세포에 대한 각 변이체 Fc-융합 분자의 결합에 대한 평균 형광강도(MFI) 값 및 동일한 세포-발현 카운터 구조 리간드에 대한 아미노산 치환(들)을 함유하지 않는 상응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) ECD-Fc 융합 분자의 결합과 비교한 MFI의 비율에 의해 측정된 결합 활성도 나타내었다. T 세포의 활성을 조절하기 위한 변이체 Fc-융합 분자의 기능적 활성 역시도 i) 항-CD3과 공동고정된 지시된 변이체 ECD-Fc 융합 분자 또는 ii) MLR 분석에서 표시된 변이체 ECD-Fc 융합 분자에 의해 생성된 배양 상등액 중 IFN- 감마의 계산된 수준 (pg/ml)에 기초하여 나타내었다. 이들 표는 또한 두 가지 기능성 분석 모두에서 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) ECD-Fc에 대한 각 변이체 ECD-Fc에 의해 생성된 IFN-감마의 비율도 나타낸다.

[0900] [0619] 나타난 바와 같이, 이러한 선택에 의해, 친화성-변형된 적어도 하나, 일부 경우에 다수의 동족체 카운터 작제물 리간드에 대해 증가된 결합을 나타내는 친화성-변형된 CD80 IgSF 도메인 변이체들이 여러개 동정되었다. 또한, 이러한 결과는 변이체 분자의 친화성 변형이 분자의 포맷에 따라 면역학적 활성을 증가 및 감소시키는 개선된 활성을 나타낸다는 것도 보여주었다. 예를 들어, 리간드의 공동고정은 아미노산 치환을 함유하지 않은 레퍼런스(예컨대, 비변형 또는 야생형) ECD-Fc 분자와 비교하여 아고니스트 활성을 선호하고 T 세포 활성화를 증

가시키기 위해 결합력을 증가 시키거나 클러스터링하는 세포와의 다가 상호작용을 제공할 가능성이다. 그러나, 분자가 용액 중에 2가 Fc 분자로서 제공될 경우, 동일한 IgSF 도메인 변이체들은 아미노산 치환(들)을 함유하지 않는 레퍼런스(예컨대, 비변형 또는 야생형) ECD-Fc 분자에 비해 T 세포 활성화를 감소시키는 길항 활성을 나타내었다.

표 8: 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터에 대해 선택된 CD80 변이체.

CD80 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정	MLR
		CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	PD-L1 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)	IFN-감마 수준 pg/mL (모 비율)
L70Q/A91G/N144D	508	125 (1.31)	283 (1.36)	6 (0.08)	93 (1.12)	716 (0.83)
L70Q/A91G/T130A	56	96 (1.01)	234 (1.13)	7 (0.10)	99 (1.19)	752 (0.87)
L70Q/A91G/I118A/ T120S/T130A/K169E	59	123 (1.29)	226 (1.09)	7 (0.10)	86 (1.03)	741 (0.86)
V4M/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	510	89 (0.94)	263 (1.26)	6 (0.09)	139 (1.67)	991 (1.14)
L70Q/A91G/ I118V/T120S/ T130A/K169E	59	106 (1.12)	263 (1.26)	6 (0.09)	104 (1.25)	741 (0.86)
V20L/L70Q/A91S/ I118V/T120S/T130A	513	105 (1.11)	200 (0.96)	9 (0.13)	195 (2.34)	710 (0.82)
S44P/L70Q/A91G/ T130A	61	88 (0.92)	134 (0.64)	5 (0.07)	142 (1.71)	854 (0.99)
L70Q/A91G/E117G/ I118V/T120S/T130A	514	120 (1.27)	193 (0.93)	6 (0.08)	98 (1.05)	736 (0.85)
A91G/ I118V/T120S/T130A	515	84 (0.89)	231 (1.11)	44 (0.62)	276 (3.33)	714 (0.82)
L70R/A91G/ I118V/T120S/T130A/T199S	516	125 (1.32)	227 (1.09)	6 (0.09)	105 (1.26)	702 (0.81)
L70Q/E81A/A91G/ I118V/T120S/I127T/ T130A	517	140 (1.48)	185 (0.89)	18 (0.25)	98 (1.18)	772 (0.89)
L70Q/Y87N/A91G/ T130A	66	108 (1.13)	181 (0.87)	6 (0.08)	136 (1.63)	769 (0.89)
T28S/L70Q/A91G/I118V/ E95K/T120S/ I126V/T130A/K169E	518	32 (0.34)	65 (0.31)	6 (0.08)	120 (1.44)	834 (0.96)
N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V /T120S/T130A	519	124 (1.30)	165 (0.79)	6 (0.08)	116 (1.39)	705 (0.81)
K36E/I67T/L70Q/A91G/ I118V/T120S/T130A/N152T	520	8 (0.09)	21 (0.10)	5 (0.08)	53 (0.63)	852 (0.98)
E52G/L70Q/A91G/ D107N/I118V/T120S/T130A K169E	521	113 (1.19)	245 (1.18)	6 (0.08)	94 (1.13)	874 (1.01)
K37E/F59S/L70Q/ A91G/ I118V/T120S/ T130A/K185E	522	20 (0.21)	74 (0.36)	6 (0.08)	109 (1.31)	863 (1.00)
A91G/S103P	72	39 (0.41)	56 (0.27)	9 (0.13)	124 (1.49)	670 (0.77)
K89E/T130A	73	90 (0.95)	148 (0.71)	75 (1.07)	204 (2.45)	761 (0.88)
A91G	74	96 (1.01)	200 (0.96)	85 (1.21)	220 (2.65)	877 (1.01)
D60V/A91G/ I118V/T120S/ T130A/K169E	523	111 (1.17)	222 (1.07)	12 (0.18)	120 (1.44)	744 (0.86)
K54M/ L70Q/A91G/Y164H	524	68	131	5	152	685

[0901]

표 8: 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터에 대해 선택된 CD80 변이체.

CD80 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정	MLR
		CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	PD-L1 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)	IFN-감마 수준 pg/mL (모 비율)
		(0.71)	(0.63)	(0.08)	(1.83)	(0.79)
M38T/L70Q/E77G/ A91G/ I118V/T120S/ T130A/N152T	525	61 (0.64)	102 (0.49)	5 (0.07)	119 (1.43)	796 (0.92)
R29H/E52G/L70R/ E88G/A91G/T130A	78	100 (1.05)	119 (0.57)	5 (0.08)	200 (2.41)	740 (0.85)
Y31H/T41G/ M43L/L70Q/ A91G/ I118V/T120S/I126V/T130A	526	85 (0.89)	85 (0.41)	6 (0.08)	288 (3.47)	782 (0.90)
V68A/T110A	80	103 (1.08)	233 (1.12)	48 (0.68)	163 (1.96)	861 (0.99)
L65H/D90G/T110A/ F116L	527	33 (0.35)	121 (0.58)	11 (0.15)	129 (1.55)	758 (0.88)
R29H/E52G/ D90N/I118V/T120S/ T130A	82	66 (0.69)	141 (0.68)	11 (0.15)	124 (1.49)	800 (0.92)
A91G/L102S	83	6 (0.06)	6 (0.03)	5 (0.08)	75 (0.90)	698 (0.81)
I67T/L70Q/A91G/I118V T120S	530	98 (1.03)	160 (0.77)	5 (0.08)	1751 (21.1)	794 (0.92)
L70Q/A91G/T110A/ I118V/T120S/T130A	531	8 (0.09)	14 (0.07)	5 (0.07)	77 (0.93)	656 (0.76)
M38V/T41D/M43I/ W50G/D76G/V83A/ K89E/ I118V/T120S/I126V/T130A	532	5 (0.06)	8 (0.04)	8 (0.11)	82 (0.99)	671 (0.78)
V22A/L70Q/S121P	87	5 (0.06)	7 (0.04)	5 (0.07)	105 (1.27)	976 (1.13)
A12V/S15F/Y31H/ M38L/ T41G/M43L/D90N/T130A/P137L/ N149D N152T	533	6 (0.06)	6 (0.03)	5 (0.08)	104 (1.25)	711 (0.82)
I67F/L70R/E88G/ A91G/I118V/T120S/T130A	534	5 (0.05)	6 (0.03)	6 (0.08)	62 (0.74)	1003 (1.16)
E24G/L25P/L70Q/A91G/I118V/T120S/N152T	535	26 (0.27)	38 (0.18)	8 (0.11)	101 (1.21)	969 (1.12)
A91G/F92L/F108L/I118V/T120S	536	50 (0.53)	128 (0.61)	16 (0.11)	59 (0.71)	665 (0.77)
WT CD80	28	95 (1.00)	208 (1.00)	70 (1.00)	83 (1.00)	866 (1.00)

표 9: PD-L1. 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터에 대해 선택된 CD80 변이체.

CD80 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정	MLR
		CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	PD-L1 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)	IFN-감마 수준 pg/mL (모 비율)
R29D/Y31L/Q33H/ K36G/M38I/ T41A/ M43R/M47T/E81V/	92	1071 (0.08)	1089 (0.02)	37245 (2.09)	387 (0.76)	5028 (0.26)

[0902]

표 9: PD-L1. 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터에 대해 선택된 CD80 변이체.

CD80 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정	MLR
		CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	PD-L1 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)	IFN-감마 수준 pg/mL (모 비율)
L85R/K89N/A91T/ F92P/K93V/ R94L/ I118T/N149S						
R29D/Y31L/Q33H/ K36G/M38I/T41A/ M43R/M47T/E81V/ L85R/K89N/A91T/ F92P/K93V/R94L/ N144S/N149S	93	1065 (0.08)	956 (0.02)	30713 (1.72)	400 (0.79)	7943 (0.41)
R29D/Y31L/Q33H/ K36G/M38I/T41A/ M42T/M43R/M47T/ E81V/L85R/K89N/ A91T/F92P/K93V/ R94L/L148S/N149S	94	926 (0.07)	954 (0.02)	47072 (2.64)	464 (0.91)	17387 (0.91)
E24G/R29D/Y31L/ Q33H/K36G/M38I/ T41A/M43R/M47T/ F59L/E81V/L85R/ K89N/A91T/F92P/ K93V/R94L/H96R	95	1074 (0.08)	1022 (0.02)	1121 (0.06)	406 (0.80)	13146 (0.69)
R29D/Y31L/Q33H/ K36G/M38I/T41A/ M43R/M47T/E81V/ L85R/K89N/A91T/ F92P/K93V/R94L/ N149S	96	1018 (0.08)	974 (0.02)	25434 (1.43)	405 (0.80)	24029 (1.25)
R29V/M43Q/E81R/ L85I/K89R/D90L/ A91E/F92N/K93Q/ R94G	97	1029 (0.08)	996 (0.02)	1575 (0.09)	342 (0.67)	11695 (0.61)
T41I/A91G	98	17890 (1.35)	50624 (1.01)	12562 (0.70)	433 (0.85)	26052 (1.36)
E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R/N122S/ N178S	537	41687 (3.15)	49429 (0.99)	20140 (1.13)	773 (1.52)	6345 (0.33)
E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R	538	51663 (3.91)	72214 (1.44)	26405 (1.48)	1125 (2.21)	9356 (0.49)
K36G/K37Q/M38I/ L40M/F59L/E81V/L85R/ K89N/A91T/F92P/ K93V/R94L/E99G/ T130A/N149S	539	1298 (0.10)	1271 (0.03)	3126 (0.18)	507 (1.00)	3095 (0.16)
AE88D/K89R/D90K/ A91G/F92Y/K93R	102	31535 (2.38)	50868 (1.02)	29077 (1.63)	944 (1.85)	5922 (0.31)
K36G/K37Q/M38I/ L40M	103	1170 (0.09)	1405 (0.03)	959 (0.05)	427 (0.84)	811 (0.04)
K36G/L40M	540	29766 (2.25)	58889 (1.18)	20143 (1.13)	699 (1.37)	30558 (1.59)
WTCD80	28	13224 (1.00)	50101 (1.00)	17846 (1.00)	509 (1.00)	19211 (1.00)

[0903]

[0904] **실시예 8**

[0905] 상이한 친화성-변형된 도메인들을 함유하는 적층된 분자들의 생성 및 평가

[0906] [0620] 이 실시예는 동정된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 하나 이상의 부가적인 변이체 CD80, CD86, ICOSL, 및 NKp30 분자이 한데 연결되어 Fc에 융합된, 적어도 2종의 상이한 친화성 변형된 도메인들을 함유하는 적층 작제물로서 생성된 추가적인 면역조절 단백질들을 설명한다.

[0907] [0621] 하나 이상의 카운터 구조 리간드에 대해 친화성-변형된 전술한, 선택된 변이체 분자들을 이용하여 친화성-변형된 IgSF 도메인들을 두 개 이상 함유하는 "적층(stack)" 분자(즉, II형 면역조절 단백질)을 생성하였다. 적층 작제물들은 Gibson 어셈블리 키트 (New England Biolabs, USA)를 이용함으로서 표준 Gibson 어셈블리에 의해 Fc에 대한 그의 융합을 가능케 하는 포맷으로 적층체를 인코딩하는 유전자블록(geneblocks) (Integrated DNA Technologies, Coralville, IA)으로서 수득되었다.

[0908] [0622] 다음과 같이 디자인된 단백질을 인코딩하기 위해 모든 적층체의 인코딩 핵산 분자들을 생성하였다: 전술한 바와 같이 시그널 펩타이드, 이어서 목적하는 제1 변이체 IgV, 이어서 3개의 GGGGS(G4S) 모티프로 구성된 15개 아미노산 링커(SEQ ID NO:228), 이어서 목적하는 제2의 IgV, 이어서 2개의 GGGGS 링커 (SEQ ID NO: 229) 이어서 3개의 알라닌(AAA), 이어서 인간 IgG1 Fc. 각 적층체에 있어서 IgV 도메인들의 정확한 폴딩 기회를 최대화하기 위해, 제1 IgV에 앞서, 이 IgV와 시그널 펩타이드(선행 서열) 사이에 야생형 단백질에서 정상적으로 발생하는 모든 잔기들을 선행시켰다. 마찬가지로, 제1 IgV에 이어서 야생형 단백질에서 이것을 보통 다음 Ig 도메인

(일반적으로 IgC 도메인)에 연결시키는 모든 잔기 또는 만일 제2 IgV 도메인이 부재할 경우, 이것을 막통과 도메인(후행 서열)과 연결시키는 잔기가 후행하였다. 두 개의 IgV 도메인들 모두가 동일한 모 단백질 (예컨대 다른 ICOSL IgV와 함께 적층된 ICOSL IgV)로부터 유래된 경우, 이들 양자 사이에 링커가 중복되지 않는 경우를 제외하고, 동일한 디자인 원리가 제2의 IgV 도메인에도 적용되었다.

[0909] [0623] 표 10에는 예시적인 적층된 작제물들에 대한 디자인이 기재되어 있다. 표 10에 나타나 있는 예시적인 적층 분자들은 표시된 바와 같은 Ig 도메인(예컨대 IgV 도메인들) 및 부가적으로 전술한 바와 같은 선행 서열 또는 후행 서열을 함유한다. 표에서, 다음의 성분들이 순서대로 제시된다: 시그널 펩타이드 (SP; SEQ ID NO:225), Ig 도메인 1 (예컨대, Ig1), 후행 서열 1 (TS1), 링커 1 (LR1; SEQ ID NO:228), Ig 도메인 2(예컨대, Ig2), 후행 서열 2 (TS2), 링커 2 (LR2; SEQ ID NO:230) 및 Fc 도메인 (C5S/R77C/N82G/V87C 아미노산 치환을 함유하는 SEQ ID NO:226). 몇 경우, 선행 서열 1(LS1)은 시그널 펩타이드와 IgV1 사이에 존재하고 몇몇 경우 선행 서열 2 (LS2)는 링커와 IgV2 사이에 존재한다

표 10: 예시적인 적층 작제물의 성분들의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)

	SP	제 1 도메인			LR1	제 2 도메인			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
Domain 1: NKp30 WT 도메인 2: ICOSL WT	+	-	214	235	+	-	196	233	+	+
도메인 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R	+	-	215	235	+	-	212	233	+	+
도메인 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G) 도메인 2: ICOSL N52D	+	-	215	235	+	-	199	233	+	+
도메인 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	+	-	215	235	+	-	201	233	+	+
도메인 1: ICOSL WT 도메인 2: Nkp30 WT	+	-	196	233	+	-	214	235	+	+
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G	+	-	199	233	+	-	215	235	+	+
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G	+	-	201	233	+	-	215	235	+	+
도메인 1: CD80 WT 도메인 2: ICOSL WT	+	-	152	471	+	-	196	233	+	+
도메인 1: CD80 E88D/K89R/D90K/	+	-	189	471	+	-	213	233	+	+

[0910]

[0911]

표 10: 예시적인 적층 작제물의 성분들의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)

	SP	제 1 도메인			LR1	제 2 도메인			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
A91G/F92Y/K93R 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R/ G103E/F120S										
도메인 1: CD80 A12T/H18L/M43V/ F59L/E77K/P109S/ I118T 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R/ G103E/F120S	+	-	193	471	+	-	213	233	+	+
도메인 1: CD80 A12T/H18L/M43V/ F59L/E77K/P109S/ I118T 도메인 2: ICOSL N52D	+	-	193	471	+	-	199	233	+	+
도메인 1: CD80 E88D/K89R/D90K/ A91G/F92Y/K93R 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100 P	+	-	189	471	+	-	201	233	+	+
도메인 1: CD80 A12T/H18L/M43V/ F59L/E77K/P109S/ I118T 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100 P	+	-	193	471	+	-	201	233	+	+
도메인 1: ICOSL WT 도메인 2: CD80 WT	+	-	196	233	+	-	152	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R/ G103E/F120S 도메인 2: CD80 E88D/K89R/D90K/ A91G/F92Y/K93R	+	-	213	233	+	-	189	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/	+	-	213	233	+	-	193	471	+	+

표 10: 예시적인 적측 작제물의 성분들의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)

	SP	제 1 도메인			LR1	제 2 도메인			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S 도메인 2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T										
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	+	-	199	233	+	-	189	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T	+	-	199	233	+	-	193	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	+	-	201	233	+	-	189	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T	+	-	201	233	+	-	193	471	+	+
도메인 1: CD86 WT 도메인 2: ICOSL WT	+	236	220	237	+	-	196	233	+	+
도메인 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	+	-	192	471	+	-	213	233	+	+
도메인 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	+	-	175	471	+	-	213	233	+	+

[0912]

표 10: 예시적인 적측 작제물의 성분들의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)

	SP	제 1 도메인			LR1	제 2 도메인			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R/ G103E/F120S										
도메인 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/ Y87N/E88G/K89E/ D90N/A91G/P109S 도메인 2: ICOSL N52D	+	-	192	471	+	-	199	233	+	+
도메인 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T 120S 도메인 2: ICOSL N52D	+	-	175	471	+	-	199	233	+	+
도메인 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/ Y87N/E88G/K89E/ D90N/A91G/P109S 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100 P	+	-	192	471	+	-	201	233	+	+
도메인 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T 120S 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100 P	+	-	175	471	+	-	201	233	+	+
도메인 1: CD86 Q35H/H90L/Q102 H 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R/ G103E/F120S	+	236	221	237	+	-	213	233	+	+
도메인 1: CD86 Q35H/H90L/Q102 H 도메인 2: ICOSL N52D	+	236	221	237	+	-	199	233	+	+
도메인 1: CD86 Q35H/H90L/Q102 H 도메인 2: ICOSL	+	236	221	237	+	-	201	233	+	+

[0913]

표 10: 예시적인 적측 작제물의 성분들의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)

	SP	제 1 도메인			LR1	제 2 도메인			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
N52H/N57Y/Q100P										
도메인 1: ICOSL WT 도메인 2: CD86 WT	+	-	196	233	+	236	220	237	+	+
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S 도메인 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	+	-	213	233	+	-	192	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S 도메인 2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	+	-	213	233	+	-	175	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	+	-	199	233	+	-	192	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	+	-	199	233	+	-	175	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	+	-	201	233	+	-	192	471	+	+
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S 도메인 2: CD86 Q35H/H90L/Q102	+	-	213	233	+	236	221	237	+	+

[0914]

표 10: 예시적인 적측 작제물의 성분들의 아미노산 서열 (SEQ ID NO)

	SP	제 1 도메인			LR1	제 2 도메인			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
H										
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	+	-	199	233	+	236	221	237	+	+
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	+	-	201	233	+	236	221	237	+	+

[0915]

[0916] [0624] 적어도 하나의 친화성-변형된 IgV 도메인을 함유하는 CD80, CD86, ICOSL 또는 Nkp30으로부터의 변이체 IgV 도메인들의 다양한 조합을 함유하는 변이체 IgV-적층된-Fc 융합분자들의 대량 발현 및 정제를 실질적으로 실시예 5에 설명된 바와 같이 수행하였다. 대응하는 카운터 구조에 대한 변이체 IgV-적층된-Fc 융합 분자들의 결합 및 항-CD3 공동고정 분석에 의한 기능적 활성을 실질적으로 실시예 6에 설명된 바와 같이 평가하였다. 예를 들어, 전술한 바와 같이 유사한 공동고정된 항-CD3 분석법으로, 적층된 IgSF Fc 융합 단백질들의 공동자극 바이오활성을 알아보았다. 이 경우, 4nM의 항-CD3 (OKT3, Biolegend, USA)을 4nM 내지 120nM의 인간 rB7-H6.Fc (R&D Systems, USA) 또는 인간 rPD-L1.Fc (R&D Systems, USA)과 함께 조직-배양 처리된 96 웰 플레이트

(Corning, USA) 상에서 밤새 공동고정시켰다. 다음 날 결합되지 않은 단백질을 PBS로 세척하고 100ul Ex-Vivo 15 배지 (Lonza, Switzerland) 내 100,000개의 정제된 범(pan) T 세포들을 각 웰에 첨가하였다. 이어서 적층된 IgSF 도메인들을 총 200ul 부피에 대해 100ul의 부피로 8nM 내지 40nM의 농도 범위로 첨가하였다. 배양 상등액 수확 전 3일 동안 세포들을 배양하고 전술한 바와 같이 Duoset ELISA 키트 (R&D Systems, USA)를 이용하여 인간 IFN-감마 수준을 측정하였다.

[0917] [0625] 결과를 표 11-13에 나타내었다. 구체적으로, 표 11은 NKp30 IgV 도메인 및 ICOSL IgV 도메인을 함유하는 변이체 IgV-적층된-Fv 융합 분자들에 대한 결합 및 기능적 활성 결과를 기재하고 있다. 표 12 및 13은 변이체 ICOSL IgV 도메인 및 CD80 IgV 또는 CD86 IgV 도메인을 함유하는 변이체 IgV-적층된-Fc 융합 분자들에 대한 결합 및 기능적 활성 결과를 기재하고 있다.

[0918] [0626] 표 11-13 각각에서, 컬럼 1은 아미노 말단 (N 말단) 도메인으로부터 시작하여, C 말단 인간 IgG1 Fc 도메인들에 앞서 위치하는 중간의 WT 또는 친화성 변형된 도메인으로된 적층된, 친화성 변형된 또는 야생형 (WT) 도메인들의 구조 조직 및 배향을 나타낸다. 컬럼 2는 각각의 "적층" 분자들에 함유된 각 IgV 도메인의 서열에 대한 SEQ ID NO 동정자(identifier)를 나타낸다. 컬럼 3은 컬럼 1로부터의 표시된 친화성 변형된 적층된 도메인들에 대해 선택된 결합 파트너를 나타낸다.

[0919] [0627] 다양한 카운터 구조 리간드들을 발현하도록 조작된 세포들에 대한 각 형질감염 분자의 결합에 대한 평균 형광 강도(MFI)값 및 동일한 세포-발현된 카운터 구조 리간드에 대한 아미노산 치환(들)을 함유하지 않는 레퍼런스(예컨대, 비변형) IgV 도메인들을 함유하는 대응하는 적층 분자의 결합과 비교한 MFI의 비율(ratio)에 의해 측정되는 바와 같은 결합 활성 역시도 나타내었다. T 세포의 활성을 조절하는 변이체 적층 분자들의 기능적 활성 역시도 실시예 6에 설명된 바와 같이 항-CD3과 공동고정된 적절한 리간드 및 분자 중 표시된 변이체 적층 분자와 함께 생성된 배양 상등액(pg/ml)에서의 IFN-감마의 계산된 수준에 기초하여 나타내었다. 이 표는 또한 공동고정 분석에서 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) 적층 분자와 비교시 각 변이체 적층 분자에 의해 생산된 IFN-감마의 비율도 나타낸다.

[0920] [0628] 나타난 바와 같이, 표시된 결과들은 상응하는 레퍼런스(예컨대 야생형 또는 비변형) IgV 도메인을 함유하는 대응하는 적층 분자에 비해, 적어도 하나의 동족 카운터 구조 리간드에 대한 결합이 증가된 친화성-변형된 활성을 나타내는 적어도 하나의 변이체 IgSF 도메인들을 함유하는 적층 분자들을 생성하는 것이 가능하였음을 보여준다. 몇몇 경우, 분자 내 두 개의 변이체 IgSF 도메인들 중 어느 하나 또는 두 개 모두의 조합으로부터의 적층 분자는 두 개 이상의 동족 카운터 구조 리간드에 대해 증가된 결합을 나타내었다. 이러한 결과는 또한 적층된 분자들 중의 IgV 도메인들의 순서가 증가된 결합 활성 정도를 변경시킬 수 있다는 것도 보여주었다. 몇몇 경우, 기능성 T 세포활성은 또한 표적화된 공동고정 분석에서 평가시 변경되었다.

표 11: NKp30 IgV 도메인 및 ICOSL IgV 도메인을 함유하는 적층 변이체 IgV Fc 융합 단백질

도메인 구조 N 말단에서 C 말단으로: 도메인 1/도메인 2/Fc	SEQ ID NO (Ig 도메인)	다음에 대해 선택된 카운터 구조	결합 활성			항-CD3 공동고정 분석
			B7H6 MFI (WT 모 MFI 비율)	ICOS MFI (WT 모 MFI 비율)	CD28 MFI (WT 모 MFI 비율)	pg/mL IFN-감마 (WT 모 IFN 감마 비율)
도메인 1: NKp30 WT 도메인 2: ICOSL WT	214 196	-	64538 (1.00)	26235 (1.00)	6337 (1.00)	235 (1.00)
도메인 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G 도메인 2: ICOSL N52S N57Y H94D L96F L98F Q100R	215 212	B7-H6 ICOS-CD28	59684 (0.92)	12762 (0.49)	9775 (1.54)	214 (0.91)
도메인 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G 도메인 2: ICOSL N52D	215 199	B7-H6 ICOS-CD28	65470 (1.01)	30272 (1.15)	9505 (1.50)	219 (0.93)
도메인 1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G 도메인 2: ICOSL N52H N57Y Q100P	215 201	B7-H6 ICOS-CD28	38153 (0.59)	27903 (1.06)	11300 (1.78)	189 (0.80)
도메인 1: ICOSL WT 도메인 2: Nkp30 WT	196 214	- -	117853 (1.0)	70320 (1.0)	7916 (1.0)	231 (1.0)
도메인 1:ICOSL N52D 도메인 2: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G	199 215	ICOS-CD28 B7-H6	100396 (0.85)	83912 (1.19)	20778 (2.62)	228 (0.98)
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G	201 215	ICOS-CD28 B7-H6	82792 (0.70)	68874 (0.98)	72269 (9.12)	561 (2.43)

표 12: CD80 IgV 도메인 및 ICOSL IgV 도메인을 함유하는 적층 변이체 IgV Fc 융합 단백질

도메인 구조 N 말단에서 C 말단으로: 도메인 1/도메인 2/Fc	SEQ ID NO (Ig 도메인)	다음에 대해 선택된 카운터 구조	결합 활성			항-CD3 공동고정 분석
			CD28 MFI (WT 모 MFI 비율)	PD-L1 MFI (WT 모 MFI 비율)	ICOS MFI (WT 모 MFI 비율)	pg/mL IFN-감마 (WT 모 IFN 감마 비율)
도메인 1: CD80 WT 도메인 2: ICOSL WT	152 196		1230 (1.00)	2657 (1.00)	11122 (1.00)	69 (1.00)

[0921]

[0922]

도메인 1: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S	189 213	PD-L1 ICOS/CD28	3383 (2.75)	4515 (1.70)	5158 (0.46)	90 (1.30)
도메인 1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S	193 213	PD-L1 ICOS/CD28	2230 (1.81)	2148 (0.81)	3860 (0.35)	112 (1.62)
도메인 1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T 도메인 2: ICOSL N52D	193 199	PD-L1 ICOS/CD28	5665 (4.61)	6446 (2.43)	15730 (1.41)	126 (1.83)
도메인 1: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	189 201	PD-L1 ICOS/CD28	6260 (5.09)	4543 (1.71)	11995 (1.08)	269 (3.90)
도메인 1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	193 201	PD-L1 ICOS/CD28	3359 (2.73)	3874 (1.46)	8541 (0.77)	97 (1.41)
도메인 1: ICOSL WT 도메인 2: CD80 WT	196 152		3000 (1.00)	2966 (1.00)	14366 (1.00)	101 (1.00)
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S 도메인 2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R	213 189	ICOS/CD28 PD-L1	3634 (1.21)	4893 (1.65)	6403 (0.45)	123 (1.22)
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S 도메인 2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T	213 193	ICOS/CD28 PD-L1	1095 (0.37)	5929 (2.0)	7923 (0.55)	127 (1.26)
도메인 1: ICOSL N52D	199	ICOS/CD28	2023 (0.67)	5093 (1.72)	16987 (1.18)	125 (1.24)

도메인 2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R	189	PD-L1				
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T	199 193	ICOS/CD28 PD-L1	3441 (1.15)	3414 (1.15)	20889 (1.45)	165 (1.63)
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R	201 189	ICOS/CD28 PD-L1	7835 (2.61)	6634 (2.24)	20779 (1.45)	95 (0.94)
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T	201 193	ICOS/CD28 PD-L1	8472 (2.82)	3789 (1.28)	13974 (0.97)	106 (1.05)

표 13: 적층 변이체 IgV Fc 융합 단백질 s containing a CD80 또는 CD86 IgV 도메인 and an ICOSL IgV 도메인

도메인 구조 N 말단에서 C 말단으로: 도메인 1/도메인 2/Fc	SEQ ID NO (Ig 도메인)	다음에 대해 선택된 카운터 구조	결합 활성		Functional 활성
			PD-L1 MFI (WT 모 MFI 비율)	CTLA-4 MFI (WT 모 MFI 비율)	MLR IFN-감마 pg/mL
도메인 1: CD80 WT 도메인 2: ICOSL WT	152 196		1230 (1.00)	11122 (1.00)	1756 (1.00)
도메인 1: CD86 WT 도메인 2: ICOSL WT	220 196		29343 (1.00)	55193 (1.00)	6305 (1.00)
도메인 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/ E88G/K89E/D90N/A91G/ P109S 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S	192 213	CD28 ICOS/CD28	2280 (1.85)	3181 (0.29)	2281 (1.30)
도메인 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S	175 213	CD28 ICOS/CD28	2309 (1.88)	26982 (2.43)	1561 (0.89)
도메인 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/	192	CD28	4285 (3.48)	22744 (2.04)	1612 (0.92)

[0923]

E88G/K89E/D90N/A91G/P109S 도메인 2: ICOSL N52D	199	ICOS/CD28			
도메인 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S 도메인 2: ICOSL N52D	175 199	CD28 ICOS/CD28	3024 (2.46)	16916 (1.52)	3857 (2.20)
도메인 1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	192 201	CD28 ICOS/CD28	6503 (5.29)	7240 (0.65)	6886 (3.92)
도메인 1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	175 201	CD28 ICOS/CD28	3110 (2.53)	4848 (0.44)	3393 (1.93)
도메인 1: CD86 Q35H/H90L/Q102H 도메인 2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	221 213	CD28 ICOS/CD28	11662 (0.40)	21165 (0.38)	880 (0.14)
도메인 1: CD86 Q35H/H90L/Q102H 도메인 2: ICOSL N52D	221 199	CD28 ICOS/CD28	24230 (0.83)	73287 (1.33)	1110 (0.18)
도메인 1: CD86 Q35H/H90L/Q102H 도메인 2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	221 201	CD28 ICOS/CD28	1962 (0.07)	1630 (0.03)	587 (0.09)
도메인 1: ICOSL WT 도메인 2: CD80 WT	196 152		3000 (1.00)	14366 (1.00)	4113 (1.00)
도메인 1: ICOSL WT 도메인 2: CD86 WT	196 220		18005 (1.00)	53602 (1.00)	18393 (1.00)
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S 도메인 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	213 192	ICOS/CD28 CD28	10426 (3.48)	51286 (3.57)	18680 (4.54)
도메인 1: ICOSL	213	ICOS/CD28	17751	29790	10637

[0924]

N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S 도메인 2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	175	CD28	(5.92)	(2.07)	(2.59)
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	199 192	ICOS/CD28 CD28	2788 (0.93)	25870 (1.80)	6205 (1.51)
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	199 175	ICOS/CD28 CD28	2522 (0.84)	13569 (0.94)	5447 (1.32)
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	201 192	ICOS/CD28 CD28	9701 (3.23)	9187 (0.64)	5690 (1.38)
도메인 1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S 도메인 2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	213 221	ICOS/CD28 CD28	27050 (1.50)	21257 (0.40)	8131 (0.44)
도메인 1: ICOSL N52D 도메인 2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	199 221	ICOS/CD28 CD28	34803 (1.93)	80210 (1.50)	6747 (0.37)
도메인 1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P 도메인 2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	201 221	ICOS/CD28 CD28	5948 (0.33)	4268 (0.08)	26219 (1.43)

[0925]

[0926] **실시예 9**

[0927] **막관통 면역조절 단백질을 발현하는 조작된 세포의 생성 및 평가**

[0928] [0629] 전술한 변이체 CD80 또는 ICOSL 친화성-변형된 IgSF 도메인을 함유하는 세포외 도메인(ECD)을 함유하는 막관통 면역조절 단백질(TIP)이 키메라 항원 수용체(CAR)와 공동-발현된 조작된 T 세포를 생성하였다. TIP는 또한 상응하는 야생형 CD80 또는 ICOSL 막관통 단백질 서열의 막관통 도메인 및 세포질 도메인도 함유하였다. 조작된 세포들의 면역조절 활성을 CAR만을 발현하는 세포 또는 대응하는 야생형 CD80 또는 ICOSL 막관통 단백질과 CAR을 공동-발현하는 세포와 비교하였다.

[0929] [0630] 예시적인 CD80-TIP는 SEQ ID NO: 1의 잔기 243-288에 상응하는 막관통 및 세포질 도메인과 SEQ ID NO: 28에 제시된 CD80 세포외 도메인 내의 위치를 참조로 I67T/L70Q/A91G/T120S에 상응하는 IgV 및 IgC 도메인에서 아미노산 치환을 함유하는 친화성-변형된 IgSF 도메인을 갖는 변이체 CD80이었다. 예시적인 CD80-TIP의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 241에 제시되어 있으며, SEQ ID NO: 242에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다. 상응하는 야생형 CD80 막관통 단백질은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 잔기 35-288에 제시된 아미노산 서열을 가지며 SEQ ID NO: 251에 제시된 아미노산 서열에 의해 인코딩된다.

[0930] [0631] 예시적인 ICOSL-TIP는 SEQ ID NO: 5의 잔기 257-302에 상응하는 막관통 및 세포질 도메인과 SEQ ID NO: 32에 제시된 ICOSL 세포외 도메인 내의 위치를 참조로 N52H/I143T에 상응하는 IgV 및 IgC 도메인에서 아미노산 치환을 함유하는 친화성-변형된 IgSF 도메인을 갖는 변이체 ICOSL이었다. 예시적인 ICOSL-TIP의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 243에 제시되어 있으며, SEQ ID NO: 244에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다. 상응하는 야생형 ICOSL 막관통 단백질은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 잔기 19-302에 제시된 아미노산 서열을 가지며 SEQ ID NO: 252에 제시된 아미노산 서열에 의해 인코딩된다.

[0931] [0632] 대응하는 비-친화성 변형된 IgSF 도메인을 함유하는 야생형-막관통 단백질 또는 친화성-변형된 도메인을 함유하는 TIP를, CD3제타 세포내 시그널링을 포함하는 1세대 키메라 항원 수용체 (CAR)와 함께 T 세포에서 공동 발현시켰다. 1 세대 CAR은 CAR은 CD19에 특이적인 ScFv (SEQ ID NO:245), 힌지 및 CD8로부터 유래된 막관통 도메인(SEQ ID NO:246) 및 CD3제타로부터 유래한 세포내 시그널링 도메인(SEQ ID NO:247에 제시됨)을 포함한다.

CD19 scFv- CD3제타 CAR을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 SEQ ID NO:248에 기재되어 있고 CD19 scFv- CD3 제타 CAR의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:479에 제시되어 있다.

[0932] [0633] CAR을 단독으로 인코딩하거나 또는 자가 절단 T2A 서열(SEQ ID NO : 250 및 SEQ ID NO: 249에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는)에 의해 CAR로부터 분리된 야생형 막관통 단백질 또는 예시적인 TIP 중 하나 역시도 인코딩하는 핵산 분자들을 생성하였다. 예시적인 작제물들은 표 14에 제시된 핵산 서열들을 함유하였다. 대조군으로서, CD28 공동자극 도메인을 부가적으로 함유하는 2세대 CAR을 인코딩하는 핵산 작제물도 만들었다(CD19 scFv- CD28- CD3제타)

[0933] 표 14: 핵산 작제물

	CAR (SEQ ID NO)	T2A 링커 (SEQ ID NO)	TIP (SEQ ID NO)
CD19 scFv – CD3제타	+ (248)	-	-
CD19 scFv – CD3제타 – T2A – B7-1	+ (248)	+ (249)	야생형 CD80 (251)
CD19 scFv – CD3제타 – T2A – B7-1_TIP	+ (248)	+ (249)	CD80 TIP (242)
CD19 scFv – CD3제타 – T2A – ICOSL	+ (248)	+ (249)	야생형 ICOSL (252)
CD19 scFv – CD3제타 – T2A – ICOSL_TIP	+ (248)	+ (249)	ICOSL TIP (244)

[0934] [0634] 3명의 상이한 건강한 공여자로부터 수득한 인간 PBMC 샘플로부터 분리한 T 세포들을 형질도입하는데 이용되었던 렌티바이러스 벡터 내로 핵산 분자들을 개별적으로 클로닝하였다. 이들 벡터 및 렌티바이러스 패키징 작제물에 의한 HEK293 세포의 공동-형질도입 후 핵산 서열을 함유하는 렌티바이러스 입자들이 생산되었다. 렌티바이러스 입자들을 초원심분리에 의해 배양 배지로부터 수집하고 qRT-PCR에 의해 적정하였다. 밀도침강법을 이용하여 3명의 건강한 혈액 공여자로부터 인간 말초혈액 단핵구 세포들(peripheral blood mononuclear cells: PBMC)을 분리하였다. PBMC를 항-CD3 및 항-CD28 항체 및 IL-2와 함께 밤새 배양한 다음, 5:1의 감염 다중도로 렌티바이러스 제제로 형질도입하였다. 대조군인 2세대 CAR을 인코딩하는 렌티바이러스 벡터들는 한 명의 공여자로부터 세포를 형질도입하는데만 이용되었다.

[0935] [0635] 배양 2주일(14일) 후, 96 웰 마이크로 전자 플레이트 (E- 플레이트)의 배양 배지에서 임피던스 변화를 측정하여, 실시간 플롯으로 세포수 및 형태학 변화를 나타내는 AceaReal-Time Cell Analyzer (RTCA)를 사용하여 표적 항원-발현 세포와 함께 배양한 다음 세포들을 세포독성에 대해 분석하였다. CD19-발현 HeLa 표적 세포(HeLa-CD19)를 96-웰 E-플레이트에 접종하고 각 단층의 임피던스를 RTCA 시스템을 사용하여 24 시간 동안 모니터링 하였다. 조작된 T 세포를 이펙터: 표적 비율 10 : 1로 하여 웰에 첨가하고 웰을 48 시간 더 모니터링 하였다. 측정된 전기 임피던스의 변화로부터 유도된 세포 지수(CI: Cell Index) 값으로 결과를 표시 및 기록한 다음, 모든 웰의 CI 판독 값을 개별 웰의 CI 값에 대해 동시에 나누어 비율을 변환하여 기준-시간에서의 백분율 값을 나타내는 표준화된 세포 지수 값을 얻는다(참조: "Introduction to Data Analysis of Roche xCELLigence ®System with RTCA Package." *Bioconductor*. May, 3, 2016, bioconductor.org/packages/devel/bioc/vignettes/RTCA/inst/doc/aboutRTCA.pdf. Accessed September 9, 2016). 이 분석법에서, 단층의 임피던스 감소는 형질도입된 세포들에 의한 표적 세포들의 살해를 반영한다.

[0936] [0636] 이러한 결과는, 1 세대 CAR을 발현하는 세포의 임피던스 감소 정도가 2 세대 CAR을 발현하는 세포보다 작았음에도 불구하고, 비-형질도입된 T 세포에 비해 1 세대 CAR을 발현하는 세포에서 임피던스가 감소함을 나타낸 것이다. 1 세대 CAR을 발현하는 세포의 임피던스 감소는 일반적으로 분석의 최초 8 시간까지 지속되었으며, 2 세대 CAR- 발현 세포들만이 이후 임피던스를 감소시켰다.

[0937] [0637] 도 1에 도시된 바와 같이, 한 공여자에서, TIP 또는 상응하는 야생형 막관통 단백질을 1 세대 CAR과 동시 발현시키는 각 세포들은 더 큰 임피던스 감소를 나타냈는데, 이는 1 세대 CAR 만을 발현하는 세포에 비해, 세포독성 활성이 더 크다는 것을 가리킨다. 또한, 이 결과는 비-친화성 변형된 IgSF 도메인을 함유하는 상응하는 야생형 CD80 또는 ICOSL 막관통 단백질을 공동 발현하는 CAR-발현 세포와 비교하여, CD80-TIP 또는 ICOSL-TIP를 공동 발현하는 CAR-발현 세포에서 세포 독성 활성이 더 컸음을 나타낸다. 이들 TIP-조작 세포의 관찰 결과는 CAR과 함께 CD80-TIP 또는 ICOSL-TIP를 공동 발현하는 세포에서의 세포 독성 활성이, CAR-발현 T 세포와 같은 항원-특이적 T 세포의 세포독성 면역 반응을 조절하는데 있어 증가된 활성을 나타낸다는 것을 보여주는 것

이다.

[0938] [0638] 다른 두 공여자에서, CD80-TIP를 발현하는 세포들은, 대응하는 야생형 CD80 막관통 단백질을 발현하는 세포에 비해 더 큰 임피던스 감소를 나타내지 않았다. 한 공여자에서, ICOS-L TIP가 시험된 다른 작제물과 비교하여 가장 좋은 세포 독성을 나타내긴 하였으나, 이 기증자에서는 야생형 막관통 단백질 작제물을 형질도입하는데 충분한 세포가 없었다. 또 다른 공여자에서는, ICOS-L-TIP를 발현하는 세포들이, 상응하는 야생형 ICOS-L-TIP 막관통 단백질을 발현하는 세포들에 비해 더 큰 임피던스 감소를 결과시키지 않았다. 시험된 세포에서, CD80-TIP, ICOSL-TIP 또는 상응하는 야생형 막관통 단백질을 CAR과 함께 발현하는 모든 세포들은 1 세대 CAR을 발현하는 세포보다 더 큰 세포 독성 활성을 나타냈다. 공여자 사이에서 관찰된 이들 상이한 결과는 공여자들 사이의 T 세포의 차이, 세포 표면의 다양한 조작된 단백질의 발현 수준의 차이, 세포 살해를 평가하기 위한 이 예시적인 분석법에 사용된 특정 조건 (예컨대, 제14일의 형질도입된 세포 평가, 단일 이펙터:표적 세포 비율 평가) 또는 다른 인자들과 관련된 것일 수 있다.

[0939] **실시예 10**

[0940] ICOSL IgSF 도메인 변이체의 결합 및 활성 평가

[0941] [0639] 추가의 ECD ICOS1 변이체를 실제로 전술한 바와 같은 효모 선택법에 의해 동정하고, 실시예 5에 기술된 바와 같이 ECD-Fc 융합 단백질을 생성하는데 사용하였다. 실시예 6에 실질적으로 기재된 바와 같이 동족 결합 파트너에 대한 ICOSL 도메인 변이체 면역조절 단백질의 특이성 및 친 화성을 평가하기 위해 결합 연구를 수행하였다.

[0942] **A. 결합 및 기능적 특징화**

[0943] [0640] 실질적으로 실시예 6에 기재된 바와 같이 전장 동족체 결합 파트너 CD28, ICOS 및 CTLA-4를 발현시킨 세포에 대한 결합을 평가하였다. 공동고정 분석의 경우, 인간 T 세포를 10 mM 플레이트-결합된 항-CD3 및 40 nM ICOSL Fc 변이체 단백질의 혼합물과 함께 배양시킴으로써 구한 것을 제외하고, 실질적으로 실시예 6에서 설명된 바와 같이, 항-CD3 공동고정 분석 또는 인간 림프구 혼합배양 반응(MLR)을 이용하여 ECD ICOSL 변이체들의 바이오활성을 평가하였다.

[0944] [0641] 세포-발현 카운터 작제물에 대한 결합 및 항-CD3 공동고정 분석 또는 MLR 분석으로부터의 바이오활성에 대한 부가적인 ICOSL IgSF 도메인 변이체에 대한 예시적인 결과르 표 15에 나타내었다. 표 15에 나타낸 예시적인 아미노산 치환은 SEQ ID NO:32에 제시된 각각의 레퍼런스(예컨대, 비변형) ICOSL ECD 서열에 상응하는 아미노산 위치 번호로 표시한다. 아미노산 위치는 중간에 표시되고, 이 번호 앞에는 대응하는 비변형 (예컨대 야생형) 아미노산을, 상기 번호 다음에는 동정된 변이체 아미노산 치환을 나타낸다. 컬럼 2는 각 변이체 ECD-Fc 융합 분자에 대한 변이체 ECD에 대한 SEQ ID NO 식별자를 나타낸다.

[0945] [0642] 표 15의 결과는 동종카운터 구조 리간드를 발현하도록 조작된 세포에 대한 각 변이체 Fc-융합 분자의 결합에 대한 평균 형광강도 (MFI) 값으로서 측정된 결합 활성 및 아미노산 치환(들)을 함유하지 않는 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형) ECD-Fc 융합 분자의 동일한 세포-발현된 카운터 구조 리간드에 대한 결합과 비교한 MFI 비율을 도시한다. 또한 i) 항-CD3과 공동고정된 표시된 변이체 ECD-Fc 융합 분자를 이용하여 생성되거나, 또는 ii) MLR 분석에서 표시된 변이체 ECD-Fc 융합 분자를 이용하여 생성된, 배양 상등액 중 대응하는 IFN-감마의 계산된 수준 (pg/ml)에 기초하여, T 세포 활성을 조절하기 위한 변이체 Fc-융합 분자의 기능적 활성도 나타내었다. 표는 또한 두 가지 기능 분석 모두에 있어서 대응하는 비변형(모) ECD-Fc에 대한 각각의 변이체 ECD-Fc에 의해 생산된 IFN-감마의 비율도 나타낸다.

[0946] [0643] 이러한 결과는, 적어도 하나의 동족 카운터 구조 리간드에 대한 친화성-변형된 ICOSL IgSF 도메인 변이체의 변경, 예컨대 증가된 결합 친화성 및/또는 개선된 면역학적 활성을 보여준다. 구체적으로, 실시예 6에서 동정된 초기 히트와 마찬가지로, 이러한 선택에 의해 적어도 하나, 일부 경우 두 개 이상의 동족 카운터 작제물 리간드에 대해 증가된 결합을 나타내도록 친화성-변형된 부가적인 ICOSL IgSF 도메인 변이체들이 여러개 동정되었다. 또한, 이들 결과는 변이체 분자의 친화성 변형이 실시예 6에 설명된 바와 같이 분자의 포맷에 따라 면역학적 활성을 증가 및/또는 감소시키는 개선된 활성 역시도 나타냄을 보여주었다.

표 15: ICOSL 변이체: 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터.

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	ICOS tfxn MFI (모 비율)	CD28 tfxn MFI (모 비율)	CTLA-4 tfxn MFI (모 비율)	항-CD3 IFN-감마 공동고정 분석 pg/mL (모 비율)	MLR IFN-감마 pg/mL (모 비율)
N52H, F78L, Q100R, C198R	373	9568 (0.12)	1966 (0.24)	1454 (0.12)	130 (0.31)	5927 (1.84)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	9418 (1.16)	136665 (16.55)	115352 (9.59)	944 (2.21)	821 (0.25)
N52H, N57Y, R75Q, Q100P, V110D	374	5558 (0.07)	7465 (0.90)	4689 (0.39)	122 (0.28)	1136 (0.35)
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	9148 (1.13)	134923 (16.33)	83241 (6.92)	1060 (2.48)	375 (0.12)
N52H, N57Y, L74Q, V110D, S192G	375	9448 (1.17)	128342 (15.54)	123510 (10.26)	1137 (2.66)	889 (0.28)
N52H, Q100R	285	9478 (1.17)	151977 (18.40)	133929 (11.13)	972 (2.28)	794 (0.25)
N52H, S121G, C198R	376	9128 (1.13)	124732 (15.10)	182607 (15.18)	827 (1.94)	1257 (0.39)
A20V, N52H, N57Y, Q100R, S109G	287	5828 (0.72)	76973 (9.32)	73640 (6.12)	447 (1.05)	2283 (0.71)
N52H, N57Y, Q100P, C198R	461	9548 (1.18)	130676 (15.82)	81966 (6.81)	1125 (2.64)	643 (0.20)
N52H, N57Y, R61S, Q100R, V110D, L173S	289	1018 (0.13)	9129 (1.11)	5790 (0.48)	109 (0.25)	5094 (1.58)
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	9978 (1.23)	137372 (16.63)	70764 (5.88)	1316 (3.08)	473 (0.15)
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1028 (1.27)	135821 (16.44)	73320 (6.09)	1561 (3.66)	486 (0.15)
N52H, N57Y, Q100R	283	9858 (1.22)	140612 (17.02)	75106 (6.24)	1648 (3.86)	778 (0.24)
N52S, F120S, N227K	377	9438 (1.17)	67796 (8.21)	82370 (6.85)	1157 (2.71)	1626 (0.50)
N52S, N194D	366	9798 (1.21)	59431 (7.19)	74502 (6.19)	1671 (3.91)	1690 (0.52)
N52S, V97A	294	3138 (0.04)	1733 (0.21)	1541 (0.13)	84 (0.20)	3858 (1.20)
N52S, F120S	293	9068 (1.12)	67233 (8.14)	97880 (8.13)	1178 (2.76)	2814 (0.87)
N52S, G72R	295	9288 (1.15)	51638 (6.25)	62339 (5.18)	1161 (2.72)	2947 (0.91)
N52S, A71T, A117T, T190A, C198R	378	8918 (1.10)	44044 (5.33)	56646 (4.71)	1076 (2.52)	4031 (1.25)
N52S, E220G	297	3878 (0.05)	2047 (0.25)	1796 (0.15)	122 (0.29)	1927 (0.60)
Y47H, N52S, V107A, F120S	298	3268 (0.04)	2562 (0.31)	2104 (0.17)	334 (0.78)	4390 (1.36)
WT ICOSL	32	8088 (1.00)	8260 (1.00)	12033 (1.00)	427 (1.00)	3226 (1.00)
T43A, N52H, N57Y, L74Q, D89G, V110D, F172S	379	2821 (0.02)	2180 (0.49)	2051 (0.12)	184 (0.75)	
N52H, N57Y, Q100R, V107I, V110D, S132F, I154F,	381	174586 (0.97)	122383 (27.24)	76202 (4.31)	985 (4.01)	1037 (0.36)

[0947]

표 15: ICOSL 변이체: 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터.

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	ICOS tfxn MFI (모 비율)	CD28 tfxn MFI (모 비율)	CTLA-4 tfxn MFI (모 비율)	항-CD3 IFN-감마 공동고정 분석 pg/mL (모 비율)	MLR IFN-감마 pg/mL (모 비율)
C198R, R221G						
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	190765 (1.05)	129070 (28.73)	68488 (3.87)	4288 (17.46)	1225 (0.43)
Q37R, N52H, N57Y, Q100R, V110N, S142F, C198R, D217V, R221G	301	148638 (0.82)	91104 (20.28)	13498 (0.76)	62 (0.25)	7643 (2.68)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R	302	179194 (0.99)	123312 (27.45)	84136 (4.76)	762 (3.10)	1342 (0.47)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, V116A, L161M, F172S, S192G, C198R	303	5236 (0.03)	4160 (0.93)	3305 (0.19)	49 (0.20)	2039 (0.72)
F27S, N52H, N57Y, V110N	304	20154 (0.11)	8613 (1.92)	3903 (0.22)	83 (0.34)	7522 (2.64)
F27S, N52H, N57Y, V110N	304	5236 (0.03)	4160 (0.93)	2957 (0.17)	40 (0.16)	-
N52S, H94E, L96I, S109N, L166Q,	305	198604 (1.10)	100361 (22.34)	102892 (5.82)	1253 (5.10)	5645 (1.98)
S18R, N52S, F93L, I143V, R221G	306	154561 (0.85)	7625 (1.70)	4254 (0.24)	203 (0.83)	5239 (1.84)
A20T, N52D, Y146C, Q164L	307	149661 (0.83)	9073 (2.02)	6901 (0.39)	287 (1.17)	4829 (1.69)
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	180016 (1.00)	120230 (26.76)	62809 (3.55)	2218 (9.03)	7283 (2.56)
N52S, H94E, L96I, V122M	309	198717 (1.10)	88901 (19.79)	94231 (5.33)	590 (2.40)	618 (0.22)
N52H, N57Y, H94E, L96I, F120I, S126T, W153R, I218N	310	87711 (0.48)	42035 (9.36)	31798 (1.80)	67 (0.27)	2500 (0.88)
M10V, S18R, N30D, N52S, S126R, T139S, L203F	311	180665 (1.00)	64929 (14.45)	48362 (2.73)	1193 (4.86)	13647 (4.79)
S25G, N30D, N52S, F120S, N227K	312	178834 (0.99)	66127 (14.72)	46631 (2.64)	1246 (5.07)	2202 (0.77)
N30D, N52S, L67P, Q100K, D217G, R221K, T225S	313	18630 (0.10)	1986 (0.44)	1940 (0.11)	54 (0.22)	2752 (0.97)
WT ICOSL	32	180900 (1.00)	4493 (1.00)	17685 (1.00)	246 (1.00)	2850 (1.00)
R26S, N52H, N57Y, V110D, T137A, C198R	908	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
N52H, N57Y, Q100R, V110D, A117T, T190S, C198R	314	2831 (0.04)	2881 (0.57)	2464 (0.23)	59 (0.08)	-
N52H, N57Y, Q100R, V110D, F172S, C198R	315	58478 (0.79)	74031 (14.75)	56850 (5.33)	712 (0.96)	1093 (0.23)
S25G, F27C, N52H, N57Y, Q100R, V110D, E135K, L173S, C198R	316	22514 (0.30)	21320 (4.25)	20450 (1.92)	353 (0.48)	5765 (1.21)
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	84236 (1.14)	81842 (16.31)	121519 (11.39)	4593 (6.18)	1137 (0.24)

[0948]

표 15: ICOSL 변이체: 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터.

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	ICOS tfxn MFI (모 비율)	CD28 tfxn MFI (모 비율)	CTLA-4 tfxn MFI (모 비율)	항-CD3 IFN-감마 공동고정 분석 pg/mL (모 비율)	MLR IFN-감마 pg/mL (모 비율)
M10I, S13G, N52H, N57Y, D77G, V110A, H129P, I143V, F172S, V193M, C198R	318	6362 (0.09)	6001 (1.20)	4834 (0.45)	141 (0.19)	4326 (0.91)
N52H, N57Y, R61C, Y62F, Q100R, V110N, F120S, C198R	319	4355 (0.06)	4316 (0.86)	3430 (0.32)	110 (0.15)	6854 (1.44)
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	96736 (1.31)	77881 (15.52)	148012 (13.88)	8765 (11.79)	630 (0.13)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, N144D, F172S, C198R	321	67578 (0.91)	64953 (12.94)	95731 (8.98)	1672 (2.52)	1490 (0.31)
N52S, H94E, L98F, Q100R,	322	80690 (1.09)	78750 (15.69)	148160 (13.89)	3564 (4.80)	1497 (0.32)
N52S, E90A	323	108908 (1.47)	31086 (6.19)	108866 (10.21)	4564 (6.14)	3927 (0.83)
N30D, K42E, N52S	324	85726 (1.16)	4293 (0.86)	10755 (1.01)	5211 (7.01)	5656 (1.19)
N52S, F120S, I143V, I224V	325	90862 (1.23)	28443 (5.67)	105229 (9.87)	4803 (6.46)	4357 (0.92)
WT ICOSL	32	73964 (1.00)	5018 (1.00)	10665 (1.00)	743 (1.00)	4748 (1.00)

[0949]

[0950] **B. 항-CD3 공동자극 분석에서의 사이토카인 생산**

[0951] [0644] 전술한 예시적인 변이체 ECD ICOSL Fc-융합 분자를 상기 기술된 항-CD3 공동자극(공동고정) 바이오활성 분석에서 사이토카인 IL-17의 자극에 대해 추가로 평가하였다. 10 nM 플레이트-결합된 항-CD3 및 40 nM ICOSL Fc 변이체 단백질의 혼합물을 인간 T 세포와 배양하였다. 상등액을 수집하고 ELISA에 의해 IL-17 수준을 구하였다. 지시된 변이체 ECD-Fc 융합 분자 및 상응하는 비변형(모) ECD-Fc 공동고정 항-CD3을 이용하여 생성된 배양 상등액 중 IL-17의 양(pg/ml)을 측정하였다. 비교를 위해, 예시적인 변이체들에 대해 표 15에 설명된 동일 분석법에서 IFN-감마 생산 결과도 표에 나타내었다.

[0952] [0645] 표 16의 결과는 상등액에서 측정된 IL-17의 pg/mL 및 대응하는 비변형 (야생형) ECD-Fc와 비교된 각 변이체 ECD-Fc에 의해 생산된 IL-17의 비율(폴드 증가)을 나타낸다. 유사한 결과가 IFN-감마에 대해 나타나 있다. 또한 세포에 의해 생산된 총 IL-17 또는 IFN-감마 사이토카인의 %도 표시되어 있다. 이들 결과는 변이체 분자의 친화성 변형이 기능성 T 세포 활성을 변경시켜 공동자극 분석에서 IFN-감마에 더해 IL-17도 증가시켰음을 보여준다.

표 16: ICOSL IgSF 도메인 변이체에 대한 공동자극 바이오반응성 데이터

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	IL-17A [pg/mL]	IL-17A Fold ↑WT	IFN-g [pg/mL]	IFN-g Fold ↑WT	총 폴드↑ WT	생성된 총 사이토카인 %		% 총 IL-17+ IFN-g
							% IL-17	% IFN-g	
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	617	7.93	1060	2.48	10.42	5.51	0.77	6.28
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	647	8.33	1316	3.08	11.41	5.79	0.96	6.75
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	549	7.06	1561	3.66	10.72	4.91	1.14	6.05
N52Y, N57Y, F138L, L203P	112	90	1.05	1999	2.69	3.74	0.81	2.91	3.72
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	319	3.16	2218	9.03	12.19	2.85	3.23	6.08
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	510	5.90	8765	11.79	17.70	4.56	12.78	17.33
N52H, N57Y, Q100R	283	473	6.08	1648	3.86	9.94	4.23	1.20	5.43
N52H, Q100R	285	358	4.60	972	7.01	11.62	3.20	0.71	3.91
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	124	1.60	944	2.21	3.81	1.11	0.69	1.80
N52H, N57Y, Q100P	113	127	1.47	4922	6.62	8.09	1.14	7.17	8.31
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	22	7.11	130	17.46	24.57	6.41	6.25	12.66
N30D, K42E, N52S	324	349	4.04	5211	7.01	11.05	3.12	7.60	10.71
N52S, F120S, I143V, I224V	325	292	3.39	4803	6.46	9.85	2.61	7.00	9.62
N52S, E90A	323	306	3.54	4564	6.14	9.68	2.73	6.65	9.39
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	290	3.35	4593	6.18	9.53	2.59	6.69	9.28
N52S, N194D	366	428	5.50	1671	3.90	9.4	1.52	5.19	5.40
N52H, I143T	135	84	-	1727	-	3.30	0.75	2.52	3.27
N52D	111	126	-	1447	-	3.41	1.13	2.11	3.23

[0953]

[0954] **실시예 11**

[0955] 막관통 면역조절 단백질을 발현하는 부가적인 조작된 T 세포의 생성 및 정**제 평가**

[0956] [0646] 이 실시예는 ICOSL 친화성-변형된 IgSF 도메인을 함유하는 세포외 도메인 (ECD)을 함유하는 막관통 면역조절 단백질 (TIP)이 키메라 항원 수용체 (CAR)와 공동발현된, 부가적인 조작된 T 세포의 생성에 대해 설명한다. 구체적으로, SEQ ID NO:32에 제시된 ICOSL 세포외 도메인 내의 위치를 참조로 아미노산 돌연변이 N52D, N52H/N57Y/Q100P, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R 또는 N52H/N57Y/Q100R을 함유하는 예시적인 변이체 ICOSL의 ECD를 포함하도록 TIP를 생성하였다. 상기 TIP는 257-302 of SEQ ID NO:5의 잔기 257-302에 대응하는 야생형 ICOSL 막관통 단백질 서열의 세포질 도메인 및 막관통 도메인도 함유하였다. 그의 시그널 펩타이드를 갖거나 갖지 않는 TIP 서열은 다음과 같다: N52D (SEQ ID NO: 496 및 497); N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 498 및 499); E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R (SEQ ID NO: 500 및 501) 및 N52H/N57Y/Q100R (SEQ ID NO: 502 및 503). 비교를 위해, 전장 막관통 야생형 ICOSL (SEQ

ID NO:5의 아미노산 잔기 19-302) 역시도 세포에서 발현시켰다. 그의 시그널 펩타이드를 갖거나 갖지 않는 야생형 TIP 서열이 SEQ ID NO:494 및 495에 제시되어 있다. TIP를 인코딩하는 핵산은 자가-절단 T2A 서열에 의해 TIP로부터 분리된 녹색형광 단백질(GFP)을 인코딩하는 서열도 포함하였다.

[0957] [0647] 대응하는 비-친화성 변형된 IgSF 도메인을 함유하는 야생형 막관통 단백질 또는 친화성-변형된 도메인을 함유하는 TIP를 키메라 항원 수용체 (CAR)와 함께 T 세포에서 공동발현시켰다. CAR을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 다음의 순서로 이루어진다: CD8 시그널 서열 (SEQ ID NO:481), 항-CD19 scFv (SEQ ID NO:482), CD8 (SEQ ID NO:483)로부터 유래된 힌지/막관통 영역, 4-1BB (SEQ ID NO:484)로부터 유래된 공동자극 시그널링 도메인, 및 CD3제타 시그널링 도메인 (SEQ ID NO:247). 결과적인 항-CD19 CAR은 SEQ ID NO:490에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. CAR을 인코딩하는 핵산은 자가-절단 T2A 서열 (SEQ ID NO:488에 제시됨)에 의해 CAR로부터 분리된 청색형광 단백질 (BFP; SEQ ID NO:489)을 인코딩하는 서열도 포함하였다.

[0958] [0648] CAR만을 인코딩하는 핵산 분자 또는 예시적인 TIPs 또는 야생형 ICOSL 중 하나를 인코딩하는 핵산 분자가 클로닝된 바이러스 벡터 작제물을 별도로 생성하였다. CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터 및 TIP 또는 야생형 ICOSL을 인코딩하는 바이러스 벡터를 T 세포 내로 공동-형질도입시켰다. 형질도입을 위해, 일차 T 세포들을 1:1 비드: 세포 비율로 항-CD3 및 항-CD28 비드 (Dynal)에 의해 활성화시키고 100IU/mL의 IL-2 존재 하에 37℃에서 2일간 인큐베이션하였다. 이어서 T 세포를 수확하고 400㎕의 CAR 바이러스 상등액 및 400㎕의 TIP 바이러스 상등액으로 형질도입시켰다. 세포들을 30℃에서 30분간 1000g으로 접종하였다. 이어서 세포들을 옮긴 다음 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 접종 후, 세포들을 수집하고 바이러스 상등액을 제거하였다. 세포들을 완전 배지 및 50IU/mL의 IL-2로 재현탁시켰다. 세포들을 확장시키고, IL-2 및 배지로 2일마다 총 6일동안 교체하였다. 자석을 이용하여 세포로부터 비드를 제거하고 증식 분석에서 형가 전에 계수하였다. 예시적인 형질도입 T 세포 내 TIP 및 CAR의 예시적인 발현 프로파일을 도 2A에 나타내었다.

[0959] [0649] 항원에 대한 CAR T 세포 및 CAR-TIP T 세포의 증식을 평가하기 위해, 세포들을 세포 트레이스 원적색 (far red) 염료로 표지하였다. CD19-발현 Nalm6 표적 세포를 1.5:1 표적:T 세포 비율로부터 시작하여 적정하고 8-포인트 희석으로 1:2 희석하였다. 표지된 CAR T 세포 또는 CAR-TIP T 세포를 Nalm6 세포에 첨가하고 유세포 분석에 의해 세포들을 분석하기 전 4일 동안 배양체를 인큐베이션하였다. 상등액을 수집한 다음 사이토카인 방출 분석에서 더 평가하였다.

[0960] [0650] 도 2B에 도시된 바와 같이, CAR+ 일차 T 세포는 CD19+ NALM6 세포에 대해 투여량 의존 방식으로 증식한다. CAR 온리 T 세포에 비해 야생형 ICOSL 또는예시적인 ICOSL TIP 중 한 가지 및 CAR을 공동발현하는 T 세포는 CAR만을 발현하는 T 세포에 비해 증강된 증식을 나타냈다. N52H/N57Y/Q100P, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R 또는 N52H/N57Y/Q100R 변이체 ICOSLECD를 함유하는 TIP 및 CAR의 공동발현은 CAR 및 야생형 ICOSL을 공동발현하는 T 세포에 비해 더 큰 증식을 나타냈는데, 이는 일차 T 세포 상에서 발현된 TIP가 개선된 공동자극 시그널을 제공하여 T 세포 증식을 증강시킴을 가리킨다.

[0961] **실시예 12**

[0962] ICOSL IgSF 도메인 변이체의 정제 및 정제 평가

[0963] [0651] 정제 전략을 실시예 6 및 10에 설명된 예시적인 후보 히트에 대해 사용하였다. 293 세포주로부터 유래된 인간 세포 (Expi293)를 발현 작제물로 일시적으로 형질감염시키고 ECD ICOSL Fc 융합 분자를 세포에서 발현시켰다. 이어서 Fc 융합 단백질을 친화성 크로마토그래피 (MabSelect SuRe)에 의해 단백질 A를 갖는 상등액으로부터 정제하였다. 이 초기 정제 단계에 이어서 예비 크기배제 크로마토그래피(SEC) 단계를 수행하여 단백질을 추가정제하였다 (Superdex200 16x60). 이들 두 가지 정제로부터 샘플을 수집하고 분석 SEC에 의해 비교하였다. 단백질 A 정제 후 단백질 농도를 구하였다. 결과적인 정제된 단백질 역시도 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 상에서 분석 SEC에 의해 분석하여 그 순도를 평가하였다.

[0964] [0652] 정제된 샘플 중 퍼센트 주 피크를 구하고 초기 A 단계에서 정제된 단백질(% Main Peak Prot A pool) 대 예비 SEC를 수반하여 단백질 A로 정제된 단백질(% Main Peak SEC pool T=D0)을 비교하였다. 표 17에 나타난 바와 같이, 부가적인 SEC 단계는 정제된 단백질의 단백질 순도를 실제로 증가시켰다. 단백질의 안정성을 더 평가하기 위해, 예비 SEC에 의해 정제된 단백질을 실온에서 24 시간 방치시킨 다음 HPLC에 의한 % 주 피크 (% Main Peak SEC pool T=D24)를 평가하고 D0 샘플과 비교하였다. D0 대 D24에서의 % 주 피크 변화를 구하였다 (▲% Main Peak Peak SEC pool). 표 17에서와 같이, 시험된 대부분의 예시적인 변이체 ECD ICOSL Fc 융합 분자들은 이 시기에서 % Main peak 변화를 거의 나타내지 않았는데, 이는 단백질 변이체의 최소 응집이 일어났음을 가리

킨다.

표 17: ICOSL 단백질 변이체의 정제

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	Expi293 Prod. Prot A mg/L	% 주요 피크 Prot A 풀	% 주요 피크 SEC 풀 T=D0	% 주요 피크 SEC 풀 T=D24	▲% 주요 피크 SEC 풀
N52S, N194D	366	120	87.9	93.5	92	1.5
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	217	86.9	97.4	95.6	1.8
N52S, E90A	323	128	86.5	89.5	88.3	1.2
N52H, Q100R	285	176	85.9	97.5	96.1	1.4
N52H, N57Y, Q100R	283	186	85.1	97.6	95.7	1.9
N52S, F120S, I143V, I224V	325	87	83.2	88.9	88.3	0.6
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	204	82.9	95.8	92.3	3.5
N52H, N57Y, Q100P	113	63	80.5	94.5	88.5	6
N30D, K42E, N52S	324	81	80	95.4	91.3	4.1
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	141	78.9	96	92.9	3.1
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	260	77.6	96.4	95.2	1.2
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	40	75.6	96.8	94.8	2
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	60	73.8	97.1	95.8	1.3
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	95	65.4	90.9	86	4.9
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	73	50.6	87.9	78.6	9.3
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	58	-	-	-	-
N52H, I143T	135	134	93.2	96	92.7	3.3
N52D	111	136	90.4	95.5	93.3	2.2

[0965]

[0966] **실시예 13**

[0967] **정제된 ICOSL IgSF 도메인 변이체 히트의 공동자극 바이오활성 평가**

[0968] [0653] 실시예 12에 설명된 바와 같이 정제된 ECD ICOSL Fc 융합 분자들을 실질적으로 실시예 6에 설명된 바와 같이 MLR에 의해 바이오활성에 대해 평가하였다. 10 nM 또는 40nM ICOSL Fc 변이체 단백질 혼합물을 10nM 항-CD3 존재 하에 96-웰 플레이트에 밤새 결합시켰다. 플레이트를 세척하고 100,000 CFSE 표지된 pan T 세포를 96 시간에 걸쳐 부가하였다. 상등액을 수집하고 IFN-감마 및 IL-17 수준을 ELISA에 의해 측정하였다.

[0969] [0654] 예시적인 시험된 변이체 (10nM 및 40nM ICOSL Fc)를 이용한 항-CD3 공동자극에 의해 유도된 사이토카인 분비에 대한 결과를 도 3A 및 3B에 나타내었는데, 여기에는 ICOSL의 ECD 에서의 예시적인 IgSF 도메인 아미노산 치환 (대체)가 도시되어 있다. 도 3A 및 3B의 막대 그래프는 ELISA 분석시 상등액 중에 분비된 IFN-감마 및 IL-17의 양(pg/mL)을 각각 나타낸다. WT ICOSL과 항-CD3 공동자극에 의해 유도된 수준에 비해, 시험된 변이체와 항-CD3 공동자극에 의해 유도된 사이토카인 방출 수준을 수평선으로 표시하였다. 결과는 변이체 분자의 친화성 변형이 공동자극 분석에서 IFN-감마 및 IL-17 분비를 실질적으로 증가시키는 것을 포함하여, 기능성 T 세포 활성을 조절하는 활성을 나타냈음을 보여준다. 증가된 면역학적 활성이 일부 변이체에서 관찰되었다.

[0970] **실시예 14**

[0971] 정제된 ICOSL IgSF 도메인 변이체 히트의 정제 평가

[0972] [0655] 실시예 12에 설명된 바와 같이 정제된 예시적인 변이체 ECD ICOSL Fc 융합 분자들을 T 세포의 항-CD3-유도된 증식을 공동자극하는 능력에 대해 평가하였다. 일차 T 세포들을 카르복시플루오레신 숙신이미딜 에스테르(CFSE)로 표지시켰다. 10 nM 또는 40nM 변이체 ECD ICOSL Fc 또는 야생형 ECD ICOSL 단백질의 혼합물을 10nM 항-CD3의 존재 하에 96-웰 플레이트에 밤새 결합시킨 다음 표지된 T 세포를 첨가하고 3일간 인큐베이션시켰다. 대조군으로서, 결합된 항-CD3 및 IgG 또는 IgG 단독의 존재 하에 증식도 평가하였다. 세포를 CD4 또는 CD8 표면 마커로 염색하고 유세포 분석에 의해 CFSE 희석을 평가함으로서 총 T 세포, CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포의 증식을 결정하였다.

[0973] [0656] 각각 40nM 및 10nM ICOSL에서 시험된 예시적인 변이체들에 대한 결과를 도 4A 및 도 4B에 나타내었다. 도 4A에 도시된 바와 같이, 시험된 거의 모든 변이체 ECD ICOSL Fc 융합 분자들은 WT 대조군보다 더 높은 증식을 유도하였다. 도 4B에 도시된 바와 같이, 증식 차이는 10 nM에서 더욱 명백하였고 어떤 변이체들은 이보다 더

낮은 농도에서도 최대 증식을 제공하였다.

[0974] **실시예 15**

[0975] 정제된 ICOSL IgSF 도메인 변이체 히트의 결합 및 활성 평가

[0976] [0657] 실시예 12에 설명된 바와 같이 정제된 예시적인 변이체 ECD ICOSL Fc 융합 분자들을 실제로 실시예 6 또는 실시예 10에 설명된 바와 같은 방법을 사용하여 결합 및 기능적 활성에 대해 평가하였다.

[0977] **A. 유세포 분석 결합 검정법**

[0978] [0658] 293 세포주 (Expi293)로부터 유래된 인간 세포들을 CD28, CTLA-4, ICOS로 형질감염시키거나 모의(mock) 형질감염시켰다. 이어서 세포들을 100,000 pM 내지 46 pM으로 적정된 야생형 ECD ICOSL-Fc 또는 ECD ICOSL Fc 융합 분자와 함께 인큐베이션한 다음 실시예 6에 설명된 바와 같이 PE-컨쥬게이트된 항-인간 Fc를 이용하여 결합을 관찰하였다. 평균 형광강도(MFI) 및 유세포 분석에 의해 결합을 평가하고 양성 시그널 세포 백분율(%)을 Cell Quest Pro 소프트웨어(Becton Dickinson, USA)를 이용하여 구하였다. 절반-최대(half-maximal) MFI 반응(MFI EC50) 또는 % 양성 세포(% (+) EC50)를 나타내는 ICOSL-Fc의 농도를 구하였다.

[0979] [0659] 표 18에 결과를 나타내었다. 표 18에 나타낸 ICOSL 아미노산 치환은 SEQ ID NO:32에 제시된 각 레퍼런스(예컨대, 비변형) ICOSL ECD 서열에 대응하는 아미노산 위치 번호로 표시한 것이다. 일부 값 (예컨대 CD28에 대한 WT 결합)의 경우 EC50을 구할 수 없었기 때문에, 데이터 포맷 목적상 1000000 pM을 임의로 피싱하였다. 상기 실시예 10에 기재된 바와 같은 이전의 결합 검정으로부터 얻은 결과와 유사하게, 적어도 하나의 동족체 카운터 구조 리간드에 대한 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자의 변경된 결합 친화성이 관찰되었다.

표 18: ICOSL 변이체에 대한 유세포 분석 EC50

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	CD28 MFI EC50 [pM]	CD28 % (+) EC50 [pM]	CTLA-4 MFI EC50 [pM]	CTLA-4 % (+) EC50 [pM]	ICOS MFI EC50 [pM]	ICOS % (+) EC50 [pM]
WT ICOSL	32	1000000	1000000	1000000	1000000	10543	762
N52H, I143T	135	19147	567	20259	1891	2666	286
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	950	159	73548	422	1032	179
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	29701	152	1008	293	302	64
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1006	231	1332	396	779	130
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	7844	386	7457	994	3104	408
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	5961	595	6909	1026	5514	852
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1034	307	23328	579	3172	347
N52H, N57Y, Q100R	283	1665	238	11002	533	383	131
N52H, Q100R	285	1305	274	8593	1997	702	167
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	4987	594	30382	922	50219	814
N52H, N57Y, Q100P	113	21137	402	22651	758	4090	320
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	2508	387	5399	806	2381	421
N30D, K42E, N52S	324	-	3683800	8593	1997	3251	558
N52S, F120S, I143V, I224V	325	902400	9060	28126	2948	4366	245
N52S, E90A	323	1339700	31302	31419	5828	5225	473
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	1809	426	7201	841	1293	433
N52S, N194D	366	944669	11876	1254880	5170	473	206
N52D	111	288617	17793	396841	3891	2642	137

[0980]

[0981] **B. ForteBio 결합 분석**

[0982] [0660] 수용체와 ICOSL 도메인 변이체 면역조절 단백질 간의 단백질-단백질 상호작용을 Fortebio 결합 분석을 이용하여 추가로 평가하였다. ICOS, CD28, 및 CTLA-4 수용체들을 개별적으로 항-인간 포획 센서 (ForteBio Octet AHC)에 로딩하고 야생형 비변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자, 야생형 PD-L2 ED-Fc 융합 분자 또는 변이체 ICOSL Fc-융합체 분자를 4 포인트 적정으로 수용체에 결합시켰다. 각각의 적정은 각 단백질의 회합(k_{on}) 및 해리(K_{dis})를 계산하는데 전체적으로 적합하였다. 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자로 시험된 각 수용체의 항-인간 포획 센서의 로딩 반응을 측정하였다. 해리 상수(KD)를 계산하고 야생형과 비교하여 폴드 개선 값 (fold imp.)을 구하였다.

[0983] [0661] ICOS에 대한 결합 결과를 표 19에, CD28에 대한 결과를 표 20에, 그리고 CTLA-4를 표 21에 나타내었다. 표 19-21에 나타낸 예시적인 아미노산 치환은 SEQ ID NO:32에 제시된 각각의 레퍼런스 비변이체 ICOSL ECD 서열

에 상응하는 아미노산 위치 번호로 표시된 것이다.

[0984]

표 19: ICOS ForteBio 결합 분석

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	반응성	KD (M)	K_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	Full R^2	Fold Imp.
WT ICOSL	32	0.73	8.83E-10	1.78E+05	1.58E-04	0.9908	-
N52H, I143T	135	0.87	3.32E-10	3.13E+05	1.04E-04	0.9683	2.7
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	0.74	4.92E-10	3.85E+05	1.89E-04	0.9882	1.8
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	0.67	4.72E-10	3.77E+05	1.78E-04	0.9775	1.9
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	0.68	4.20E-10	4.34E+05	1.82E-04	0.9545	2.1
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	0.64	7.69E-10	2.22E+05	1.71E-04	0.9782	1.1
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	0.67	3.62E-10	3.55E+05	1.29E-04	0.9687	2.4
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	0.76	4.77E-10	3.29E+05	1.57E-04	0.9616	1.9
N52H, N57Y, Q100R	283	0.74	3.69E-10	2.87E+05	1.06E-04	0.9817	2.4
N52H, Q100R	285	0.79	3.73E-10	4.45E+05	1.66E-04	0.968	2.4
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	0.60	1.29E-09	1.66E+05	2.15E-04	0.9846	0.7
N52H, N57Y, Q100P	113	0.73	3.82E-10	3.71 E+05	1.42E-04	0.9729	2.3
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	0.75	5.43E-10	2.65E+05	1.44E-04	0.9848	1.6
N30D, K42E, N52S	324	0.80	3.71E-10	4.48E+05	1.66E-04	0.9651	2.4
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0.80	3.11E-10	5.03E+05	1.56E-04	0.9673	2.8
N52S, E90A	323	0.88	3.40E-10	4.85E+05	1.65E-04	0.9792	2.6
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	0.68	4.77E-10	3.15E+05	1.50E-04	0.976	1.9
N52S, N194D	366	0.88	3.37E-10	3.38E+05	1.14E-04	0.9723	2.6
N52D	111	0.87	3.38E-10	3.91E+ 05	1.32E-04	0.9792	2.6
야생형 PD-L2 ED-Fc	-	0.03					

[0985]

표 20: CD28 ForteBio 결합 분석

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	반응성	KD (M)	K_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	Full R^2	Fold Imp.
WT ICOSL	32	0.33	1.39E-08	6.69E+04	9.29E-04	0.9715	-
N52H, I143T	135	0.95	5.25E-10	4.27E+05	2.24E-04	0.9877	26.5
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	1.14	4.47E-10	4.12E+05	1.84E-04	0.9877	31.0
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	1.04	3.90E-10	4.07E+05	1.59E-04	0.9878	35.6
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1.06	2.93E-10	4.26E+05	1.25E-04	0.9836	47.3
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	0.86	7.83E-10	1.79E+05	1.40E-04	0.993	17.7
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	0.92	5.53E-10	2.54E+05	1.40E-04	0.9906	25.1
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1.10	3.66E-10	3.41 E+05	1.25E-04	0.986	37.9
N52H, N57Y, Q100R	283	1.04	3.68E-10	3.72E+05	1.37E-04	0.983	37.7
N52H, Q100R	285	1.09	4.01E-10	5.0SE+05	2.02E-04	0.9938	34.7
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	0.94	8.96E-10	1.78E+05	1.60E-04	0.9961	15.5
N52H, N57Y, Q100P	113	0.99	4.36E-10	3.29E+05	1.43E-04	0.9835	31.8
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	1.06	5.03E-10	3.06E+05	1.54E-04	0.9872	27.6
N30D, K42E, N52S	324	0.54	1.95E-09	2.74E+05	5.33E-04	0.9772	7.1
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0.84	9.10E-10	4.51 E+05	4.10E-04	0.9742	15.3
N52S, E90A	323	0.94	9.69E-10	4.74E+05	4.59E-04	0.978	14.3
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	0.94	5.63E-10	2.63E+05	1.48E-04	0.9781	24.7
N52S, N194D	366	0.82	1.04E-09	3.53E+05	3.68E-04	0.9887	13.3
N52D	111	0.86	1.16E-09	3.36E+05	3.90E-04	0.989	11.9
야생형 PD-L2 ED-Fc	-	-0.04					

표 21: CTLA-4 ForteBio 결합 분석

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	반응성	KD (M)	K_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	Full R^2	Fold Imp.
WT ICOSL	32	0.21	7.71E-08	1.92E+04	1.48E-03	0.8919	-
N52H, I143T	135	0.96	6.78E-10	7.26E+05	4.92E-04	0.9641	113.8
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	1.57	6.45E-10	4.79E+05	3.09E-04	0.9875	119.6
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	1.43	5.76E-10	4.73E+05	2.72E-04	0.9926	133.9
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1.47	5.36E-10	5.13E+05	2.75E-04	0.9924	144.0
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	1.33	8.33E-10	3.45E+05	2.87E-04	0.9943	92.6
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	1.50	6.48E-10	3.12E+05	2.02E-04	0.9943	119.0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1.60	8.64E-10	4.79E+05	4.14E-04	0.9825	89.2
N52H, N57Y, Q100R	283	1.65	7.19E-10	4.28E+05	3.08E-04	0.9895	107.2
N52H, Q100R	285	1.17	5.92E-10	8.37E+05	4.96E-04	0.9629	130.3
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	1.32	1.47E-09	2.34E+05	3.44E-04	0.9937	52.6
N52H, N57Y, Q100P	113	1.51	6.47E-10	3.61 E+05	2.33E-04	0.9911	119.2
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	1.58	1.06E-09	4.24E+05	4.49E-04	0.9779	72.8
N30D, K42E, N52S	324	0.42	2.81E-09	2.42E+05	6.81E-04	0.9676	27.4
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0.58	1.20E-09	3.10E+05	3.72E-04	0.9283	64.3
N52S, E90A	323	0.64	1.12E-09	3.28E+05	3.68E-04	0.9184	68.7
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	1.44	1.07E-09	4.0SE+05	4.32E-04	0.9811	72.3
N52S, N194D	366	0.59	2.52E-09	2.66E+05	6.69E-04	0.9643	30.6
N52D	111	0.62	1.52E-09	4.16E+05	6.32E-04	0.9234	50.7
야생형 PD-L2 ED-Fc	-	0.00					

[0986]

[0987] C. 공동고정 분석 (Coimmobilization Assay)

[0988] [0662] 실제로 실시예 6에 설명된 바와 같이 항-CD3 공동고정 분석으로 ICOSL 융합 변이체의 공동자극 바이오활성을 결정하였다. 약 0.37nM, 1.3nM 또는 10nM 마우스 항-인간 CD3 (OKT3, Biolegends, USA)을 10nM 또는 40nM 변이체 ICOSL ECD Fc vor 야생형 ICOSL ECD-Fc와 함께 PBS에 희석하였다. 이 혼합물을 조직 배양체 처리된 평평 바닥 96 웰 플레이트에 밤새 첨가하여 플레이트 웰에 대한 자극 단백질의 부착을 용이하게 하였다. 다음 날, 미결합 단백질을 세척하고 100,000개의 정제된 인간 pan T 세포를 각 웰에 첨가하였다. 세포들을 3일간 배양한 다음 배양 상등액을 수확하고 ELISA 키트를 이용하여 인간 IFN-감마 수준을 측정하였다.

[0989] [0663] 표 22에 항-CD3 공동고정 분석시 다양한 조건 하에 세포에 의해 생산된 IFN-감마 (pg/mL)의 양을 나타내었다. 이 표에서, 예시적인 변이체 ECD ICOSL-Fc 융합체의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 32에 제시된 비변이체 ICOSL ECD 서열에 대응하는 아미노산 위치로 나타냈고 각 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자에 대한 변이체 ECD에 대한 SEQ ID NO 식별자도 나타내었다. 대응하는 비변형 (야생형) ECD-Fc의 존재시 측정값과 비교한 기능성 분석에 있어서 각 변이체 ICOSL ECD-Fc의 존재하에 생산된 IFN-감마 비율을 나타내었다 (폴드 ↑WT). 나타난 바와 같이, 변이체 ICOSL-ECD-Fc 분자의 공동자극 시그널링은 야생형 ICOSLdp 비해 실질적으로 더 컸다.

표 22: 공동자극 분석에 있어서 IFN-감마 반응성의 평가

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	IFN-감마 [pg/mL]						
		40nM 리간드		10nM 리간드		40nM 리간드		
		10mM OKT3	Fold ↑WT	10mM OKT3	Fold ↑WT	10mM OKT3	1.1 nM OKT3	0.37 nM OKT3
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	14372	17.3	4903	29.9	8379.2	7422.8	2893.7
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	10640	12.8	6456	39.4	5636.2	4724.2	2246.3
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	10379	12.5	3741	22.8	3979.7	4067.7	1415.5
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	9590	11.5	4048	24.7	4215.8	2787.1	1072.4
N52H, N57Y, Q100R	283	9568	11.5	3270	19.9	4412.3	3862.0	1820.0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	6939	8.4	3234	19.7	5495.2	4081.6	1442.8
N52S, F120S, I143V, I224V	325	6567	7.9	717	4.4	2145.4	2185.7	646.1
N52S, N194D	366	5690	6.8	272	1.7	2315.1	1485.0	1140.6
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	5345	6.4	1152	7.0	2747.0	3383.4	1701.2
N52S, E90A	323	5097	6.1	706	4.3	5019.8	3036.4	1482.4
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	4737	5.7	520	3.2	2501.5	1632.1	937.5
N52H, Q100R	285	4122	5.0	1466	8.9	5782.1	2861.4	967.5
N30D, K42E, N52S	324	4080	4.9	273	1.7	1336.8	1260.7	541.1
N52H, N57Y, Q100P	113	3344	4.0	229	1.4	2525.4	2439.5	1233.9
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	3064	3.7	1471	9.0	2699.5	2629.9	678.2
N52Y, N57Y, F138L, L203P	112	2177	2.6	200	1.2	1889.5	1757.9	808.8
N52H, I143T	135	1906	2.3	138	0.8	1417.1	1367.9	275.2
WT ICOSL	32	831	1.0	164	1.0	558.8	377.7	152.0
N52D	111	88	0.1	231	1.4	1288.9	1737.9	289.0

[0990]

[0991] **D. 바이오활성 억제 평가를 위한 림프구 혼합배양 반응**

[0992] [0664] 실제로 실시예 6에 설명된 바와 같이 융합 변이체에 의한 T 세포 활성을 림프구 혼합배양 반응 (MLR)으로 측정하였다. 인간 단핵구를 IL-4 및 GM-CSF의 존재 하에 6일간 인큐베이션하고 최종 24 시간 동안 부가적인 LPS와 함께 수지상 세포로 성숙시켰다. $1x10^4$ 수지상 세포 및 $1x10^5$ 인간 CFSE-표지된 T 세포들을 웰 마다 플레이팅하고, PBS에 희석한 3가지 상이한 농도(40 nM, 13.3 nM 또는 4.4 nM)의 야생형 또는 재조합 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 존재 하에 4일간 인큐베이션하였다. 동일한 농도의 인간 IgG, PD-L2-Fc 또는 벨라타셉트 (CTLA4-Fc 함유 L104E 및 A29Y 돌연변이)를 대조군으로서 사용하였다. 상등액을 수확하고 IFN-감마 반응을 ELISA로 특징화시켰다.

[0993] [0665] 도 5는 다양한 조건 하에서의 IFN-감마 생산을 도시한다. 야생형 ICOSL 존재 하에 세포에 의해 생산된 IFN-감마의 수준을 수평선으로 나타내었다. 음성 대조군 단백질 PD-L2-Fc의 존재 하에서는 IFN-감마 생산이 억제되지 않은 것으로 관찰되었다. 이와 대조적으로, 시험된 대부분의 ICOSL 변이체들은 MLF에서 IFN-감마 생산을 어느 정도 억제한 것으로 나타났다. 어떤 변이체들은 IFN-감마를 실질적으로 억제한 것으로 나타났는데 심지어 시험된 가장 낮은 농도인 4.4 nM에서 배양체 중에 생산된 IFN-감마가 거의 검출불가하거나 극히 낮았다. 4.4nM의 변이체 ECD ICOSL-Fc의 존재 하에서 MLR 억제 백분율을 표 23에 나타내었다. 이 표에서, 음의 값은 분석에서의 염증 효과를 가리킨다.

표 23: MLR 에서 ICOSL 에 대한 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이(들)	SEQ ID NO (ECD)	% MLR 억제 (4.4nM)
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	93.6
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	94.4
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	100.0
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	100.0
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	100.0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	100.0
N52H, N57Y, Q100R	283	98.2
N52H, Q100R	285	97.5
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	90.4
N52H, N57Y, Q100P	113	100.0
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	100.0
N30D, K42E, N52S	324	-38.8
N52S, F120S, I143V, I224V	325	-44.2
N52S, E90A	323	-30.4
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	100.0
N52S, N194D	366	-22.3
N52H, I143T	135	-78.0
N52D	111	0.5

[0994]

[0995] **E. 증식 평가 및 유세포 분석법에 의한 세포내 사이토카인 마커**

[0996] [0666] 야생형 또는 재조합 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자들의 존재 하에 4일간 인큐베이션된, 전술한 바와 같은 MLR 연구로부터의 카르복시플루오레신 숙신이미딜 에스테르 (CFSE) 표지된 T 세포들을, 골지 억제제 (Golgi/Block/Plug) 존재 하에 6 시간 동안 포볼 미리스테이트 아세테이트(PMA)/이오노마이신을 이용하여 재자극함으로써 사이토카인 수준에 대해 추가 시험하였다. 인간 IgG, 항-CD28, 항-ICOSL, PD-L2-Fc, 또는 벨라타셉트 (L104E 및 A29Y 돌연변이 함유 CTLA4-Fc)와 함께 인큐베이션된 MLR 연구로부터의 T 세포들 역시도 재자극시켰다. T 세포들을 CD4 또는 CD8 표면 마커에 대해 염색하고, 고정 및 침투시킨 다음 표 24 및 25에 제시된 다양한 사이토카인에 대해 세포내 염색하였다.

[0997] [0667] 특이적인 세포내 사이토카인에 대해 양성인 CD4+ 및 CD8+ T 세포 백분율 (%)을 각각 표 24에 나타내었다. 이에 대한 결과는 몇몇 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자들이 하나 이상, 몇몇 경우 다수의 사이토카인을 억제할 수 있음을 보여준다. 총 점수와 평균 점수를 산정하여 이 분석에서 시험된 파라미터에 대해 시험된 개별 분자들의 합계 효과를 평가하였다. 증식에 대해서도 평가하고 CFSE 분석에 의해 결정된 바에 따라 분열되니 세포 백분율도 표 24 및 25에 나타내었다. 제공된 결과는, 어떤 변이체들, 특히 CD8+ 세포로부터의 변이체들이 벨라타셉트에 비해 필적할만하거나 더 우수한 활성을 나타냈음을 보여준다.

표 24. CD4+ T 세포의 증식 및 세포내 사이토카인 수준 평가

		% 사이토카인 +									
변이체 SEQ ID NO (ECD) 또는 단백질	증식	% IFNg+	%IL4+	% IL21+	% IL22+	%TNF+	%IL2+	%IL10+	% IL17A+	총 점수	평균 점수
308	3.0	9.9	3.0	1.0	1.3	34.9	31.3	0.1	0.2	41.0	4.6
300	2.7	11.1	3.4	1.1	1.4	38.0	35.0	0.0	0.1	63.0	7.0
317	2.9	10.9	3.3	1.1	1.5	37.3	34.1	0.1	0.2	65.0	7.2
291	3.2	8.1	2.5	0.6	1.1	27.9	24.1	0.9	1.3	66.0	7.3
283	3.3	9.2	3.0	0.8	1.4	31.1	26.3	0.8	1.3	70.0	7.8
364	3.4	10.9	3.3	1.0	1.6	36.5	32.3	0.5	0.9	89.0	9.9
390	3.6	9.5	3.1	0.9	1.5	33.8	29.4	0.8	1.4	92.0	10.2
367	2.8	12.0	3.5	1.1	1.6	40.9	38.5	0.1	0.3	92.0	10.2
CTLA-4-Ig: L104E, A29Y (벨라타셉트)	10.7	10.5	2.7	2.4	2.0	24.5	19.6	0.6	1.4	99.0	11.0
112	3.5	12.0	3.8	1.3	1.6	41.3	36.7	0.2	0.4	109.0	12.1
285	4.4	9.8	3.2	1.2	1.7	32.7	29.3	0.9	1.4	114.0	12.7
113	3.0	13.2	4.1	1.2	1.8	43.2	39.8	0.1	0.2	115.0	12.8
365	3.6	11.3	3.9	1.0	2.0	39.1	34.6	0.8	1.3	118.0	13.1
WT ICOSL	12.7	16.7	5.8	4.9	4.7	36.2	29.2	0.2	0.4	127.0	14.1
113	3.5	12.3	3.9	1.1	1.8	39.2	37.5	0.4	0.6	127.0	14.1
366	10.9	16.0	7.2	4.9	5.4	40.6	33.0	0.1	0.2	135.0	15.0
321	10.6	16.7	6.0	4.3	5.0	41.3	37.3	0.2	0.3	146.0	16.2
mIgG ctl	15.5	15.6	5.9	5.2	4.6	31.7	26.0	0.4	1.7	146.0	16.2
PDL2	12.3	17.9	5.7	4.7	5.2	41.4	36.0	0.3	0.6	163.0	18.1
323	11.9	17.7	6.2	5.2	5.3	42.4	37.5	0.2	0.4	167.0	18.6
WT ICOSL	12.8	17.4	6.3	5.4	5.6	38.9	32.1	0.3	0.6	167.0	18.6
항-ICOSL	15.5	16.3	6.5	5.2	5.5	35.1	29.1	0.7	2.0	168.0	18.7
135	12.6	17.4	6.5	5.4	4.9	44.3	37.2	0.4	0.5	179.0	19.9
HuIgG	12.7	17.1	6.3	5.9	4.9	41.1	32.4	0.7	1.3	181.0	20.1
항-CD28	88.2	42.9	5.0	5.8	5.4	43.5	25.5	0.4	1.4	183.0	20.3
325	12.7	18.7	6.5	5.4	5.6	44.2	40.0	0.1	0.3	186.0	20.7
111	13.7	18.3	6.8	5.9	6.1	42.1	35.2	0.3	0.5	194.0	21.6

표 25. CD8+ T 세포의 증식 및 세포내 사이토카인 수준 평가

		% 사이토카인 +									
변이체 SEQ ID NO (ECD) 또는 단백질	증식	% IFNg+	%IL4+	% IL21+	% IL22+	%TNF+	%IL2+	%IL10+	% IL17A+	총 점수	평균 점수
308	4.2	8.4	1.6	2.2	47.2	7.6	8.0	0.2	0.1	67.0	7.4
300	3.8	8.5	2.0	2.2	47.2	8.1	9.1	0.1	0.0	69.0	7.7
317	3.9	8.8	2.0	1.7	45.6	8.4	9.0	0.1	0.1	64.0	7.1
291	3.8	7.0	1.4	1.8	46.6	5.9	5.9	1.1	1.1	78.0	8.7
283	4.3	8.4	1.9	1.7	50.2	7.1	6.6	1.1	1.1	98.0	10.9
364	4.1	9.0	1.8	1.8	46.4	8.2	8.5	0.7	0.8	87.0	9.7
390	4.1	7.9	1.8	1.8	49.8	7.3	7.2	1.0	1.2	93.0	10.3
367	3.5	9.0	1.7	2.0	47.3	8.6	10.4	0.2	0.2	78.0	8.7
CTLA-4-Ig: L104E, A29Y (벨라타셉트)	12.3	14.5	2.0	3.2	38.1	11.2	8.8	0.9	1.6	121.0	13.4
112	4.2	9.6	1.9	1.8	40.4	9.4	9.9	0.3	0.3	81.0	9.0

[0998]

285	5.4	9.5	2.0	2.7	44.2	7.8	8.4	1.2	1.3	112.0	12.4
113	3.7	9.5	1.9	1.3	44.4	9.4	10.5	0.1	0.1	62.0	6.9
365	4.1	9.6	2.3	1.8	46.8	9.0	9.3	0.9	1.0	122.0	13.6
ICOSL	17.2	22.3	4.9	6.4	46.4	22.0	15.7	0.4	0.7	181.0	20.1
113	4.2	9.5	2.0	2.1	45.6	8.9	10.7	0.5	0.5	110.0	12.2
366	14.5	19.4	5.6	4.8	48.4	19.2	13.8	0.1	0.2	142.0	15.8
321	13.4	18.9	4.3	5.0	46.3	18.4	15.4	0.3	0.6	138.0	15.3
mIgG ctl	20.2	25.0	4.4	4.1	35.5	24.6	15.8	0.7	1.8	174.0	19.3
PDL2	15.6	21.2	4.1	4.8	44.1	20.7	15.6	0.5	0.8	147.0	16.3
323	15.4	20.8	4.7	5.6	44.9	20.6	17.1	0.2	0.5	149.0	16.6
WT ICOSL	17.5	22.1	5.5	4.6	45.0	21.0	12.8	0.2	0.4	148.0	16.4
항-ICOSL	21.5	26.4	4.8	5.3	33.4	26.9	19.0	1.0	2.3	198.0	22.0
135	17.2	22.2	4.7	6.7	39.4	22.5	18.1	0.8	0.9	178.0	19.8
HuIgG	15.9	21.5	4.4	6.4	41.6	21.4	15.1	1.4	1.7	179.0	19.9
항-CD28	60.6	44.3	3.5	2.1	38.6	32.5	16.0	1.2	1.6	182.0	20.2
325	16.5	22.0	4.9	5.4	44.0	21.9	18.5	0.2	0.6	161.0	17.9
111	17.7	22.8	5.3	6.1	45.4	22.9	16.7	0.4	0.6	183.0	20.3

[0999]

[1000] **실시예 16**

[1001] **B-T 세포 공동 배양시 사이토카인 생산 평가**

[1002] [0668] B 세포 및 CD4+ T 세포들을 동일한 공여자로부터 정제하여 CSFE로 표지하고 각 웰에 대해 5 x 10^4 세포로 1:1 세포 비율로 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자 또는 벨라타셉트를 웰 당 40 nM의 최종 농도로 첨가하였다. 세포들은 자극되지 않거나 또는 100 ng/ml의 스타필로코커스 내독소 B (SEB), 1 μg/ml의 Pokeweed Mitogen (PWM) 또는 양자 모두와 200 μl/웰의 최종 부피로 37℃에서 인큐베이션되었다.

[1003] [0669] 세포들을 수확하고 다음의 B 및 T 세포 계통 마커(IgM, IgD, CD38, CD138, CD27, CD19, CD4, CD3)로 표면 염색하였다. 유세포 분석에 의해 증식을 평가하고 LEGENDplex 인간 Th 사이토카인 검출 키트 (Biolegend, USA)를 이용하여 배양 상등액을 IL-5, IL-13 또는 IL-21 사이토카인에 대해 분석하였다.

[1004] [0670] 도 6A에 도시된 바와 같이, 분열하는 B 세포의 수는 무단백질 대조군에 비해 변이체 ICOSL ECD Fc-융합체 분자 존재 하에 인큐베이션된 경우 B/T 세포 공동-배양체에서 감소하였다. 시험된 예시적인 변이체들에 대한 길항 효과 정도는 CTLA-4-Ig 벨라타셉트 (L104E, A29Y)와 유사하였다. 마찬가지로, 도 도 6B-6D에 도시된 바와 같이, 변이체 ICOSL ECD Fc-융합체 분자는 야생형 ICOSL 대조군을 함유하는 배양체 뿐만 아니라 무단백질 대조군에 비해 시험관내 일차 인간 B 세포/T 세포 공동배양시 사이토카인 생산을 억제하였다. 벨라타셉트에 비해, 시험된 예시적인 변이체 ICOSL ECD Fc-융합체 분자들은 어떤 경우 사이토카인 생산을 차단하는데 있어 더 효과적이었다.

[1005] **실시예 17**

[1006] 이식편-대-숙주 질환(GvHD) 모델에 있어서 생존 및 질병 활성 평가

[1007] [0671] 이식편-대-숙주-질환 (GvHD) 모델에 있어서 예시적인 ICOSL 변이체 ECD-Fc 단백질을 활성에 대해 평가하였다. 암컷 NSG 마우스 (그룹 당 n = 10 마리)를 조사하고 (100 rad)-1일에 10 mg의 감마 글로불린을 피하 투여하였다. 제0일에, 마우스에게 천만개의 인간 말초혈액 단핵 세포(PBMCs) 및 100㎍의 WT-ICOSL ECD Fc, 변이체 ICOSL ECD Fc 분자 N52H/I143T (SEQ ID NO: 135에 제시된 ECD), 변이체 ICOSL ECD Fc 분자 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 113에 제시된 ECD), 75㎍의 벨라타셉트 (CTLA-4-Ig L104E/A29Y; 미국특허출원공개 번호 US20160271218) 또는 대조군으로서 식염수를 복강 주사하였다. 제15일에, 내이식된(engrafted) 인간 CD45+ 세포들을 유세포분석에 의해 표현형 분류하였다. 제35일에 연구 종결 후, 생존 종결점 측정, 체중 손실 및 질병 활성을 평가하였다.

[1008] [0672] 도 7A는 식염수, WT ICOSL-ECD Fc, 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자, 또는 벨라타셉트로 처리된 GVHD 마우스들의 생존을 도시한다. 식염수 또는 WT ICSOL ECD-Fc가 투여된 마우스에 비해 변이체 ICOSL ECD- Fc N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 113에 제시된 ECD)가 투여된 마우스들에 있어서 생존과 관련하여 유의차가 관찰되었다 (p <0.0001, Mantel-Cox 및 Gehan-Breslow-Wilcoxon 검정에 의함). 도 7B는 연구 경과에 걸쳐, 식염수, WT ICOSL ECD- Fc, 변이체 ICOSL ECD- Fc 분자, 또는 벨라타셉트로 처리된 마우스들의 체중 손실 간에 마찬가지로 차이가 있음을 보여준다.

[1009] [0673] 연구기간 중 질병 활성 지수 (DAI)를 주 3회 구하고 마우스의 체중 손실, 자세(posture), 활성, 모질(hair coat) 외관 및 피부에 대해 점수를 매겨 평가하였다. 연구 경과 중 질병 등급을 도 7C에 나타내었다. ICOSL Fc 변이체 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 113에 제시된 ECD) 또는 벨라타셉트가 투여된 처리 그룹은 현저히 향상된 DAI 점수를 나타내었다. 연구 제14일 말초혈액 중 인간 T 세포의 백분율도 유세포 분석법으로 평가하였다. 측정치르 처리군에 의해 평균 내고 오차 막대는 평균의 표준오차(SEM)fmf 나타낸다. 도 7D는 혈액 중 살아있는 CD3+/CD4+ 또는 CD3+/CD8+ 세포를 나타낸다. N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 113에 제시된 ECD)를 갖는 변이체 ICOSL ECD Fc 또는 벨라타셉트가 투여된 처리 그룹들은 식염수 대조군에 비해 CD4+ T 세포 수준에 있어 현저한 차이를 나타냈다 (비평형 t-검정법에 의할 경우 각각 p = 0.008 및 0.006). 이 연구는 생체내 모델링 동안 GVHD 및 인간 일차 T 세포에 대한 변이체 ICOSL Fc 변이체 단백질의 치료 효과를 입증하는 것이다.

[1010] [0674] 변이체 ICOSL ECD-Fc N52H/N57Y/Q100R/C198R (SEQ ID NO: 365에 제시된 ECD), N52H/N57Y/Q100R/F172S를 포함하는 추가 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자에 대한 유사한 연구가 수행되었다. (SEQ ID NO: 291에 제시된 ECD) 및 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 288에 제시된 ECD). 상기에 나타낸 바와 같이 시험 관내 MLR 연구에서 활성이 감소된 N52H/Q100R (SEQ ID NO: 285에 제시된 ECD)도 시험 하였다. NSG 마우스 (n = 9/그룹)를 상기 한 바와 같이 처리 하였다. 이 연구에서, ICOSL-Fc 또는 벨라타셉트를 사용한 투여는 0 일부터 37 일까지 주 3 회 지속되었고 생존 마우스는 49 일에 종료되었다.

[1011] 상기에 나타낸 바와 같이 시험관내 MLR 연구에서 활성이 감소된, 변이체 ICOSL ECD- Fc N52H/N57Y/Q100R/C198R (SEQ ID NO: 365에 제시된 ECD), N52H/N57Y/Q100R/F172S(SEQ ID NO: 291에 제시된 ECD), 및 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 288에 제시된 ECD). N52H/Q100R (SEQ ID NO: 285에 제시된 ECD)을 비롯한, 부가적인 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자에 대해서도 유사한 연구를 수행하였다. NSG 마우스(n=9/그룹)을 전술한 바와 같이 처리하였다. 이 연구에서, ICOSL-Fc 또는 벨라타셉트를 사용한 투약은 0일부터 37일까지 주 3회 지속되었고 생존 마우스는 49 일에 종료시켰다. 그룹 간 생존 비율의 통계적 차이를 결정하기 위해, 데이터는 Mantel-Cox(로

그 순위) 테스트를 사용하여 분석하였다. 결과적인 생존 곡선이도 7E에 도시되어있다. 벨라타셉트 및 ICOSL-Fc 변이체 N52H/N57Y/Q100R/C198R(SEQ ID NO: 365에 제시된 ECD), N52H/N57Y/Q100R/F172S (SEQ ID NO: 291에 제시된 ECD), 및 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 288에 제시된 ECD)는 식염수 및 WT ICOSL-Fc와 비교하여 생존을 상당히 연장시켰다 (p <0.001). 평균 DAI 점수를 실험의 시간 경과에 대해 플롯팅하였으며, 최종 계획된 연구일 (49일) 이전에 종결된 그룹에 대한 마지막 관찰 (즉, 종결일에 수집된 평균 점수) 결과를 그래프에 나타내었다. 경시적인 데이터 (즉, DAI 점수)에 대한 그룹 간의 유의미한 차이는 '치료' 효과에 대한 2-way 반복 측정 분석을 사용하여 결정되었다. 결과적인 DAI 점수를 도 7F에 나타내었다. 벨라타셉트 및 ICOSL-Fc 변이체s N52H/N57Y/Q100R/C198R (SEQ ID NO: 365에 제시된 ECD), N52H/N57Y/Q100R/F172S (SEQ ID NO: 291에 제시된 ECD), 및 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 288에 제시된 ECD)는 식염수 및 WT ICOSL-Fc (p <0.001)와 비교하여 DAI 점수를 유의하게 감소시켰고 (p<0.001), 벨라타셉트와 N52H/N57Y/Q100R/C198R를 갖는 ICOSL-Fc 변이체 간의 이원분산분석(2-way ANOVA)에 의해 DIA 점수 (p = 0.035).

[1012] [0675] 일부 경우에서, 변이체 ICOSL-Fc의 활성은 벨라타셉트 처리에 비해 개선되었다. ICOSL-Fc 변이체의 투여는 벨라타셉트에 필적하거나 그보다 더 나은 수준에서, 향상된 생존 및 약화된 질병 발생에 의해 입증되는 바와 같이 GVHD의 영향으로부터 보호하였다. WT ICOSL-Fc 및 돌연변이 N52H/Q100R (SEQ ID NO: 285에 제시된 ECD)을 갖는 변이체 ICOSL-Fc는 이 모델에서만큼 효과적이지 않았으므로, 이 모델에서의 활성은 시험관내 활성과 상관관계가 있었다.

[1013] **실시예 18**

[1014] 적층된 분자에 의한 활성화 평가

[1015] [0676] 실질적으로 실시예8에 설명된 바와 같이, 위치화 도메인("L"이라 표시)으로서 NKp30 IgV 도메인 및 공동자극 도메인 ("C"로 표시됨)으로서 ICOSL IgV 도메인을 함유하는 적층된(staked) 변이체 IgV Fc 융합 단백질을 만들고 평가하였다. 구체적으로, 이 실험에서 시험된 작제물은 다음을 포함한다: (1) ICOSL 변이체 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 113에 제시된 ECD 및 SEQ ID NO:201에 제시된 IgV)의 IgV 도메인과 함께 컨센서스 NKp30 변이체 (SEQ ID NO:143)의 Ig로 구성된 NKp30을 함유하는 변이체 IgV Fc 융합 단백질 (vIgD C-L)을 갖는 적층된 작제물; (2) NKp30 야생형 도메인 Ig 도메인 (SEQ ID NO:214) 및 야생형 ICOSL (WT C-L) (SEQ ID NO:196)의 V 도메인을 갖는 적층된 작제물; (3) 야생형 ICOSL IgV 도메인 (WT C 도메인; SEQ ID NO:196)을 갖는 작제물, 및 (3) 야생형 NKp30 도메인 (WT L 도메인; SEQ ID NO: 214)을 갖는 작제물.

[1016] [0677] 세포 표면에서 B7-H6을 안정하게 발현하도록 CD32+ K562 세포를 조작하였다. 이어서 이들 세포들을 미토마이신으로 처리하고 10nM 항-CD3 및 적층 변이체 또는 대조군 도메인들의 존재 또는 부재 하에 100, 33, 11, 또는 3.7 nM로 pan-T 세포와 함께 플레이팅하였다. 세포들을 3일간 배양한 다음 배양 상등액을 수확하고 ELISA를 이용하여 인간 IFN-감마 수준을 측정하였다.

[1017] [0678] 도 8A에 도시된 바와 같이, 변이체 및 야생형 공동자극-국소화 도메인 적층체 양자 모두는 조작된K562 세포를 위치화하여 공동자극 시그널을 pan-T-세포에 전달할 수 있음으로 해서 IFN-감마 분비를 유도할 수 있었다. 변이체 IgV Fc 융합 단백질 (vIgD C-L)을 갖는 적층된 작제물은 시험된 모든 농도에서 증가된 기능 활성 결과를 나타낸 반면 개별적인 도메인 성분들은 다른 성분들과 상호 조합되지 않은 경우 아무런 효과를 나타내지 못하였다.

[1018] **실시예 19**

[1019] 생체내(*in vivo*) 지연형 과민반응의 평가

[1020] [0679] 마우스 지연형 과민성(DTH) 모델에서 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자를 생체내 항-염증 활성에 대해 평가하였다. 오브알부민(OVA)-감작 마우스에서 지연형 과민성 면역 반응을 유도하고 챌린지 후의 반응을 평가하였다. 시험된 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자들은 다음의 아미노산 치환을 갖는 변이체 ECD를 함유하였다: N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 113에 제시된 ECD), N52H/Q100R (SEQ ID NO: 285에 제시된 ECD), 또는 N52H/N57Y/Q100R/F172S (SEQ ID NO: 291에 제시된 ECD). 변이체들을 EU 넘버링에 의할 경우 돌연변이 C220S/L234A/L235E/G237A를 함유하는 Fc 백본 (Fc 중 어느 하나의 구체예에 있어서1) SEQ ID NO:477에 제시됨) 또는, EU 넘버링에 의할 경우 돌연변이 C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 함유하는 Fc 백본 (Fc 중 어느 하나의 구체예에 있어서2) SEQ ID NO:478에 제시됨) (이들은 G4S (GGGGS; SEQ ID NO: 636) 링커를 갖거나 갖지 않음)에 융합시켰다. 표 26에 시험된 작제물들을 나타내었다:

표 26: ICOSL ECD-Fc 융합 작제물

	ICOSL ECD (SEQ ID NO)	G4S 링커	Fc (SEQ ID NO)
N52H/N57Y/Q100P (G4S)-Fc #1	113	+	477
N52H/Q100R (G4S)-Fc #1	285	+	477
N52H/N57Y/Q100R/F172S (G4S)-Fc	291	+	478
N52H/N57Y/Q100R/F172S (G4S)-Fc	291	+	477
N52H/N57Y/Q100R/F172S-Fc	291	-	477

[1021]

[1022] [0680] 감작을 위해, 제0일에 8주령의 암컷 BALB/c 마우스들의 꼬리 기부에 Sigma Adjuvant (100 μL; 카탈로그 번호 S6322-1VL) 내에 유화된 OVA 100 μg을 피하주사하였다. 제1일과 제4일에, 마우스들에게 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 단백질, 75 μg의 CTLA-4 Fc (아바타셉트), 또는 음성 대조군으로서 PBS를 복강 주사하였다. 제7일에 OVA 챌린지 수행 2 내지 3시간 전에, 마우스들에게 대조군으로서 PBS, 75 μg의 CTLA-4 Fc (Orencia사의 아바타셉트), 또는 표시된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 복강 주사하였다. 아바타셉트 및 변이체 ICOSL-Fc 융합 분자들은 동 몰량으로 투여하였다.

[1023] [0681] OVA 챌린지를 위해, 왼쪽 귀의 귓바퀴에 10 μg OVA를 10 μL 부피의 PBS 중에 첨가하여 피내 주사로서 전달하고 치료적 처치 2-3 시간 후에 이소플루란 가스 마취시켰다. 귀의 기부 두께를 OVA 챌린지에 앞서 측정해 두었다.

[1024] [0682] 제8일에, 미투토요(Mitutoyo) 캘리퍼를 이용하여 이소플루란 마취 하에 귀 두께를 측정하고 OVA 챌린지 전후의 귀 두께 변화를 구하였다. 도 9에 도시된 바와 같이, 표시된 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자들로 처리된 마우스들은 PBS 대조군에 비해 훨씬 낮은 OVA-유도 귀 부종을 나타내었다 (< 0.0001 일원분산분석(1-way ANOVA)에 의함). 아바타셉트로 처리된 마우스들과 시험된 표시된 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자 또는 변이체 ICOSL 처리군들 간에는 귀 두께 사이에 유의차가 없었다. 이러한 결과는 변이체 ICOSL 분자가 생체내 변역반응을 감소시킬 수 있음을 입증한다.

[1025] **실시예 20**

[1026] **변이체 ICOSL IgSF 도메인-함유 분자들의 결합 및 활성의 생성 및 평가**

[1027] [0683] 부가적인 변이체 ICOSL IgSF (예컨대 ECD) 도메인-함유 분자들을 후술하는 바와 같이 생성하였다. 하기 각 표에서, 표는 SEQ ID NO:32에 제시된 각 레퍼런스 레퍼런스(예컨대, 비변형) ICOSL 세포외 도메인 (ECD) 서열 내 아미노산 위치에 대응하는 아미노산 위치 번호로서 표시된 변이체 ICOSL의 ECD 내의 아미노산 치환을 가리킨다. 일부 경우에서, 변이체 ICOSL ECD-Fc의 AAA 링커 서열의 제거는 "ΔAAA"로 표시된다. 컬럼 2는 변이체 ECD-Fc 융합 분자에 함유된 각 변이체 ECD 도메인에 대한 SEQ ID NO 식별자를 나타낸다.

[1028] **A. 부가적인 변이체들의 생성**

[1029] **1. 용해도 변이체(Solubility Variants)**

[1030] [0684] 다음 돌연변이 E16V, N30D, K42E, N52H, N52Y, N52S, N57Y, E90A, Q100R, Q100P, L102R, V110D, H115R, F120S, V122A, F138L, I143V, I143T, H152C, K156M, F172S, N194D, C198R, L203P, R221I, I224V를 함유하는 돌연변이 컬렉션으로부터, 돌연변이 H115R, F172S 및 C198R이, 단백질 용해도를 잠재적으로 증강시키거나 또는 단백질 발현을 증강시킬 수 있는 돌연변이로서 동정되었다 ('용해도 돌연변이'). 이들 3개의 돌연변이 (H115R, F172S 및 C198R)를 동일한 클론 세트에 위치 지향된 돌연변이에 의해 무작위 도입하여 이들 용해도 돌연변이 중 하나 이상을 함유하는 유도체 컬렉션을 생성하였다. 위치 지향된 돌연변이 반응은 단일 반응으로 풀링된(pooled) 모 클론과 반응된 풀링된 돌연변이 올리고를 이용하여 수행되었기 때문에, 클론들 중 일부는 다른 모 클론으로부터의 몇몇 돌연변이도 함유한다. 생성된 변이체들은 표 27에 요약된 바와 같이 다양한 조합으로 3 내지 10개의 상이한 아미노산 돌연변이를 함유하였다.

표 27A: 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO
야생형	32
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	435
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	436
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R	437
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R	438
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R	439
N52H/V122A/F172S/C198R	440
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D	441
N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R	442
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	443
N52H/N57Y/H115R	444
N52H/N57Y/Q100R/H115R	445
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V	446
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S	447
N52H/N57Y/Q100R/F172S	448
N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S	449
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S	450
N52Y/N57Y/Q100P/F172S	451
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	452
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R	453
N52S/E90A/H115R	454
N30D/K42E N52S/H115R	455
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I	456
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R	457
N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D	458
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R	459
N52S/H115R/F172S/C198R	460
N52H/N57Y/Q100P/C198R	461
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R	462
N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R	463
N52H/N57Y/Q100P/H115R	464
N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R	465
N52H/Q100R/C198R	466
N52H/Q100R/H115R/F172S	467
N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R	468
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R	469
N52H/N57Y/Q100R /F172S/C198R	470

[1031]

[1032] 2. 회귀 변이체(Back Variants)

[1034] [0685] 실시예 6에 설명된 선택 변이체들에서 동정된 N52H, N52Y, N57Y, Q100R, Q100P, F138L, C198R, L203P를 포함하는 특정한 예시적 돌연변이를, SEQ ID NO:32에 제시된 위치를 참조로 레퍼런스(예컨대, 야생형) ICOSL의 ECD 백본과 추가 조합시켜 부가적인 조합 변이체들을 생성하였다. 생성된 변이체들은 표 27B에 제시된 바와 같이 1 내지 3개의 상이한 아미노산 돌연변이를 다양한 조합으로 함유하였다.

표 27B: 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO
야생형	32
Q100R	427
F138L/L203P	428
N52Y/F138L/L203P	429
N57Y/Q100R/C198R	430
N57Y/F138L/L203P	431
N52H	110
N57Y	121
N57Y/Q100P	122
Q100R/F138L	432
L203P	433

[1035]

[1036] 3. 글리코실화 변이체(Glycosylation Variants)

[1037] [0686] N52H, N52Q, N84Q, N119Q, N155H, N155Q, N168Q, N207Q로부터 선택된 예시적인 글리코실화 돌연변이를, SEQ ID NO:32에 제시된 위치를 참조로 레퍼런스(예컨대, 야생형) ICOSL의 ECD 백본과 다양하게 순열화(permutation) 조합시켜 부가적인 조합 변이체들을 생성하였다. 생성된 변이체들은 표 27C에 제시된 바와 같이 1 내지 5개의 상이한 아미노산 돌연변이를 다양한 조합으로 함유하였다. "X" 표시된 돌연변이는 표시된 위치에서 N 또는 Q를 가리킨다.

표 27C (glyc): 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드	
돌연변이(들)	ECD SEQ ID NO
야생형	32
N84Q	387
N119Q	388
N168Q	389
N207Q	390
N52Q/N207X	391
N168X/N207X	392
N52Q/N168Q	393
N84Q/N207Q	394
N155Q/N207Q	395
N119Q/N168Q	396
N119Q/N207Q	397
N119Q/N155X	398
N52Q/N84Q	399
N52Q/N119Q	400
N84Q/N119Q	401
N52Q/N84Q/N168Q	402
N52Q/N84Q/N207Q	403
N84Q/N155Q/N168Q	404
N84Q/N168Q/N207Q	405
N84Q/N155H/N207Q	406
N155Q/N168Q/N207Q	407
N119Q N155Q/N168Q	408
N119Q/N168Q/N207Q	409
N84Q/N119Q/N207Q	410
N119Q/N155H/N207Q	411
N84Q/N119Q/N155Q	412
N52Q/N119Q/N155Q	413
N52H/N84Q/N119Q	414
N52H/N84Q/N168X/N207X	415
N52Q/N84Q/N155X/N168X	416
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q	417
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q	418
N84Q/N155Q/N168Q/N207Q	419
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	420
N52Q/N84Q/N119Q/N207Q	421
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q	422
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	423
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q	424

[1038]

[1039] **B. 세포-발현된 카운터 작제물에 대한 결합**

[1040] [0687] 부가적인 변이체들을 실시예 4에 설명된 바와 같이 Fc-융합 단백질로서 포맷하였다. 변이체 Fc-융합체 분자들을 결합 연구에서 평가하여 동족 결합 파트너에 대한 ICOSL 도메인 변이체 면역조절 단백질의 특이성 및 친화성을 평가하였다. 동족 결합 파트너, 인간 CD28, ICOS 및 CTLA4로 형질감염된 Expi293 세포들을 실시예 6에 설명된 바와 같이 결합 연구에 사용하였다. 각 형질감염체에 대해 MFI를 구하고 대응하는 비변형 (모) ECD-Fc와 비교하였다.

[1041] [0688] 예시적인 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자에 대한 결합 결과를 표 28A-C에 나타내었다. 표 28A-C에 나타나 있는 바와 같이, 특이적인 돌연변이들의 다양한 조합에 의해 생성된, ICOSL IgSF (예컨대 ECD) 도메인 변이체들은 적어도 하나, 일부 경우 복수개의 동족 카운터 구조 리간드에 대해 증가된 결합을 나타내었다.

[1042] **C. 공동고정 분석을 이용한 바이오활성 특징화**

[1043] [0689] 실시예 6에 설명된 바와 같이 생성된 변이체 Fc-융합체 분자의 공동자극 바이오활성을 항-CD3 공동고정 분석을 이용하여 평가하였다. 표 28A-C는 이 분석에서 대응하는 비변형 (야생형) ICOSL ECD-Fc에 대한 각 변이체 ECD-Fc에 의해 생산된 IFN-감마의 비율을 나타낸다. "X"로 표시된 돌연변이는 표시된 위치에서 SEQ ID NO: 32의 지시된 위치에 대응하는 Q 또는 야생형 잔기를 가리킨다. 나타난 바와 같이, 변이체 Fc-융합체 분자는 면역학적 활성을 증가시키는 증가된 활성을 나타냈다.

표 28A: 선택 돌연변이들을 함유하는 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이	SEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정
		ICOS MFI (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	436	118145 (1.33)	59651 (29.60)	178790 (41.12)	5059 (37.90)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	125341 (1.41)	51604 (25.60)	211000 (48.53)	8218 (61.57)
N52Y, N57Y, Q100P, F172S	451	121280 (1.37)	63663 (31.59)	174224 (40.07)	8123 (60.86)
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, F172S, C198R	453	107819 (1.22)	68883 (34.18)	170080 (39.12)	8936 (66.95)
N52S, H115R, F120S, I143V, C198R	459	116235 (1.31)	25582 (12.69)	22483 (5.17)	125 (0.93)
N52H, N57Y, Q100P, C198R	461	107164 (1.21)	56103 (27.84)	172319 (39.63)	1258 (9.43)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, F172S, C198R	462	120864 (1.36)	54586 (27.08)	176637 (40.63)	5507 (41.26)
N52H, N57Y, Q100P, F172S, C198R	463	117954 (1.33)	59376 (29.46)	151265 (34.79)	3884 (29.10)
N52H, N57Y, Q100P, H115R	464	126221 (1.42)	53321 (26.46)	178812 (41.13)	4154 (31.13)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, C198R	465	137004 (1.55)	55454 (27.51)	148417 (34.14)	5069 (37.98)
N52H, Q100R, C198R	466	111428 (1.26)	58608 (29.08)	116111 (26.71)	3729 (27.94)
N52H, Q100R, H115R, F172S	467	105532 (1.19)	58287 (28.92)	106295 (24.45)	5294 (39.67)
N52H, Q100R, H115X, F172S, C198R	468	106555 (1.20)	73397 (36.42)	171815 (39.52)	6961 (52.16)
N52H, Q100R, H115R, F172S, C198R	469	114223 (1.29)	66686 (33.09)	157154 (36.15)	7592 (56.88)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	470	99350 (1.12)	61292 (30.41)	182288 (41.93)	9167 (68.68)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	114057 (1.29)	52011 (25.81)	146471 (33.69)	6545 (49.04)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S	447	136143 (1.54)	66516 (33.00)	177376 (40.80)	8527 (63.89)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	132970 (1.50)	59633 (29.59)	133247 (30.65)	5999 (44.95)
Q100R	427	62064 (8.31)	16740 (8.31)	29654 (8.31)	35 (0.26)
Q100R ΔAAA	427	1594 (8.20)	16535 (8.20)	33457 (8.20)	87 (0.65)
F138L, L203P	428	53804 (0.75)	1510 (0.75)	2151 (0.75)	35 (0.26)
F138L, L203P ΔAAA	428	53044 (0.93)	1882 (0.93)	1623 (0.93)	35 (0.26)
N52Y, F138L, L203P	429	99761 (23.50)	47369 (23.50)	67300 (23.50)	1489 (11.16)

[1044]

표 28A: 선택 돌연변이들을 함유하는 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이	SEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정
		ICOS MFI (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)
N52Y, F138L, L203P ΔAAA	429	59576 (26.23)	52865 (26.23)	66553 (26.23)	997 (7.47)
N57Y, Q100R, C198R	430	58706 (28.65)	57739 (28.65)	99426 (28.65)	9962 (74.64)
N57Y, Q100R, C198R ΔAAA	430	98514 (28.63)	57694 (28.63)	131458 (28.63)	6763 (50.67)
N57Y, F138L, L203P	431	109472 (20.98)	42276 (20.98)	64477 (20.98)	4979 (37.30)
N57Y, F138L, L203P ΔAAA	431	97777 (22.29)	44924 (22.29)	64742 (22.29)	6507 (48.75)
N52H	110	91598 (28.91)	58264 (28.91)	103025 (28.91)	3393 (25.42)
N57Y	121	109031 (21.71)	43754 (21.71)	50683 (21.71)	4881 (36.57)
N57Y, Q100P	122	72480 (29.85)	60161 (29.85)	109522 (29.85)	2797 (20.95)
Q100R, F138L	432	65974 (2.23)	4485 (2.23)	8136 (2.23)	685 (5.13)
L203P	433	61554 (0.76)	1533 (0.76)	2031 (0.76)	2434 (18.24)
야생형 ICOSL ECD	32	88625 (1.00)	2015 (1.00)	4348 (1.00)	133 (1.00)

표 28B: 선택 돌연변이들을 함유하는 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이	SEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정
		ICOS MFI (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)
N52H, N57Y, Q100R, H115R	445	165027 (1.97)	51666 (9.89)	287581 (60.27)	5858 (20.36)
N52H, N57Y, Q100R, F172S	448	184449 (2.20)	51394 (9.84)	182109 (38.16)	3449 (11.99)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, I224V	446	165120 (1.97)	46636 (8.93)	274026 (57.43)	2053 (7.13)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S	447	164750 (1.97)	40046 (7.67)	259351 (54.35)	3722 (12.93)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, C198R	435	186017 (2.22)	39073 (7.48)	200505 (42.02)	3909 (13.58)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	436	181118 (2.16)	38233 (7.32)	210709 (44.16)	1199 (4.17)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	155392 (1.85)	28828 (5.52)	169736 (35.57)	3449 (11.99)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, I143V, F172S, C198R	438	139977 (1.67)	31459 (6.02)	179089 (37.53)	1620 (5.63)
N52H, N57Y, Q100R, L102R H115R, F172S, C198R	439	146799 (1.75)	29636 (5.68)	200000 (41.91)	2712 (9.43)

[1045]

표 28B: 선택 돌연변이들을 함유하는 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이	SEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정
		ICOS MFI (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)
N52H, N57Y, Q100R, H115R F172S, N194D	441	150863 (1.80)	31304 (5.99)	167783 (35.16)	15607 (54.24)
N52H, N57Y, H115R, F172S, C198R	442	126909 (1.51)	35803 (6.86)	152858 (32.03)	5374 (18.67)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, C198R	443	131730 (1.57)	37595 (7.20)	139041 (29.14)	9306 (32.34)
N52H, N57Y, H115R	444	162632 (1.94)	49847 (9.55)	266878 (55.93)	2918 (10.14)
N52H, Q100R, H115R, I143T F172S	449	132873 (1.59)	52058 (9.97)	186366 (39.06)	3086 (10.72)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, F172S	450	148160 (1.77)	46851 (8.97)	246636 (51.69)	4987 (17.33)
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, C198R	452	154036 (1.84)	48674 (9.32)	212905 (44.62)	5095 (17.71)
N52S, E90A, H115R	454	142963 (1.71)	3597 (0.69)	3772 (0.79)	2241 (7.79)
N30D, K42E, N52S, H115R, C198R R221I	456	124095 (1.48)	8066 (1.54)	7751 (1.62)	417 (1.45)
N30D, K42E, N52S, H115R, C198R	457	161734 (1.93)	2791 (0.53)	2919 (0.61)	841 (2.92)
N30D, K42E, N52S, H115R, F172S, N194D	458	117880 (1.41)	4395 (0.84)	4941 (1.04)	2904 (10.09)
N30D, K42E, N52S, H115R,	455	114107 (1.36)	2935 (0.56)	2748 (0.58)	549 (1.91)
N52S, E90A, H115R,	454	120450 (1.44)	12768 (2.45)	23282 (4.88)	2890 (10.04)
N30D, K42E, N52S, H115R	455	115273 (1.38)	11964 (2.29)	22779 (4.77)	2241 (7.79)
N52S, H115R, F172S, C198R	460	95537 (1.14)	7614 (1.46)	21701 (4.55)	1458 (5.07)
야생형	32	83813 (1.00)	5222 (1.00)	4772 (1.00)	288 (1.00)

표 28C: 글리코실화 돌연변이들을 함유하는 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이(들)	SSEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정
		ICOS MFI (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)
N84Q	387	34426 (0.94)	1755 (1.16)	5757 (1.51)	100 (2.03)
N119Q	388	30806 (0.84)	4102 (2.70)	19836 (5.21)	81 (1.66)
N168Q	389	27041 (0.74)	1410 (0.93)	18641 (4.90)	67 (1.36)
N207Q	390	36516 (1.00)	11923 (7.86)	25701 (6.76)	206 (4.20)

[1046]

표 28C: 글리코실화 돌연변이들을 함유하는 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이(들)	SSEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정
		ICOS MFI (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)
N52Q, N207X	391	30216 (0.83)	12086 (7.97)	27952 (7.35)	77 (1.56)
N168X, N207X	392	37191 (1.02)	5787 (3.81)	12280 (3.23)	104 (2.12)
N52Q, N168Q	393	32576 (0.89)	12638 (8.33)	27167 (7.14)	101 (2.06)
N84Q, N207Q	394	37176 (1.02)	5292 (3.49)	3153 (0.83)	31 (0.63)
N155Q, N207Q	395	34884 (0.95)	1489 (0.98)	987 (0.26)	73 (1.48)
N119Q, N168Q	396	29099 (0.80)	2534 (1.67)	11289 (2.97)	51 (1.05)
N119Q, N207Q	397	32603 (0.89)	1861 (1.23)	6795 (1.79)	153 (3.12)
N119Q N155X	398	38516 (1.05)	15318 (10.10)	27498 (7.23)	173 (3.52)
N52Q, N84Q	399	33988 (0.93)	1675 (1.10)	3525 (0.93)	39 (0.80)
N52Q, N119Q	400	35729 (0.98)	11040 (7.28)	26139 (6.87)	51 (1.03)
N84Q, N119Q	401	34777 (0.95)	1493 (0.98)	2877 (0.76)	39 (0.80)
N52Q, N84Q, N168Q	402	27021 (0.74)	1584 (1.04)	958 (0.25)	38 (0.78)
N52Q, N84Q, N207Q	403	39942 (1.09)	13396 (8.83)	26360 (6.93)	37 (0.76)
N84Q, N155Q, N168Q	404	27812 (0.76)	357 (0.24)	466 (0.12)	30 (0.61)
N84Q, N168Q, N207Q	405	30659 (0.84)	737 (0.49)	861 (0.23)	25 (0.52)
N84Q, N155H, N207Q	406	13557 (0.37)	685 (0.45)	607 (0.16)	29 (0.59)
N155Q, N168Q, N207Q	407	13999 (0.38)	277 (0.18)	317 (0.08)	40 (0.82)
N119Q, N155Q, N168Q	408	36896 (1.01)	4094 (2.70)	2179 (0.57)	50 (1.02)
N119Q, N168Q, N207Q	409	29543 (0.81)	921 (0.61)	3744 (0.98)	72 (1.47)
N84Q, N119Q, N207Q	410	21357 (0.58)	569 (0.38)	640 (0.17)	59 (1.20)
N119Q, N155H, N207Q	411	37310 (1.02)	614 (0.40)	931 (0.24)	86 (1.75)
N84Q, N119Q, N155Q	412	2675 (0.07)	262 (0.17)	291 (0.08)	34 (0.70)
N52Q, N119Q, N155Q	413	27853 (0.76)	552 (0.36)	772 (0.20)	42 (0.87)
N52H, N84Q, N119Q	414	40700 (1.11)	4580 (3.02)	4601 (1.21)	39 (0.80)
N52H, N84Q, N168X, N207X	415	8796	587	481	32 (0.66)

[1047]

표 28C: 글리코실화 돌연변이들을 함유하는 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이(들)	SSEQ ID NO (ECD)	결합			항-CD3 와 공동고정
		ICOS MFI (모 비율)	CD28 MFI (모 비율)	CTLA-4 MFI (모 비율)	IFN-감마 pg/mL (모 비율)
		(0.24)	(0.39)	(0.13)	
N52Q, N84Q, N155X, N168X	416	43521 (1.19)	6605 (4.35)	4811 (1.26)	32 (0.66)
N52Q, N84Q, N119Q, N168Q	417	39342 (1.07)	4519 (2.98)	3300 (0.87)	37 (0.76)
N52Q, N84Q, N119Q, N207Q	421	7011 (0.19)	602 (0.40)	433 (0.11)	37 (0.75)
야생형 ICOSL ECD	32	36602 (1.00)	1517 (1.00)	3804 (1.00)	49 (1.00)

[1048]

[1049] **실시예 21**

[1050] HER2-표적화 항체와의 융합 분자의 생성 및 평가

[1051] [0690] 이 실시예는 종양 표적화 물질과 컨쥬게이트되어 컨쥬게이트 ("vIgD 컨쥬게이트")를 형성하는 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자들의 생성 및 평가에 관하여 설명한다.

[1052] [0691] ICOSL vIgD (N52H/N57Y/Q100P; SEQ ID NO:201에 제시됨)의 V-도메인 만을, GGGSGGGS 링커에 의한 개재와 함께, HER2 표적화 항체의 경쇄 (도 10A) 및 중쇄 (도 10B)의 아미노 및 카르복실 말단에 융합시시켰다.

vIgD 컨쥬게이트의 예시적인 배열을 도 10C에 나타내었다.

[1053] [0692] HER2 결합을 평가하기 위해, HER2 DNA 또는 모크 Expi293 형질감염체를, 100pM 내지 100nM의 농도로 변이체 ICOSL 컨쥬게이트 (vIgD N52H/N57Y/Q100P 컨쥬게이트)를 함유하는 HER2 표적화 항체의 적정된 양으로 염색하였다. 야생형 ICOSL ECD-Fc 융합체, 야생형 PD-L2 IgV-Fc 융합체를 비롯한 야생형 단백질, 및 N52H/N57Y/Q100P에 돌연변이를 갖는 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 분자도 시험하였다. 평균 형광강도(MFI) 또는 양성세포 백분율을 실시예 6에 설명된 바와 같이 각 형질전환체에 대해 구하였다. 도 11A-11B에 도시된 바와 같이 생성된 모든 IgSF 컨쥬게이트들은 Expi293 세포에서 관찰된 HER2 발현의 내생 수준(endogenous level)에 비해 HER2에 대한 결합을 유지하였다. 마찬가지로, vIgD 컨쥬게이트들은 CD28, CTLA-4, 및 ICOS를 비롯한 ICOSLdm1 동종 결합 파트너들에 대해서도 결합을 나타냈다.

[1054] [0693] 시험관내 분석에서 인간 일차 T 세포의 단백질 바이오활성 및 증식도 실시예 6에서 설명된 바와 같이 특징화하였다. 10nM 항-CD3 존재 하에 vIgD 컨쥬게이트들을 30-0.1nM으로 96-웰 플레이트에 밤새 결합시켰다. 플레이트를 세척하고 100,000 CFSE-표지된 pan T 세포를 플레이트에 첨가하고 72 시간 인큐베이션하였다. 상등액 중의 IFN 감마 수준을 ELISA로 분석하였다. 도 12에 도시된 바와 같이, 표시된 배열의 vIgD 컨쥬게이트들은 모 야생형 ICOSL ECD-Fc 융합 분자 컨쥬게이트에 비해 더 큰 IFN 감마 분비 및 증식을 나타내었다.

[1055] **실시예 22**

[1056] 일차 인간 T 세포들의 나노스트링 전사 시그니처

[1057] [0694] 조직 배양 플레이트를 40 nM의 Fc-대조군 단백질, 야생형 ICOSL-Fc, 야생형 CD80-Fc, 이들 두 가지 모두의 단백질, 또는 표시된 돌연변이를 갖는 변이체 ICOSL Fc-융합 단백질과 함께 10 nM 항-CD3으로 코팅하였다. 이어서 정제된 인간 T 세포를 상기 단백질 코팅된 플레이트 상에 플레이팅하고 37℃에서 인큐베이션하였다. 전술한 각 처리군으로부터의 배양체들을 제24, 48 및 72시간에 수확하고 각 세포 샘플로부터 총 RNA를 준비하였다. RNA를 Nanostring에 전달하고 Cancer Immune 칩을 이용하여 각 샘플 내 유전자 전사체를 정량하였다. 다양한 시점에서 처리군들 간의 전사 수준을 비교하는 것을 가능케 해주는 Nanostring의 독자적인 소프트웨어를 이용하여 전사 값들을 정규화하였다. 도 18 및 도 19에 도시된 바와 같이, 시험된 변이체 ICOSL ECD-Fc 폴리펩타이드들은 야생형 CD80 ECD-Fc, 야생형 ICOSL ECD-Fc, 또는 이들 두 가지의 조합에 비해 변경된 염증 활성을 나타낸다.

[1058] **실시예 23**

[1059] HER2-표적화 항체와의 융합 분자의 생성 및 평가

[1060] [0695] VmAbs 및 HER2 발현 표적 세포와 공동-배양된 인간 T 세포의 증식 역시도 특징화하였다. CFSE-표지된 pan T-세포들을 VmAbs 또는 대조군 단백질 존재 하에 세포 표면 항-CD3 단일 사슬 Fv (OKT3) 및 HER2를 나타내는 K562-유도된 인공 표적 세포로 72 시간 동안 자극하였다. $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 염색된 T-세포에 대해 CFSE-희석의 유세포 조합 분석에 의해 증식을 측정하였다. Vmabs는 표적 세포 수 또는 사용된 VmAb의 농도를 변화시키면서 분석하였다. 첫 번째 분석에서 K562 표적 세포는 2500에서 78 세포/웰로 적정되었으며 40 내지 1280 : 1의 이펙터:표적(E:T) 범위로 100,000 개의 T 세포에 추가되었다. VmAbs, 모 IgSF 도메인, 또는 WT ICOSL을 1000pM으로 첨가하였다. 두 번째 분석에서는, K562 표적 세포를 160:1의 이펙터:표적 비율로, 100,000 개의 T-세포에 625 세포/웰로 첨가하였다. VmAbs 또는 대조군 단백질을 적정하고 3000 내지 37pM으로 첨가하였다. 도20A 및 20B에 도시된 바와 같이, 두 가지 분석 배열 모두 vIgD-컨쥬게이트를 함유하는 VmAbs가 모 항체, 모 IgSF 도메인 또는 WT ICOSL과 비교하여 더 우수한 증식을 제공한다는 것을 입증한다. 이에 더해 vIgD-컨쥬게이트는 낮은 E:T 비율(1280:1) 또는 낮은 단백질 농도 (37pM)에서 증식을 매개한다.

[1061] **실시예 24**

[1062] **막관통 면역조절 단백질 및 T 세포 수용체를 발현하는 조작된 세포의 생성 및 평가**

[1063] [0696] 이 실시예는 인간 T 세포에서 예시적인 재조합 E6-특이적 T 세포 수용체(TCR)를 갖는 다양한 변이체 ICOSL IgSF 도메인-함유 막관통 면역조절 단백질 (TIP)의 발현 및 T 세포 증식의 평가에 관해 설명한다.

[1064] [0697] 인간 HLA-A2+ T 세포를 제0일에 항-CD3/항-CD28 활성화 비드 (ThermoFisher Scientific, USA)로 활성화시키고 제1일에, 변이체 ICOSL IgSF 도메인을 함유하는 다양한 막관통 면역조절 단백질 (TIPs) 및 HPV E6 (WO 2015/009606에 설명됨)에 특이적인 TCR로 형질도입시켰다. 예시적인 ICOSL-TIP는 SEQ ID NO: 32에 제시된

ICOSL 세포외 도메인 중의 위치를 참조로 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R 또는 N52H/N57Y/Q100R에 대응하는 아미노산 돌연변이를 함유하는 친화성-변형된 IgSF 도메인을 가졌다. ICOSL TIP는 또한 SEQ ID NO: 5의 잔기 257-302에 대응하는 막관통 및 세포질 도메인도 포함하였다. 비교를 위해, T 세포들도 HPV E6 TCR 및 WT CD80-TIP (SEQ ID NO: 1의 아미노산 35-288로서 제시되고 SEQ ID NO:251에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩됨) 또는 WT ICOSL-TIP (SEQ ID NO:5의 아미노산 19-302로서 제시되고 SEQ ID NO:252에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩됨)로 공동-형질도입시켰다. 형질도입을 위해, 세포들을 TIP 및 TCRα 및 TCRβ 사슬 서열 및 TIP를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 삽입된 바이러스 벡터 작제물을 이용하여 형질도입하였는데, 여기서 TIP 및 TCRα 및 TCRβ 사슬 서열들은, 조작된 세포에서의 TCRα 및 TCRβ 사슬 함유 TCR 및 TIP의 공동-발현을 위해, P2A 리보좀 스킵 서열 (SEQ ID NO: 863)을 인코딩하는 서열에 의해, 상호 분리되어 있다. 구체적으로, 핵산 작제물은 다음 구조를 갖는다: ICOSL-P2A1-TCRβ-P2A2-TCRα, 여기서 뉴클레오타이드 서열 P2A1 및 P2A2 각각은 SEQ ID NO: 863에 제시된 P2A를 인코딩하지만 서열들간의 재조합을 피하기 위해 뉴클레오타이드 서열은 다르다.

[1065] [0698] 대조군으로서, T 세포를 모크(mock) 형질도입하거나 또는 예시적인 E6 TCR로만 형질도입시켰다.

[1066] [0699] T 세포 활성화 비드를 제3일에 제거하고 사이토카인 IL-2, IL-7, 및 IL-15를 배양물에 첨가하였다. 형질도입 후 제6일에, TIP 및 TCR의 세포 표면 발현을 유세포 분석법으로 분석하되, TCR 및 TIP의 경우 조작된 세포의 35-65%는 이중 양성이었다. TCR-발현 세포들을 HPV E6 펩타이드 존재 하에 팽창시켜 제14일에 평가시, >90%가 TCR/TIP에 대해 이중 양성적인 집단을 얻었다. 제14일에, 조작된 세포들을 HPV-감염 세포, 편평 세포 암종 세포주 UPCI:SCC152 (ATCC® CRL-3240™; HPV+, HLA-A2+), 표피 암종 CaSki 세포 (ATCC® No. CRL-1550™; HPV+, HLA-A2+), 또는 편평 세포 암종 SiHa 세포 (ATCC® HTB-35™; HPV+, HLA-A2-)와 함께 인큐베이션하였다. 표적 세포와의 공동-배양 개시로부터 제3일에 조작된 세포의 증식을 평가하였다. 도 21에 나타난 바와 같이, 2가지 HPV+ 세포주에서는 E6 TCR에 의해 조작된 T 세포의 증식이 증가하였으나, HPV- SiHa 세포주에서는 유의하게 증가하지 않았다. 변이체 ICOSL TIPS를 공동-발현시킨 조작된 세포들은 HLA-A2+HPV+ 표적 SCC152 및 Caski 세포주와 반응하여 증가된 증식을 나타냈다.

[1067] **실시예 25**

[1068] **Fc-융합 면역조절 단백질의 생성 및 평가**

[1069] [0700] 다양한 링커와 Fc 분자를 사용한 것을 제외하고, 실제로 실시예 4에 설명된 바와 같이, 변이체 ICOSL IgSF (예컨대 ECD) 도메인-함유 분자를 Fc-융합 단백질로서 포맷하였다. 적어도 하나의 친화성-변형된 도메인을 갖는 ICOSL의 ECD를 함유하는 Fc 융합 단백질(예컨대 변이체 ICOSL ECD-Fc)인 면역조절 단백질을 생성하기 위해, 다음과 같이 설계된 단백질을 인코딩하는 인코딩 핵산 분자를 생성하였다: 변이체(돌연변이체) 불활성 인간 IgG1 Fc에 직접 또는 링커를 통해 간접적으로 연결된 ECD. 구체적으로, 생성된 면역조절 단백질은 링커를 함유하지 않았거나(없음) 또는 AAA 또는 G4S(SEQ ID NO: 636) 링커를 함유하지 않았다. 불활성 인간 IgG1 Fc는 다음과 같이 EU 넘버링에 의한 돌연변이를 함유하였다: C220S/R292C/N297G/V302C (SEQ ID NO: 476), C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (SEQ ID NO: 478), C220S/L234A/L235E/G237A (SEQ ID NO: 477) 또는 이의 동종 이형. 생성된 단백질이 시스테인과 공유 결합을 형성할 수 있는 항체 경쇄를 포함하지 않기 때문에 대체 C220S가 포함되었다. 재조합 변이체 Fc 융합 단백질을 293 세포에서 제조하고 실질적으로 실시예 5에 기재된 바와 같이 단백질 A로 정제하였다.

[1070] [0701] 변이체 ICOSL Fc-융합 면역조절 단백질을, 결합 연구에서 동족 결합 파트너에 대한 결합을 평가하기 위해 평가하였다. 동족 결합 파트너, 인간 CD28, ICOS 및 CTLA4로 형질감염된 Expi293 세포를 실시예 6에 기재된 바와 같이 결합 연구에서 표적 세포로 사용하였다. 각각의 결합 파트너를 발현하는 표적 세포에 대한 변이체 ICOSL Fc 융합 면역조절 단백질의 결합의 MFI를 결정하고, 이를 동일한 표적 세포에 대한 대응하는 비변형(야생형) ICOSL ECD-Fc의 결합과 비교하였다. 변이체 ICOSL Fc-융합 면역조절 단백질에 의한 T 세포 활성의 조절도 실제로 실시예 6에 설명된 바와 같이 혼합 림프구 반응 (MLR)에 의해 측정하였다.

[1071] [0702] 다양한 링커 및 Fc 영역을 함유하는 예시적인 변이체 ICOSL ECD-Fc 융합 면역조절 단백질의 결합 결과를 표 29에 나타내었다. 이 표는 SEQ ID NO:32에 제시된 각각의 레퍼런스 (예컨대, 비변형) ICOSL 세포외 도메인 (ECD) 서열에서의 아미노산 위치에 대응하는 아미노산 위치 넘버에 의해 변이체 ICOSL의 ECD에서의 아미노산 치환을 나타낸다. 컬럼 1은 또한 변이체 ICOSL Fc 융합체에 함유된 각각의 변이체 ECD 도메인에 대한 SEQ ID NO 식별자를 제시한다. 컬럼 2는 Fc 융합 단백질에 사용된 링커 및 링커에 대한 SEQ ID NO 식별자를 나타낸다. 칼럼 3은 변이체 ICOSL Fc 융합 단백질에 함유된 Fc에 대한 EU 넘버링에 의한 Fc 내의 돌연변이 및 Fc에 대한 SEQ

ID NO 식별자를 나타낸다.

[1072] [0703] 표 29에 나타낸 바와 같이, 시험된 변이체 ICOSL Fc 융합 단백질 중에서 동족 결합 파트너에 대한 결합에 대해 유사한 결과가 관찰되었다. 이들 결과는 상이한 Fc 분자 또는 상이한 링커와의 Fc 융합의 포맷이 그들의 동족 결합 파트너에 대한 ICOSL IgSF 도메인 변이체의 결합에 영향을 미치지 않았다는 것을 나타낸다. 또한, 모든 Fc 융합 포맷은, MLR 반응에서 용액 중에 2가 Fc 분자로서 제공될 경우, 아미노산 치환을 함유하지 않는 레퍼런스 (예컨대 비변형 또는 야생형) ECD-Fc 분자에 비해, T 세포 활성화를 감소시키는 길항 활성을 나타내었다. 일부 경우에서, IFN- 감마 분비를 유도하기 위해 공동자극 리간드 동족 결합 파트너와 그들의 리간드와의 상호작용의 완전한 차단과 일치하는 검출 가능한 IFN- 감마는 상등액에서 측정되지 않았다.

표 29: 변이체 ICOSL ECD-Fc 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

ICOSL 돌연변이 (들) (SEQ ID NO)	링커 (SEQ ID NO)	Fc 돌연변이 (SEQ ID NO)	결합			MLR
			CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-감마
			MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	pg/mL (ΔWT)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	AAA	C220S/R292C/N297G/V302C (476)	67870 (13.0)	213333 (22.7)	120042 (1.5)	3 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	AAA	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	57272 (10.9)	192595 (20.5)	103983 (1.3)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	AAA	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	65506 (12.5)	193704 (20.6)	105432 (1.3)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	G4S (636)	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)				
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	G4S (636)	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	67596 (12.9)	212875 (22.7)	106576 (1.4)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	none	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	-	-	-	-
N52H/N57Y/Q100R/F172S (291)	none	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	59987 (11.5)	210061 (22.4)	106405 (1.4)	0 (0.00)
N52H/Q100R (285)	AAA	C220S/R292C/N297G/V302C (476)	57419 (11.0)	190012 (20.2)	86522 (1.1)	30 (0.26)
N52H/Q100R (285)	AAA	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)				
N52H/Q100R (285)	AAA	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	58772 (11.2)	211494 (22.5)	88969 (1.1)	25 (0.22)
N52H/Q100R (285)	G4S (636)	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	62331 (11.9)	207285 (22.1)	110512 (1.4)	31 (0.28)
N52H/Q100R (285)	G4S (636)	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	70142 (13.4)	187699 (20.0)	125505 (1.6)	49 (0.44)
N52H/Q100R (285)	none	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	58726 (11.2)	206110 (21.9)	110721 (1.4)	54 (0.48)
N52H/Q100R (285)	none	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	62746 (12.0)	198281 (21.1)	96948 (1.2)	16 (0.14)
N52H/N57Y/Q100P (113)	AAA	C220S/R292C/N297G/V302C (476)	79792 (15.3)	193633 (20.6)	91384 (1.2)	1 (0.01)
N52H/N57Y/Q100P (113)	AAA	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	69603 (13.3)	314593 (33.5)	103387 (1.3)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100P (113)	AAA	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	68729 (13.1)	171223 (18.2)	97068 (1.2)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100P (113)	G4S (636)	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	67753 (13.0)	188192 (20.0)	93424 (1.2)	1 (0.01)
N52H/N57Y/Q100P (113)	G4S (636)	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	69887 (13.4)	160705 (17.1)	104124 (1.3)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100P (113)	None	C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K (478)	68979 (13.2)	184726 (19.7)	98512 (1.3)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100P (113)	none	C220S/L234A/L235E/G237A (477)	67863 (13.0)	154563 (16.5)	97714 (1.2)	0 (0.00)
WT (32)	AAA	C220S/R292C/N297G/V302C (476)	5232 (1.0)	9394 (1.0)	78795 (1.0)	113 (1.00)

[1073]

[1074] **실시예 26**

[1075] **CHO 세포에서 변이체 ICOSL 분자의 발현**

[1076] [0704] 실시예 5에 기재된 Expi293 세포에서 변이체 ICOSL Fc 융합 단백질을 발현시키는 것에 대한 대안으로서, 현탁 차이니즈 햄스터 난소 세포(ExpiCHO-S) 세포를 사용하여 다양한 ICOSL 분자를 제조하였다. SEQ ID NO: 477에 제시된, EU 넘버링에 의한 돌연변이 C220S/L234A/L235E/G237A를 함유하거나 또는 GSGGGGS 링커 (SEQ ID NO: 635)와 함께 SEQ ID NO: 637에 제시된 그의 동종이형(allotype)을 함유하는 불활성 Fc에 연결된 변이체(돌연변이) ECD N52H/N57Y/Q100R/F172S (SEQ ID NO:291)를 함유하는 예시적인 변이체 ICOSL IgSF (예컨대 ECD) Fc-융합 단백질을 인코딩하는 DNA 작제물을 이용하여 세포를 형질감염시켰다.

[1077] [0705] ExpiCHO-S 세포, 및 ExpiCHO™ Expression System을 이용한 형질감염을 위한 시약들을 ThermoFisher Scientific (Cat #A29133)로부터 구입하였다. 세포들을 해동하고 제조사의 권장 프로토콜에 따라 팽창시켰다. 적어도 2 계대 후에, 세포들을 형질감염 24 시간 전에 분할시켜 고밀도로 팽창시켰다. 이어서 세포들을 형질감

염을 위한 세포 수로 희석하였다. DNA 복합체를 ExpiFectamine™ CHO 시약을 이용하여 형성시켜 이를 세포에 첨가하였다. DNA 복합체 첨가 1일 후 ExpiCHO™ 피드(feed) 및 ExpiFectamine™ CHO Enhancer를 배양물에 첨가한 다음, 32℃ 인큐베이터에 넣었다. 세포 생존능과 세포 질량을 모니터링하고 생존능이 80% 미만으로 하락하면 배양체를 수확하였다. 이어서 배양체를 저속으로 원심분리하여 세포 펠렛을 제거하고, 맑은 상등액을 0.2 um 멸균 여과하였다. 단백질을 실시예 5에 설명된 바와 같이 정제하였다.

[1078] **A. 단백질 분석**

[1079] [0706] 정제된 변이체 ICOSL Fc 융합 단백질을 SDS-PAGE를 이용하여 단백질 염색으로 분석하였다. 293 세포가 아닌 CHO 세포로부터 생성된 세포에서 다중 밴드가 관찰되었는데, 이는 CHO 세포에서 발현될 때 ICOSL의 단백질 분해 클리핑이 발생한다는 관찰과 일치한다. 표 30A는 SDS-PAGE에 의해 관찰된 아미노산 서열 및 잠재적 탄수화물에 기초하여 계산된 온전한, 단일-클리핑된 및 이중-클리핑된 단백질의 분자량을 나타낸다. 저분자량 (단일 및 이중 클리핑)을 갖는 환원/비환원 클리핑된 종 양자 모두의 존재가 가리키는 바와 같이, ExpiCHO-S 유래 세포에서 발현된 ICOSL Fc- 융합 단백질의 단백질 분해가 관찰되었다. 관찰된 밴드의 크기 및 질량 스펙트럼 분석에 기초할 때, 이들 결과는 서열 LQQN/LT ("/"는 잠재적 절단 부위를 나타냄)에 상응하는 ICOSL ECD의 잠재적 절단 부위와 일치하며, 이에 따라, Fc 융합 단백질의 한 사슬 또는 두 사슬 모두의 서열에서 Fc 영역의 제거 및 ECD의 스토킹 영역 이전의 절단이 결과된다. 관찰된 프로테아제 절단은 CHO 세포에서 생산될 때 이종 단백질 생성물을 초래할 수 있다. 또한, 막관통 면역조절 단백질로서 발현된 포맷의 경우, 특정 세포에서 발생하는 프로테아제 절단은 세포로부터 가용성 단백질의 방출을 초래하여 조작된 세포에서 변이체 단백질의 세포 표면-발현 형태를 감소시킬 수 있다.

표 30A: 단백질분해를 분석하기 위해 SDS-PAGE를 이용한 단백질 A 컬럼 크로마토그래피로부터의 포획 및 용리 후 담지된 환원/비-환원 종들

	계산된 MW		관찰된(겉보기) MW[1]	
	비환원	환원	비환원	환원
무손상(Intact)	105.6 kD aa ~29 kD carb 135 kD total	52.8 kD aa ~14.5 kD carb 67.3 kD total	150 kD	80 kD
단일 클립	78.8 kD aa ~16.5 kD carb 95.3 kD total	52.8 kD aa ~14.5 kD carb 67.3 kD total 26 kD aa ~2 kd carb 28 kD total	100 kD	80 kD 37 kD
이중 클립	52.1 kD aa ~4 kD carb 56.1 kdD total	26 kD aa ~2 kd carb 28 kd total	65 Kd	37 kD

[1] 단백질 MW 마커에 상대적인 SDS-PAGE로부터의 평가된 MW

[1080]

[1081] **실시예 27**

[1082] **ICOSL IgSF 도메인-함유 분자의 단백질분해-내성 변이체의 생성**

[1083] [0707] CHO 세포에서와 같은 세포에서 발현시 변이체 ICOSL 폴리펩타이드가 단백질 분해에 내성을 갖도록 하기 위해, 다양한 추가 형태의 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 생성하였다. ICOSL ECD의 다음의 부가적인 변형된 레퍼런스 서열들이 생성되었다: (1) LQQN/LT 프로테아제 절단 부위의 전부 또는 일부가 결여된 다양한 ECD 절단체 (ECD truncations: Trunc #4, #5, #6, #7, 또는 #8라 칭함); (2) SEQ ID NO:32에 제시된 위치들을 참조로 절단 부위 N207 및/또는 L208에서 돌연변이를 포함하는 ICOSL 변이체 레퍼런스 서열; 또는 분자의 유일한 IgSF 도메인으로서 IgV 도메인을 함유하는 ICOSL 단독 IgV 레퍼런스 서열(SEQ ID NO: 545에 제시됨, SEQ ID NO:32의 아미노산 1-122에 대응). 일부 경우에서, 전술한 전략의 조합이 ICOSL ECD 레퍼런스 서열에 사용되었다. 하기 표 30B는 생성된 다양한 레퍼런스 서열들을 수록한다.

[1084] [0708] SEQ ID NO: 32에 제시된 넘버링을 참조로, 예시적인 돌연변이들 N52H/N57Y/Q100R/F172S를, 다양한 레퍼런스 서열들에 도입하였다. SEQ ID NO: 545에 제시된 레퍼런스 ICOSL IgV는 F172S에 대응하는 위치를 함유하지 않으므로, 변이체 ICOSL IgV는 돌연변이 F172S를 함유하지 않았다. 생성된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드들이, SEQ ID NO: 633에 제시된, EU 넘버링에 따른 돌연변이 C220S/L234A/L235E/G237A/K447del 또는 SEQ ID NO:637에 제시된 그의 동종이형을 함유하는 불활성 Fc에, (G4S)2 링커 (SEQ ID NO:229)를 통해 연결된 상기 레퍼런스 ICOSL

IgSF 도메인을 함유하는 Fc 융합 단백질로서 포맷되었다.

[1085]

표 30B: 예시적인 ICOSL IgSF-함유 도메인 레퍼런스 서열

레퍼런스 ICOSL 서열	...----------ECD ----------|-------- *Stalk* ----------
전장 ECD (32)	...VNIGCCIENVLLQQNLT*VGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAAT*
절단 #2 (600)	...VNIGCCIENVLLQQNL
절단 #3 (601)	...VNIGCCIENVLLQQNLT*VGSQ*
절단 #4 (602)	...VNIGCCIENVLLQQN
절단 #5 (603)	...VNIGCCIENVLLQQ
절단 #6 (604)	...VNIGCCIENVLL
절단 #7 (605)	...VNIGCCIEN
N207G/L208G 를 갖는 절단 #8 (623)	...VNIGCCIENVLLQQGGT
N207A 를 갖는 ECD(624)	...VNIGCCIENVLLQQALT*VGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAAT*
N207G/L208G 를 갖는 ECD (628)	...VNIGCCIENVLLQQGGT*VGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAAT*
IgV (545)	...HVAANFSV

[1086] **A. 단백질분해 평가**

[1087] [0709] 상기 기재된 변이체 ICOSL Fc-융합 분자를 인코딩하는 DNA 작제물을 차이니즈 햄스터 난소 세포(ExpiCHO-S)로 형질감염시켰다. 이어서, ICOSL Fc- 융합 단백질을 실시예 5에 기재된 바와 같이 친화성 크로마토그래피에 의해 단백질 A를 이용하여 상등액으로부터 정제하였다. 정제된 단백질을 분석 SEC에 의해 분석 하였다.

[1088] [0710] SEC에 의해, 온전한 단백질은 단일 피크로 표시되고, 클리핑된 단백질은 저분자량 종을 포함하여 다수의 피크로 표시된다. 실시예 26에 기술된 SDS-PAGE 결과와 일치되게, 도 22A에 나타난 다수의 피크가 가리키는 바와 같이, 변이체 ICOSL ECD Fc-융합 단백질이 ExpiCHO-S 유래 세포에서 발현될 때, SEC에 의해 평가된 단백질 분해가 관찰되었다. 도 22B-22G에 도시된 바와 같이, 추정 ECD 프로테아제 절단 부위가 제거되거나 돌연변이된, 변형된 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드를 사용하여 생성된 변이체 ICOSL Fc 융합 단백질의 SEC 분석에 의해 단일 피크가 관찰되었는데, 이는 단백질의 절단이 감소되었음을 나타낸다. 그러나, 하나의 정제 로트에서, SEQ ID NO: 604 (Trunc. #5)에 제시된 레퍼런스 ICOSL 폴리펩타이드를 이용하여 생성된 변이체 ICOSL Fc 융합 단백질의 SEC 분석에 의해 저 분자량 종이 관찰되었는데, 이 로트에서 이들 종의 존재 이유는 명확하지 않았다. 도 22G에 도시된 바와 같이, 저 분자량 종의 생성 및 그에 따른 단백질분해 역시도 ICOSL IgV 단독 레퍼런스 서열을 사용하여 생성된 변이체 ICOSL Fc-융합 단백질의 SEC 분석에 의해 관찰되지 않았다.

[1089] **B. 결합 및 활성**

[1090] [0711] 상기 기재된 다양한 레퍼런스 서열에서 변이체 ICOSL Fc- 융합 면역조절 단백질을 인코딩하는 DNA 작제물의 형질감염 후 CHO 세포에서 생성 및 정제된 단백질의 결합 및 활성을 비교하였다. 일부 경우에, 하기 평가된 정제된 클론은 후에 상기 기재된 것 말고도 추가 돌연변이를 함유하는 것으로 밝혀졌는데, 이들은 시험된 단백질의 면역조절 활성에 영향을 미치지 않는 것으로 여겨졌다.

[1091] [0712] 생성된 정제된 변이체 ICOSL Fc- 융합 면역조절 단백질을 실질적으로 상기 기재된 바와 같이 동족 결합 파트너에 대한 결합 및 혼합 림프구 반응 (MLR)을 이용한 T 세포 활성의 조정에 대해 평가하였다. 표 30C는 SEQ ID NO: 32에 제시된 각각의 레퍼런스(예컨대, 비변형) ICOSL 세포외 도메인(ECD) 서열의 아미노산 위치에 상응하는 아미노산 위치 번호로 지정된 ICOSL 레퍼런스 서열의 아미노산 치환을 나타내며 각 ICOSL 레퍼런스 서열에 대한 SEQ ID NO 식별자를 나타낸다. 나타난 바와 같이, 결합 및 MLR 길항제 활성은 모든 시험된 포맷에 있어서 대체로 유사하였다.

표 30C: 변이체 ICOSL 분자의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

설명	레퍼런스 서열 SEQ ID NO	결합			MLR
		CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-감마
		MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	pg/mL (ΔWT)
N52H/N57Y/Q100R/F172S 및 F83S를 갖는 ICOSL ECD 절단 #7	605	88329 (51.1)	206566 (27.3)	106493 (1.1)	12 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R/F172S를 갖는 ICOSL ECD 절단 #6	604	91273 (52.8)	239746 (31.6)	90074 (0.9)	14 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R/F172S 및 E200G를 갖는 ICOSL ECD 절단 #4	602	80555 (46.6)	320229 (42.3)	107957 (1.1)	9 (0.01)
N52H/N57Y/Q100R/F172S를 갖는 ICOSL ECD 절단 #4	602	68599 (39.7)	377254 (49.8)	132880 (1.3)	2 (0.00)
N207G/L208G 및 N52H/N57Y/Q100R/F172S를 갖는 ICOSL ECD 절단 #8	606	107837 (62.4)	308427 (40.7)	132654 (1.3)	8 (0.01)
N52H/N57Y/Q100R 및 H48R/S54P를 갖는 ICOSL IgV	545	75304 (43.6)	321613 (42.4)	143141 (1.4)	995 (1.31)
N52H/N57Y/Q100R/F172S를 갖는 ICOSL ECD	32	110407 (63.9)	323219 (42.6)	136060 (1.4)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100R/C198R 및 E90K/E111G를 갖는 ICOSL ECD 절단 #7	605	38876 (22.5)	83695 (11.0)	54596 (0.5)	761 (1.00)
N52H/N57Y/Q100R/C198R를 갖는 ICOSL ECD 절단 #6	604	84566 (49.0)	236011 (31.1)	91357 (0.9)	7 (0.01)
N52H/N57Y/Q100R/C198R를 갖는 ICOSL ECD 절단 #5	603	86289 (50.0)	216071 (28.5)	110188 (1.1)	9 (0.01)
N207G/L208G 및 N52H/N57Y/Q100R/C198R 및 Y151H를 갖는 ICOSL ECD 절단 #8	606	94156 (54.5)	368471 (48.6)	142900 (1.4)	2 (0.00)
N52H/N57Y/Q100R를 갖는 ICOSL IgV	545	84594 (49.0)	204840 (27.0)	117707 (1.2)	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100R/C198R를 갖는 ICOSL ECD	32	59179 (34.3)	132894 (17.5)	138555 (1.4)	0 (0.00)
야생형 ICOSL ECD	32	1727 (1.0)	7579 (1.0)	100466 (1.0)	757 (1.00)

[1092]

[1093] **C. 293(Expi293) 또는 CHO 세포에서 발현된 단백질의 결합 및 활성**

[1094] [0713] 전술한 ICOSL 레퍼런스 서열에 기초하여 생성된, 변이체 ICOSL Fc 융합 단백질들을 293(Expi293) 또는 CHO 세포에서 발현 후, 결합 및 활성에 대해 평가하였다. 또한, 표 30D에 제시된 바와 같은 예시적인 ICOSL 레퍼런스 서열에서, 예시적인 IgSF 도메인 ICOSL 변이체 N52H/N57Y/Q100R/C198R 또는 N52H/Q100R를 인코딩하는 DNA 작제물도, SEQ ID NO: 477에 제시된 EU 넘버링 기준 돌연변이들 C220S/L234A/L235E/G237A를 함유하는 불활성 Fc에 연결시켜, 상기 DNA 작제물에 의해 293 또는 CHO 세포를 형질감염시킨 후에 제조 및 정제하였다. 또한, 변이체 ICOSL ECD 레퍼런스 서열에서 변이체를 인코딩하지만 Fc 서열과는 융합되지 않은 DNA 작제물로 형질감염시킨 세포에서, 예시적인 변이체 면역조절 단백질을 모노머로서 생성하였다.

[1095] [0714] 얻어진 정제된 변이체 ICOSL Fc- 융합 단백질 또는 변이체 ICOSL 모노머를, 실질적으로 상기 기재된 바와 같이 혼합 림프구 반응(MLR)을 사용한 T 세포 활성 조절 및 동족 결합 파트너에 대한 결합에 대해 평가하였다. 표 30D는

[1096] SEQ ID NO: 32에 제시된 각각의 레퍼런스(예컨대, 비변형) ICOSL 세포외 도메인(ECD) 서열의 아미노산 위치에 상응하는 아미노산 위치 번호로 지정된 ICOSL 레퍼런스 서열의 아미노산 치환을 나타내며 각 레퍼런스 ICOSL 서열에 대한 SEQ ID NO 식별자를 나타낸다. 표 30D에 나타나 있는 바와 같이, 결과는 변이체 ICOSL 면역조절 단백질이 CHO 또는 293 세포에서 생성되었는지 여부와 관계 없이 실질적으로 유사한 결합 및 활성을 나타냄을 보여준다

표 30D: 다양한 세포를 이용하여 생산된 변이체 ICOSL ECD Fc-융합 분자들의 분자 서열, 결합 데이터 및 공동자극 바이오활성 데이터

설명	레퍼런스 서열 SEQ ID NO	CHO 또는 293 물질	결합			MLR
			CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-감마
			MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	pg/mL (ΔWT)
N52H/N57Y/Q100R/C198R 를 갖는 ICOSL ECD	32	293	13710 (3.9)	8715 (0.7)	16746 (1.4)	20 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R/C198R 를 갖는 ICOSL ECD	32	CHO	12876 (3.6)	8750 (0.7)	7700 (0.7)	16 (0.02)
N52H/Q100R 를 갖는 ICOSCL ECD	32	293	11664 (3.3)	13429 (1.1)	10284 (0.9)	168 (0.19)
N52H/N57Y/Q100R/F172S 를 갖는 ICOSCL ECD	32	293	12900 (3.6)	8179 (0.7)	15956 (1.4)	14 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R/F172S 를 갖는 ICOSCL ECD	32	CHO	14437 (4.1)	8708 (0.7)	12610 (1.1)	21 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R 를 갖는 ICOSCL IgV	545	293	16618 (4.7)	9674 (0.8)	9377 (0.8)	10 (0.01)
N52H/N57Y/Q100R 을 갖는 ICOSCL IgV	545	CHO	17343 (4.9)	9039 (0.7)	8673 (0.7)	14 (0.01)
N52H/N57Y/Q100R/F172S 를 갖는 ICOSL ECD 절단 #4	602	293	14710 (4.1)	8841 (0.7)	6893 (0.6)	21 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R/F172S 를 갖는 ICOSL ECD 절단 #4	602	CHO	12743 (3.6)	9000 (0.7)	7606 (0.7)	21 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R/F172S 를 갖는 ICOSL ECD 절단 #7	605	293	12017 (3.4)	9674 (0.8)	7599 (0.7)	15 (0.02)
N52H/N57Y/Q100R/F172S 를 갖는 ICOSL ECD 절단 #7	605	CHO	13043 (3.7)	9039 (0.7)	8077 (0.7)	7 (0.01)
N52H/N57Y/Q100R 을 갖는 ICOSL ECD 모노머 no Fc	32	293	20575 (5.8)	19978 (1.6)	11989 (1.0)	133 (0.15)
N52H/N57Y/Q100R 을 갖는 ICOSL ECD 다이머 no Fc	32	293	18477 (5.2)	22361 (1.8)	12913 (1.1)	119 (0.13)
야생형 ICOSL ECD	32	293	3556 (1.0)	12121 (1.0)	11690 (1.0)	905 (1.00)

[1097]

[1098] **실시예 28**

[1099] **ICOSL IgSF 도메인 변이체의 NNK 변이체 라이브러리 생성 및 결합 및 활성 평가**

[1100] [0715] 추가의 변이체 ICOSL IgSF 도메인-함유 분자들을 SEQ ID NO: 32에 제시된 위치를 참조하여 위치 52, 57 및 100에서 돌연변이를 갖도록 생성하였다. 이들 변이체는 인코딩 코돈이 모든 잠재적 아미노산을 인코딩하지만, 2개의 정지 잔기 TAA 및 TGA의 인코딩을 방지하도록, K = T 또는 G인 NNK 라이브러리로부터 생성되었다. NNK 라이브러리 DNA를 실시예 2에 실질적으로 설명된 바와 같이 효모에 도입하여 효모 라이브러리를 생성하였다. 라이브러리를 이용하여 실시예 3에 실질적으로 설명된 바와 같이 ICOSLdm1 친화성 변형된 변이체를 발현하는 효모를 선택하였다.

[1101] [0716] 선택된 변이체 ICOSL IgSF 도메인-함유 분자들을, SEQ ID NO: 633에 제시된, EU 넘버링에 의한 돌연변이 C220S/L234A/L235E/G237A/K447del를 함유하는 불활성 Fc 또는 SEQ ID NO:637에 제시된 그의 동종이형에, GSGGGGS 링커 (SEQ ID NO:635)를 통해 연결된 생성된 ICOSL IgSF 도메인을 함유하는 것을 제외하고, 실제로 실시예 4에 설명된 바와 같은 Fc-융합 단백질로서 추가로 포맷하였다.

[1102] [0717] The 변이체 ICOSL Fc-융합 면역조절 단백질을 동족 결합 파트너에 대한 결합을 평가하기 위해 결합 연구에서 평가하였다. 동족 결합 파트너, 인간 CD28, ICOS 및 CTLA4로 형질감염된 Expi293 세포들을, 실시예 6에 설명된 바와 같이 결합 연구에서 표적 세포로 사용하였다. 각 결합 파트너를 발현하는 표적 세포에 대한 100 nM의 변이체 ICOSL Fc 융합 면역조절 단백질의 결합의 MFI를 측정하여 이를 동일한 표저거 세포에 대한 대응하는 레퍼런스(예컨대, 비변형 또는 야생형) ICOSL IgV-Fc의 결합과 비교하였다. 생성된 ICOSL 변이체 Fc-융합 분자의 공동자극 바이오활성도 실시예 6에 설명된 바와 같이, 항-CD3 (10mM) 공동고정 분석으로 평가하였다. 변이체 ICOSL Fc-융합 면역조절 단백질에 의한 T 세포 활성의 조절 역시도 실시예 6에 실질적으로 설명된 바와 같이 1 nM ICOSL-Fc와의 혼합 림프구 반응 (MLR)을 이용하여 측정하였다. 삼중 웰로부터의 IFN-감마 분비를 측정하였다.

[1103] [0718] MLR 분석에서의 공동자극 바이오활성 또는 활성에 기초한, 예시적인 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자의 결합 및 기능 활성 결과를 표 31에 나타내었다. 하기 표는 SEQ ID NO:32에 제시된 각 레퍼런스 (예컨대,

비변형) ICOSL 세포외 도메인 (ECD) 서열의 아미노산 위치에 대응하는 아미노산 위치 넘버에 의해 지정된 바와 같은, 변이체 ICOSL 내의 아미노산 치환을 나타낸다. 컬럼 2는 변이체 IgV-Fc 융합 분자에 함유된 각 변이체 IgV 도메인에 대한 SEQ ID NO 식별자를 나타낸다. 나타난 바와 같이, 위치 52, 57, 및 100에서 특정 돌연변이의 다양한 조합을 갖도록 생성된 ICOSL IgSF (예컨대 IgV) 도메인 변이체들은, 적어도 하나, 및 일부 경우 두개 이상의 동족 결합 파트너에 대해 변경된 결합을 나타냈다. 표의 마지막 두 컬럼은 i) 항-CD3와 공동고정된 표시된 변이체 IgV-Fc 융합 가용성 분자 또는 ii) MLR 분석에서 표시된 변이체 IgV-Fc 융합 분자를 이용하여 생성된 배양 상등액 중 IFN-감마의 계산된 수준(pg/mL)에 기초한, T 세포의 활성을 조절하는 변이체 Fc-융합 분자의 기능적 활성을 나타낸다. 이 표는 또한 두 가지 기능 분석 모두에서 대응하는 레퍼런스 (예컨대, 비변형 또는 야생형) ECD-Fc와 비교한 각 변이체 ECD-Fc에 의해 생성된 IFN=감마의 비율도 나타낸다. 변이체 Fc-융합 단백질은 또한 변경된 면역학적 활성을 나타냈다. 어떤 변이체 분자들의 공동자극 시그널링은 야생형 ICOSL에 비해 실질적으로 더 컸다. 어떤 변이체들은 MLR 분석에서 배양체에 생성되는 IFN-감마가 매우 적거나 검출 불가능하게, IFN-감마를 실질적으로 억제하는 것으로 나타났다.

표 31: 부가적인 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이	SEQ ID NO (IgV)	결합			공동자극	MLR
		CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-감마	IFN-감마
		MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	pg/mL (ΔWT)	pg/mL (ΔWT)
N52A/N57F/Q100S	734	156589 (7.00)	255078 (0.77)	241891 (1.14)	1119 (0.68)	0 (0.00)
N52A/N57H/Q100S	735	159363 (7.10)	321437 (0.97)	304600 (1.44)	2972 (1.80)	0 (0.00)
N52A/N57Y/Q100A	736	147258 (6.60)	319745 (0.97)	260713 (1.23)	2978 (1.81)	0 (0.00)
N52D/N57A/Q100A	737	137882 (6.20)	340186 (1.03)	248975 (1.17)	477 (0.29)	134 (0.60)
N52D/Q100S	738	95731 (4.30)	332743 (1.01)	275097 (1.30)	957 (0.58)	110 (0.49)
N52G/Q100A	739	98652 (4.40)	97118 (0.29)	303229 (1.43)	296 (0.18)	96 (0.43)
N52H/Q100A	740	145762 (6.50)	361334 (1.09)	213008 (1.01)	784 (0.48)	37 (0.17)
N52M/N57H/Q100S	741	114743 (5.10)	463404 (1.40)	265637 (1.25)	1333 (0.81)	0 (0.00)
N52M/N57W/Q100P	742	168057 (7.50)	342659 (1.04)	322277 (1.52)	1865 (1.13)	0 (0.00)
N52Q/N57F	743	131301 (5.90)	366714 (1.11)	192206 (0.91)	1403 (0.85)	0 (0.00)
N52Q/N57S/Q100A	744	91306 (4.10)	315021 (0.95)	262735 (1.24)	290 (0.18)	123 (0.55)
N52R/N57L/Q100A	745	118803 (5.30)	402961 (1.22)	307965 (1.45)	709 (0.43)	0 (0.00)
N52R/N57Y/Q100P	746	133283 (6.00)	502179 (1.52)	251264 (1.19)	7380 (4.48)	0 (0.00)
N52R/N57Y/Q100S	747	133454 (6.00)	504037 (1.53)	229271 (1.08)	5841 (3.54)	0 (0.00)
N52S/N57A/Q100A	748	98153 (4.40)	233184 (0.71)	181297 (0.86)	442 (0.27)	52 (0.23)
N52S/N57H/Q100E	749	116821 (5.20)	302383 (0.92)	257518 (1.22)	8412 (5.11)	132 (0.59)
N52S/N57L/Q100S	750	108133 (4.80)	197064 (0.60)	268940 (1.27)	3120 (1.89)	0 (0.00)
N52S/N57M/Q100S	751	133604 (6.00)	227615 (0.69)	312088 (1.47)	349 (0.21)	199 (0.89)
N52S/N57Y/Q100S	752	161330 (7.20)	204577 (0.62)	223684 (1.06)	7411 (4.50)	0 (0.00)
N52S/N57Y/Q100M	753	156869 (7.00)	395350 (1.20)	302569 (1.43)	2954 (1.79)	0 (0.00)
N52S/N57Y/Q100V	754	126281 (5.70)	304795 (0.92)	218925 (1.03)	1304 (0.79)	0 (0.00)
N52T/N57H/Q100S	755	143441 (6.40)	377542 (1.14)	258634 (1.22)	6312 (3.83)	0 (0.00)
N52T/N57H/Q100A	756	112637 (5.00)	350453 (1.06)	220339 (1.04)	2874 (1.74)	0 (0.00)
N52T/N57Y/Q100A	757	161333 (7.20)	340845 (1.03)	239136 (1.13)	442 (0.27)	0 (0.00)
N52V/N57L/Q100A	758	132144 (5.90)	252148 (0.76)	181344 (0.86)	518 (0.31)	159 (0.71)
N52H/N57Y/Q100K	759	141720 (6.30)	393476 (1.19)	214270 (1.01)	12919 (7.84)	0 (0.00)
N52K/N57Y/Q100R	760	140729 (6.30)	233283 (0.71)	198941 (0.94)	12515 (7.60)	0 (0.00)
N52L/N57H/Q100R	761	140807 (6.30)	352518 (1.07)	250052 (1.18)	12544 (7.61)	0 (0.00)
N52R/N57F/Q100N	762	161029 (7.20)	233254 (0.71)	252904 (1.19)	448 (0.27)	106 (0.47)
N52R/N57F/Q100P	763	153850 (6.90)	503696 (1.52)	296566 (1.40)	1718 (1.04)	0 (0.00)
N52R/N57F/Q100R	764	185231 (8.30)	463873 (1.40)	234248 (1.11)	11402 (6.92)	0 (0.00)
N52R/N57F/Q100T	765	126875 (5.70)	357505 (1.08)	270134 (1.27)	272 (0.17)	0 (0.00)
N52R/N57H/Q100K	766	-	-	-	-	-
N52R/N57L/Q100S	767	111704 (5.00)	289326 (0.88)	230617 (1.09)	1292 (0.78)	0 (0.00)
N52R/N57W/Q100K	768	130875 (5.90)	477268 (1.44)	349316 (1.65)	10056 (6.10)	0 (0.00)
N52R/N57W	769	136967 (6.10)	318199 (0.96)	298850 (1.41)	12652 (7.68)	0 (0.00)
N52R/N57Y/Q100R	770	3285 (0.10)	4266 (0.01)	6104 (0.03)	349 (0.21)	347 (1.54)

[1104]

표 31: 부가적인 예시적인 변이체 ICOSL 폴리펩타이드

돌연변이	SEQ ID NO (IgV)	결합			공동자극	MLR
		CD28	CTLA-4	ICOS	IFN-감마	IFN-감마
		MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	MFI (ΔWT)	pg/mL (ΔWT)	pg/mL (ΔWT)
N52C/N57E/Q100S	771	13361 (0.60)	10616 (0.03)	125274 (0.59)	296 (0.18)	372 (1.65)
N52G/N57P/Q100D	772	5715 (0.30)	10181 (0.03)	274629 (1.30)	254 (0.15)	343 (1.53)
N52G/N57V/Q100G	773	23658 (1.10)	14727 (0.04)	260057 (1.23)	325 (0.20)	245 (1.09)
N52G/N57V	774	69117 (3.10)	52498 (0.16)	332068 (1.57)	847 (0.51)	327 (1.45)
N52L/N57V	775	54775 (2.50)	150970 (0.46)	256730 (1.21)	986 (0.60)	270 (1.20)
N52P/N57P	776	21008 (0.90)	27043 (0.08)	222171 (1.05)	260 (0.16)	478 (2.13)
N52P/N57S/Q100G	777	6803 (0.30)	5054 (0.02)	143255 (0.68)	110 (0.07)	481 (2.14)
N52S/N57L/Q100G	778	71895 (3.20)	79432 (0.24)	275602 (1.30)	726 (0.44)	513 (2.28)
N52T/N57K/Q100P	779	88653 (4.00)	78299 (0.24)	312905 (1.48)	116 (0.07)	395 (1.76)
N52V/N57T/Q100L	780	6205 (0.30)	11458 (0.03)	29167 (0.14)	85 (0.05)	562 (2.50)
N57Q/Q100P	781	15195 (0.70)	69058 (0.21)	204533 (0.97)	159 (0.10)	432 (1.92)
WT ICOSL	545	22340 (1.00)	330437 (1.00)	211945 (1.00)	1648 (1.00)	225 (1.00)
전장 N52H/N57Y/Q100R/F172S	291	138141 (6.20)	605794 (1.83)	237653 (1.12)	-	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100R	565	142274 (6.40)	817010 (2.47)	199528 (0.94)	-	0 (0.00)
N52H/N57Y/Q100R	283	-	-	-	10362 (6.29)	-

[1105]

[1106] **실시예 29**

[1107] **막관통 면역조절 단백질(TIP)을 발현하는 K562 세포의 평가**

[1108] [0719] K562 세포를 SEQ ID NO: 5에 제시된 WT 인간 ICOSL의 고유 막관통 및 세포 내 도메인에 융합된 vIgD ICOSL 도메인의 ECD를 함유한 막관통 면역조절 단백질 (TIP)을 발현하도록 조작하였다. 예시적인 변이체 ICOSL-TIP는 SEQ ID NO:32에 제시된 ICOSL 세포외 도메인의 위치를 참조로 N52H/N57Y/Q100P (SEQ ID NO: 288), N52H/N57Y/Q100R (SEQ ID NO: 283), 또는 E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R (SEQ ID NO: 300)에 대응하는 아미노산 돌연변이들을 함유하는 친화성-변형된 IgSF 도메인을 가졌다.

[1109] [0720] 공동-배양 분석에서 T 세포로부터 K562 세포(ATCC)를 더 잘 구별하기 위해 이들을 CFSE로 표지하였다. 정제된 일차 인간 T 세포를 Cell Trace Far Red (두 가지 모두 Thermo-Fisher로부터 구득)로 표지하고 항-CD3 항체와 함께 96 웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에서 공동-플레이팅하였다. T 세포에 대한 TCR 시그널을 제공하기 위해, 항-CD3 항체를, 세포에 의해 발현된 Fc- 수용체 CD32를 통해이 자극 항체의 K562 제시를 가능하게 하는 농도 범위에 걸쳐 용해가능한 포맷으로 포함시켰다. 세포를 72 시간 동안 인큐베이션하여 CD4+(도 23A) 및 CD8+(도 23B)의 증식을 모니터링하고 분열된 세포의 백분율 대 항-CD3 농도로서 보고하였다. 각 점은 표준 편차를 나타내는 오차 막대와 함께 3회 웰(weels)의 평균값을 나타낸다.

[1110] [0721] 야생형 K562 세포는 가용성 항-CD3 항체와 함께 인큐베이션될 경우 용량-의존적 방식으로 T 세포가 증식하도록 자극하였으나, 항-CD3 부재시 K562 세포는 그렇지 않았다. 도 23A 및 23B에 도시된 바와 같이, 표면에서의 WT ICOSL TIP의 발현은 반응을 향상시켰지만, 효과는 K562 세포가 변이체 ICOSL TIP를 발현할 때 더 컸으며, 이는 세포 표면에서 발현된 이들 분자가 T 세포에 대해 더 우수한 공동자극용을 제공하였음을 가리킨다.

[1111] **실시예 30**

[1112] **HER2-표적화 항체와의 융합 분자의 결합 및 공동자극 기능 평가**

[1113] [0722] 돌연변이 N52H/N57Y/Q100R을 함유하는 예시적인 변이체 ICOSL ECD를, 도 24A-24F에 나타난 다양한 배열에 도시된 바와 같이, 예시적인 항-HER2 항체인 트라스투주맙의 중쇄 또는 경쇄의 N- 또는 C- 말단에 융합시켰다. 도 24A-24F에 도식화된 각각의 작제물들을 인코딩하는 VmAbs DNA를 HEK-293 세포에로 형질감염시키고 분비된 단백질을 단백질 A 및 크기 배제 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서 결과적인 V-mAb 단백질을 적절한 결합 특성 보유에 대해 평가하였다. HEK-293 세포를 일시적으로 HER2, CD28, 또는 ICOS 발현 벡터로 형질감염시키고 이어서 결합된 시약의 탐지를 위해, 각 형질감염체를 개별적인 V-mAb 단백질 플러스 2차 항체와 함께 인큐베이션하였다. 도 24A에 도시된 바와 같이, HER2 결합은 비록 그 결합 강도가 다소 감소되기는 했지만 모든 V-mAb에 의해 유지되었다. 더욱이, CD28 형질감염된 세포에 대한 V-mAb의 결합은, 비록 몇몇 형태는 약간의 결합 감소를 나타내기는 했지만 대부분 온전하였다(도 24A). 이러한 데이터는 ICOSL 변이체가 항체 중쇄 및/또는 경쇄에 융합되어 융합 단백질을 형성하여 카운터-구조 및 항체 결합 활성을 대부분 유지함을 가리킨다.

[1114] [0723] VmAbs가 T 세포의 표적-특이적 공동자극을 유도할 수 있는지를 시험하기 위해, 공동자극을 측정하기 위

한 T 세포 리포터 라인을 포함하는 형질감염된 세포 시스템을 사용하였다. IL-2 프로모터 루시페라제 리포터를 갖는 Jurkat 세포를 사용하여 공동자극 기능을 평가하였다. 세포를 자극하기 위해, K562 세포를 인공 항원 제시 세포로서 사용하도록 조작하였다. 구체적으로, HER2 발현을 지시하는 별도의 렌티바이러스로 형질도입되거나 되지 않은 항-CD3 항체 OKT3의 단일-사슬 Fv 버전을 인코딩하는 렌티바이러스로 K562 세포를 형질도입하였다. 표면 HER2 발현이 있거나 없는 세포 표면 항-CD3 단일 사슬 Fv(OKT3)를 나타내는 K562 세포를 $2x10^4$ 세포/웰로, Jurkat Assay Buffer (RPMI1640+ 5%FBS)에 플레이팅하였다. 표적 세포를 20,000 pM 내지 6 pM으로 적정된 V-mAbs 또는 대조군 단백질과 함께 실온에서 20분간 인큐베이션하였다. IL-2-루시페라제 리포터 유전자(Promega)를 발현하는 Jurkat 이펙터 세포를 at $1x10^5$ 세포/웰로 첨가하여 최종 용량/웰을 100 μl로 하였다. 표적 및 Jurkat 세포를 37℃에서 5 시간 인큐베이션하였다. 인큐베이터로부터 플레이트를 제거하고 15분간 실온에서 적응시켰다(acclimated). 100 μL의 세포 용해 및 루시페라제 기질 용액(BioGlo 루시페라제 시약, Promega)을 각 웰에 첨가하고 플레이트를 오비탈 진탕기에서 10분간 인큐베이션하였다. Cytation 3 이미징 판독기(BioTek Instruments)를 이용하여 웰 당 1 초로 발광 통합 시간을 측정하였다. 각각의 시험 샘플에 대해 상대 발광 값(RLU)을 측정하여 보고하였다.

[1115] [0724] 도 24B에 도시된 바와 같이, 고유 트라스투주맙의 포함은 루시페라제 유도에 영향을 미치지 않았다. 마찬가지로, 변이체 ICOSL-Fc 단백질 N52H/N57Y/Q100R (트라스투주맙에 융합되지 않음)의 포함은 반응에 영향을 미치지 않았다 (도 24B). 그러나, 다수의 V-mAbs의 포함은 HER2 발현이 결여된 K562/OKT3보다 훨씬 더 강력한 HER2+ K562/OKT3 세포의 존재하에 유의한 공동자극 시그널을 제공 하였다 (도 24C-24F). 일부 경우에, 시그널은 HER2가 결여된 K562/OKT3 세포에서 유도되었지만, 이는 V-mAbs의 CD32- 매개된 제시를 허용하는 V-mAbs의 Fc 도메인에 기인한 것으로 보였다. 이러한 결과는 변이체 ICOSL 폴리펩타이드를 항체에 융합시키는 것이 국소화된 T 세포 공동자극 시그널을 전달하는데 이용될 수 있음을 가리킨다

[1116] **실시예 31**

[1117] **ICOSL 및 NKp30 친화도-수정된 도메인을 포함하는 적층 분자의 생성**

[1118] [0725] 이 실시예는 전술한 식별된 변이체 ICOSL 폴리펩타이드 및 변이체 NKp30 폴리펩타이드로부터 친화성 변형된 IgV 도메인을 함유하는 멀티-도메인 적층 작제물로서 생성된 면역조절 단백질에 관해 설명한다. 구체적으로, 예시적인 변이체 ICOSL IgV (SEQ ID NO:548에 제시된 N52D; SEQ ID NO:567에 제시된 N52H/Q100R; SEQ ID NO: 565에 제시된 N52H/N57Y/Q100R; SEQ ID NO: 761에 제시된 N52L/N57H/Q100R), 및 예시적인 변이체 NKp30 IgV 분자 L30V/A60V/S64P/S86G (SEQ ID NO: 504)를 한데 연결시켜 다양한 배열로 Fc(예컨대 SEQ ID NO:637에 제시된, 인간 IgG1 Fc에서 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 함유하는)에 융합시켰다. 변이체 ICOSL IgV 및 변이체 NKp30 IgV가 GSGGGS(SEQ ID NO: 635) 및/또는 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) 펩타이드 링커를 통해 Fc 영역의 N- 또는 C- 말단에 다양하게 연결된 동일한 Fc 서브유닛을 포함하는 호모다이머 적층 작제물을 생성하였다. 다른 링커 및 Fc 영역 역시도 적층 분자를 생성하는데 적합하다. 생성된 예시적인 적층체는 다음과 같다.

[1119] [0726] 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자는 예시적인 시그널 펩타이드 MGSTAILALLLAVLQGVSA (SEQ ID NO: 225에 제시됨)를 인코딩하는 잔기도 함유하였다. Invitrogen사로부터 구득한 Expi293 HEK293 세포에서, 상기 제조사의 시판 Expifectamine 시약 및 배지를 이용하여 관심 대상 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 발현 작제물들을 일시적으로 발현시켰다. 상등액을 수확하고 단백질을 포획한 다음 Akta 단백질 정제 시스템을 이용하여 단백질 A 컬럼으로부터 용리시켰다.

[1120] [0727] 인코딩 핵산 분자는 표 32에 나타낸 순서로 다양한 배열의 서열로 호모다이머 적층체를 생성하도록 설계되었다.

표 32: ICOSL/NKp30 면역조절 단백질의 설명

적층체	단백질 SEQ ID NO (DNA SEQ ID NO)	설명
ICOSL/NKp30 적층체 1	912 (911)	ICOSL 변이체 (SEQ ID NO: 548) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 적층체 2	914 (913)	ICOSL 변이체 (SEQ ID NO: 548) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 적층체 3	916 (915)	ICOSL 변이체 (SEQ ID NO: 567) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 적층체 4	918 (917)	ICOSL 변이체 (SEQ ID NO: 567) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 적층체 5	920 (919)	ICOSL 변이체 (SEQ ID NO: 565) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 적층체 6	922 (921)	ICOSL 변이체 (SEQ ID NO: 565) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 적층체 7	924 (923)	ICOSL 변이체 (SEQ ID NO: 761) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)
ICOSL/NKp30 적층체 8	926 (925)	ICOSL 변이체 (SEQ ID NO: 761) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – 3x GGGGS (SEQ ID NO: 228) – NKp30 변이체 (SEQ ID NO: 504) – GSGGGGS (SEQ ID NO: 635) – Fc (SEQ ID NO: 637)

[1121]

[1122] **실시예 32**

[1123] **ICOSL 및 NKp30 도메인-함유 적층 분자의 세포-발현된 카운터 구조에 대한 결합 및 바이오활성 평가**

[1124] [0728] 이 실시예는 실시예 31에서 생성된 예시적인 ICOSL/NKp30 적층 면역조절 단백질의 동족 결합 파트너에 대한 특이성 및 친화성을 나타내는 결합 연구에 관한 것이다. 실시예 31에서 생성된 예시적인 ICOSL/NKp30 적층 면역조절 단백질은 또한 시험관내 분석에서 인간 일차 T 세포에서 바이오활성 특성화에 대해서도 평가되었다.

[1125] **A. 세포-발현된 카운터 구조에 대한 결합**

[1126] [0729] ICOSL 도메인 변이체 면역조절 단백질 또는 NKp30-Fc에 특이적인 동족 결합 파트너의 안정한 또는 일시적 세포 표면 발현을 갖는 세포에 대해 ICOSL/NKp30 적층 결합 연구를 수행하였다.

[1127] [0730] 변이체 ICOSL 도메인의 결합 파트너에 대한 결합을 평가하기 위해, 전장 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS의 표면 발현을 위해 렌티바이러스로 형질도입된 차이니즈 햄스터 난소 세포(CHO)를 사용하였다.

[1128] [0731] NKp30의 동족 결합 파트너를 발현하는 세포를 생산하기 위해, 인간 B7-H6을 함유하는 전장 포유동물 표면 발현 작제물을 pcDNA3.1 발현 벡터(Life Technologies)에 클로닝하였다. Expi293F 일시적 형질감염 시스템(Life Technologies, USA)을 사용하여 결합 연구를 수행하였다. 간략히 설명하면, 30mL 형질감염의 경우, 대략 7천5백만 Expi293F 세포를 30 μg의 발현 작제물 DNA 및 1.5mL 희석된 ExpiFectamine 293 시약과 함께 48시간 동안 인큐베이션하고, 이 시점에서 염색을 위해 세포를 수확하였다.

[1129] [0732] 유세포 분석을 위해, 주어진 안정한 세포주, 일시적 형질감염 또는 적절한 음성 대조군의 200,000 세포를 96 웰 둥근 바닥 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 스핀 다운시키고, 비특이적 결합을 차단하기 위해 염색 완충액 (PBS (포스페이트 완충 식염수), 1% BSA(소 혈청 알부민) 및 0.1% 소듐 아자이드)에 20 분 동안 현탁시켰다. 그 후, 세포를 다시 원심분리하고, 100nM 내지 32pM의 ICOSL/NKp30 적층체 또는 50 μL의 대조군 단백질을 함유하는 염색 완충액에 현탁시켰다. 염색 완충액에서 세포를 2회 세척하기 전에 1차 염색을 45분 동안 수행하였다. 50 μL 염색 완충액에서 1:150으로 희석된 PE-컨쥬게이트된 항-인간 IgG(Jackson ImmunoResearch, USA)를 이용하여 결합 단백질을 검출하고 30분 동안 인큐베이션하였다. 최종 인큐베이션 후, 세포를 2회 세척하여 미결합 컨쥬게이션 항체를 제거하고, 2% 포름 알데히드/PBS에 고정시켜, LSRII(Becton Dickinson, USA) 유세포 분석기로 분석하였다. FlowJo 버전 10 소프트웨어(FlowJo LLC, USA)를 이용하여 각 샘플에 대해 평균 형광

강도(MFI)를 계산하였다.

[1130] [0733] MFI에 의해 측정된 결합 활성을 모든 ICOSL-NKp30 Fc 융합 단백질 또는 대조군에 대해 평가하였다. 도 25A-25D에 도시된 바와 같이, 예시적인 적층 단백질은 높은 친화도로 ICOSL 및 NKp30의 동족 단백질에 결합하였다.

[1131] **B. 친화성-성숙된(Affinity-Matured) IgSF 도메인-함유 분자의 바이오활성 평가**

[1132] [0734] 일차 인간 T 세포에서 사이토카인 생산을 유도하기 위한 가용성 ICOSL/NKp30 적층 단백질의 바이오활성을 B7-H6+ 세포와의 공동-배양체에서 시험 하였다. B7-H6을 내재적으로 발현하는 K562 세포를 렌티바이러스로 형질도입하여 세포 표면 항-인간 CD3 단일 사슬 Fv(OKT3)를 생성하는 K562/OTK3 표적을 발현시켰다. 인간 일차 T 세포를 이펙터 대 표적 (E:T) 비율을 2.5 또는 10:1로 하여, 최종 부피 200 μL의 Ex-Vivo 15 배지 중 100 nM 내지 49 pM으로 적정된 대조군 단백질 또는 ICOSL/Nkp30 적층체와 함께 공동-배양하였다. 제3일 내지 제5일에, 분석을 종료하고 IL-2 및 TNF- 알파 ELISA MAX 키트(Biolegend, USA)를 사용하여 배양 상등액을 시험하였다. 광학 밀도를 BioTek Cytation Multimode Microplate Reader (BioTek Corp., USA)으로 측정하고 ELISA 키트에 포함된 적정된 rIL-2 및 rTNF- 알파 표품에 대해 정량하였다.

[1133] [0735] 예시적인 시험된 ICOSL/NKp30 적층 단백질에 대한 바이오활성 연구 결과를 도 26A 및 26B에 나타내었는데, 이들 도면은, 배양 상등액 중의 IL-2 또는 IFN-감마의 산출된 수준을 나타낸다(pg/mL). 각각의 적층 단백질에 대한 서열 식별자(SEQ ID NO)를 도 26A 및 26B에 나타내었다. 이 분석에서 예시적인 ICOSL/NKp30 적층 단백질의 존재 하에서 인큐베이션함으로써, 일차 인간 T 세포에서의 B7-H6-의존성 사이토카인 유도 수준이 증가되었는데 이는 모(parental) ICOSL 또는 NKp30 단독 단백질에 비해 ICOSL/NKp30 적층체를 이용한 사이토카인 생산량이 증가된 것으로부터 입증된다.

[1134] **C. 증식 평가**

[1135] [0736] ICOSL/NKp30 적층 단백질 및 B7-H6+ 세포와 함께 인큐베이션된 인간 T-세포의 증식 역시도 특징화하였다. CFSE- 표지된 인간 일차 T- 세포를 ICOSL/NKp30 적층 단백질 또는 대조군 단백질의 존재하에 E : T 비가 2.5 내지 10:1인 K562/OKT3으로 3-5 일 동안 자극하였다. 예시적인 ICOSL/NKp30 적층 단백질을 200 μL 최종 부피의 Ex-Vivo 15 배지에서 100 nM에서 49 pM으로 적정하였다. 상기 기재된 바와 같이 LSRII 유세포 측정기 및 Flowjo 소프트웨어를 사용하여 CD4+ 또는 CD8+ 염색된 T- 세포상에서 CFSE 희석의 유세포 분석에 의해 증식을 측정하였다.

[1136] [0737] 도 27에 도시된 바와 같이, 예시적인 시험된 ICOSL/NKp30 적층 단백질은 모 ICOSL 또는 NKp30 단독 단백질과 비교하여 ICOSL/NKp30 적층체의 증식의 증가에 의해 입증된 B7H6-의존 방식으로 일차 인간 CD4+ T 세포의 증식을 공동자극하였다.

[1137] **실시예 33**

[1138] **종양 모델에서 ICOSL 및 NKp30 도메인-함유 적층 분자의 항-PD-1 항체와의 조합 평가**

[1139] 이 실시예는 B7-H6+ CT26 대장 암종 세포를 산생하는 마우스에 있어서, 실시예 31에 설명된 바와 같이 생성된 예시적인 ICOSL/NKp30 적층 단백질의 단독 또는 항-마우스 PD-1 모노클로날 항체(mPD-1 mAb)와의 조합으로서의 항종양 활성의 평가에 대한 것이다.

[1140] [0739] 마우스에 대략 0.3 x 10^5 B7-H6+ CT26 종양 세포를 피하이식하였다. 종양을 13일까지 성장시키고 마우스들을 단계별로 나누어 평균 종양 부피 (80 내지 120 mm^3)에 대해 측정하였다. 종양 세포 이식으로부터 6일 후에 시작하여 종양을 전자 캘리퍼로 2차원적으로 측정하였다. 종양 부피를 측정하고, 중앙 종양 부피를 구하였다. 가장 작은 시작 종양 (~ 75mm^3)을 갖는 3마리 마우스/그룹을 분석에서 제외시켰다.

[1141] [0740] 도 28에 도시된 바와 같이, 시험된 ICOSL/NKp30 적층 단백질과 mPD-1 mAb의 조합은 Fc 대조군, 즉, ICOSL 또는 NKp30 단독, ICOSL/NKp30 적층체 단독, 또는 항-마우스 PD-1 mAb 단독에 비해 종양 성장(중앙 종양 부피)을 유의하게 감소시켰다. 모 CT26 (B7-H6- 음성) 종양을 갖는 어떠한 치료군에서도 아웃그로쓰(outgrowth) 상에 차이는 관찰되지 않았다. 도 28에 도시된 바와 같은 조합의 항 종양 활성은 시험된 ICOSL/NKp30 적층 단백질과 항-PD-1 항체의 조합이 개별 시약 단독보다 우수하다는 발견과 일치한다.

[1142] **실시예 34**

[1143] **CIA 모델에 있어서의 ICOSL IgV-Fc 융합 분자의 투약 및 생체내(*in vivo*) 효과 평가**

[1144] [0741] 콜라겐 유발 관절염(CIA) 모델에서 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자를 예방적 또는 치료적 투여량으로 하여 항염증 활성에 대해 평가하였다. 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자를 질병 발병 전 또는 직후에 최대 4회 투여하였다. 시험된 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자는 불활성 Fc(예컨대 SEQ ID NO:637에 제시된 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 함유함)에 융합된, SEQ ID NO: 570에 제시된 바와 같은 N52H/N57Y/Q100P 또는 SEQ ID NO: 565에 제시된 바와 같은 N52H/N57Y/Q100R를 함유하였다.

[1145] [0742] 관절 염증의 유도를 위해,-18 또는-21일에 닭 또는 소의 콜라겐 II/CFA 에멀젼을, 제0일에 닭 또는 소의 콜라겐 II/IFA 에멀젼 ('부스트')을 마우스 꼬리에 주사하였다. 예방적 투여를 위해, 질병 발병 전, 부스트 당일에 시작하여, 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자 (N52H/N57Y/Q100P)를 4회 용량으로 투여하였다. 치료/지연 처치를 위해, 관찰된 발 점수(paw score)가 1보다 클 때 시작하여, 마우스에게 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자 (N52H/N57Y/Q100R)를 투여하고, 총 4회 용량에 대해 2일마다 한번 투약하였다. 대조군으로서, Fc 단독 분자 및 CTLA-4-Fc (아바타셉트) 분자도 시험하였다. 발적 또는 붓기를 기반으로 발 점수를 정하였다. 또한 항-콜라겐 (CII IgG) 항체 및 IL-6 및 TNFα 전염증성 사이토카인을 측정하기 위해 혈청도 수집하였다. 배출 림프절로부터의 세포를 수집하고, CD4, CD8, CD44 또는 T 모낭 헬퍼(TFH) 세포의 마커 (CD25-CD4+ PD-1+ CXCR5+)에 대해 염색하였다. 도 29A-29D는 예방적 투여에 대한 결과를 보여준다. 예방적 투여 치료에서 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자로 처리된 마우스들은 더 낮은 평균 합계 발 점수가 더 낮은 것(도 29A), 그리고 탐지된 CII IgG가 감소된 것(도 29B)으로부터 알 수 있는 바와 같이 질병을 억제하였다. ICOSL IgV-Fc vs. 아바타셉트의 경우 * $p<0.05$, ICOSL IgV-Fc vs. PBS의 경우 ** $p<0.001$ (반복-측정 이원분산분석(2-way ANOVA)). Fc 대조군과 비교하여 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자로 처리된 마우스에서 더 낮은 수준의 혈청 사이토카인(도 29C) 및 CD44+ 활성화된 T 세포 또는 TFH 세포(도 29D)가 관찰되었다; * $p< 0.05$, ** $p< 0.01$, *** $p< 0.001$, **** $p< 0.0001$ (일원분산분석(1-way ANOVA)에 의함). 배출 림프절에서 B 세포의 분율은 ICOSL IgV-Fc 처리군 대 Fc 대조군 ($p <0.05$)에서 유의하게 감소되었다 (도 29E).

[1146] [0743] 도 30A-30D는 지연된 투약 결과를 보여준다. 변이체 ICOSL-IgV Fc는 아바타셉트 대조군을 포함하는 다른 그룹과 비교하여 최저 평균 합계 발 점수 (도 30A) 및 가장 높은 체중 변화 백분율(도 30B)을 결과시켰다. 도 30C 및 도 30D에 도시된 바와 같이. 변이체 ICOS IgV-Fc로 처리된 마우스에서 치료적 CIA 모델에서 혈청 사이토카인 역시도 억제되었다. 그룹들 간의 통계적 유의성: Student's 언페어드 t-검정에 의해 *$p<0.05$; **$p<0.01$; ***$p<0.001$. 도 30C 및 도 30D에서, 점선 수평선은 각각의 사이토카인에 대한 최저정량한계(LLOQ)를 나타낸다.

[1147] [0744] 이와 함께, 이들 데이터는 CD28 및 ICOS 경로가 염증성 관절염에서 중요한 역할을 한다는 것을 입증한다. 특히, 변이체 ICOSL 듀얼 CD28/ICOS 길항제의 우수한 활성은 두 경로 모두의 차단이 필요하다는 것과 단일 경로 차단에 의해서는 오직 부분적인 이점만이 달성된다는 관찰과 일치한다.

[1148] **실시예 35**

[1149] **EAE 모델에서 ICOSL IgV-Fc 융합 분자의 생체내 효과 평가**

[1150] [0745] 입양 전달 실험 자가면역 뇌척수염 (EAE) 모델에서 항염증 활성에 대해 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자를 평가하였다. 불활성 Fc (인간 IgG1 Fc에서 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A 함유)에 융합된 변이체 ICOSL IgV (N52H/N57Y/Q100R; 서열 565)를 함유하는 시험된 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자.

[1151] [0746] 암컷 C57BL/6 마우스에 MOG35-55/CFA 에멀젼을 피하주사하였다. 11일 후, 비장 세포를 수득하고 MOG35-55 펩타이드, IL-12 및 항-IFNγ와 함께 배양하였다. 배양 3일 후 뇌척수염 T 세포를 복강내 주사를 통해 전달하였다(제0일). 마우스에 제0일에 시작하여 격일마다 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자를 총 5회 용량으로 투여하였다. 대조군으로서, Fc 단독 분자 및 CTLA-4-Fc 분자(아바타셉트)도 시험하였다. T 세포의 주사 후 20일 동안, 마우스를 칭량하고, 모니터링하고, 표 33에 기재된 바와 같이 EAE 점수를 평가하였다. 연구 종료시, 전 염증성 사이토카인의 분석을 위해 혈청을 수집하고, 유세포 분석을 위해 배출 림프절로부터의 세포를 수집하였다.

표 33. EAE 점수	
점수	임상 관찰
0	운동 기능에 뚜렷한 변화 없음
1	저는 꼬리
2	저는 꼬리 및 뒷다리 약화
3	저는 꼬리 및 뒷다리의 완전한 마비, 또는 한쪽 앞다리와 한쪽 뒷다리의 마비가 동반된 저는 꼬리, 또는 다음의 모든 것: 1) 심각한 머리 기울임, 2) 케이지 가장자리만 따라 걷기, 3) 케이지 벽을 향해 밀기, 4) 꼬리로 들어올릴 때 돌기.
4	저는 꼬리, 완전한 뒷다리 및 부분적인 앞다리 마비
5	완전한 뒷다리 및 완전한 앞다리 마비, 운동성 없음; 또는 마우스가 케이지 안에서 자발적으로 구름; 또는 마비로 인한 마우스 절명.

[1152]

[1153] [0747] 도 31A에 도시된 바와 같이. 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자로 처리된 마우스들은 EAE 마우스 모델에서 더 낮은 EAE 점수가 나타내는 바와 같이 질환을 억제하였다: 일원분산분석(1-way ANOVA)에 의한 곡선하 면적(AUC)에 의해 *p<0.0001; 대조군과 비교한 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자.

[1154] [0748] 사타구니 림프절 T 세포의 유세포 분석을 위해, 세포를 생존능 염료로 염색하고, 항-CD44, 항-CD62L, 항-CD4, 항-CD8로 분석하고, 생존가능한 나이브(CD62L+CD44-) 및 T 이펙터 메모리 Tem) (CD62L- CD44+) CD4+ 및 CD8+ T 세포의 백분율을 평가하였다. 도 31C에 도시된 바와 같이, CD4+ 및 CD8+ Tem 세포는 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자에 의한 처리에 의해 감소되었다(**** p<0.0001; *** p<0.001, 일원분산분석(1-way ANOVA)에 의함).

[1155] [0749] 혈청 사이토카인을 제0일(1차 투약으로부터 2 시간 후) 및 제6일(4차 투약 1시간 전)에 평가하였다. 도 31D에 도시된 바와 같이, 시험된 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자는 IL-5, IL-10, IL-12p70 및 TNFα를 포함하여 제0일에 혈청에서 전 염증성 사이토카인의 감소를 초래하였다. 제6일에, IFN-감마 및 IL-6의 혈청 수준은 Fc 대조군과 비교하여 변이체 ICOSL IgV-Fc 융합 분자 처리에 의해 감소되었다.

[1156] **실시예 36**

[1157] **이식편-대-숙주-질병(GvHD) 모델에서 변이체 ICOSL-IgV Fc의 용량 범위 연구**

[1158] [0750] 이식편-대-숙주-질병(GVHD) 모델에서, 활성 Fc(예컨대 SEQ ID NO:637에 제시된, 인간 IgG1 Fc 중 돌연변이들 L234A, L235E 및 G237A 함유)에 융합된 변이체 ICOSL IgV (N52H/N57Y/Q100R; SEQ ID NO: 565)를 함유하는 변이체 ICOSL IgV-Fc 분자를 20, 100 또는 500 μg의 용량 범위로 이용하여 용량 연구를 수행하였다. 변이체 ICOSL IgV-Fc 분자의 활성을 벨라타셉트 (CTLA-4-FcL104E/A29Y; 미국 특허출원 공개 번호 US2016/0271218)와 비교하였다.

[1159] [0751] 암컷 NSG 마우스 (그룹 1의 경우 그룹당 n = 5, 무처리; 그룹 2 내지 처리의 경우 그룹당 n = 10)에게 10 mg의 감마 글로불린을 피하투여한 다음,-1일에 조사하였다(100 cGy/rad). 제0일 (조사 후 24 시간 이내)에, 그룹 2-7의 마우스에게 표 34에 제시된 바와 같은 시험 물품을 투여한 다음, 모든 마우스에게 투여 후 꼬리 정맥을 통해 $1x10^7$ 인간 PBMC를 IV 주사하였다.

[1160] [0752] 연구 기간 동안 마우스를 일주일에 3회 평가하고 체중 감량, 자세, 활동성, 마우스의 모질 및 마우스 피부에 기초하여 질병을 점수 매김으로써 질병 활동 지수(DAI)를 결정하였다. 42일에 연구를 종료한 후, 생존, 체중 감소 및 질병 활성의 종말점 측정을 평가하였다. 연구 종료 시점에 생존한 동물의 백분율을 나타내는 카플란-마이어 생존 플롯을 작성하고 Mantel-Cox 및 Gehan-Breslow-Wilcox 테스트 (95% CI)를 이용하여 생존 곡선을 비교 분석하였다. 연구 말기(제42일)에 생존 마우스로부터 혈액/혈청 샘플을 수집하고 마우스 또는 인간 마커, CD4, CD8, CD28, ICOS, 활성화 또는 피로 마커(PD-1, Ki67) 및 FoxP3 (Tregs의 마커)를 비롯한 T 세포의 마커에 대해 세포를 유세포 분석법으로 평가하였다. 혈청의 전 염증성 사이토카인(예컨대 IFN-감마, IL-10, IL-12(p70), IL-17A, IL-4, IL-5 및 TNFα)의 수준도 평가하였다.

[1161]

표 34: 투약 스케줄							
그룹	N	시험 물품	용량 (μg)	용량 부피 (μl)	경로	스케줄	투약 개시
1	5	무처리	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
생존/DAI							
2	10	시염수	n/a	100	IP	주 3 회 4 주	제 0 일
3	10	변이체 ICOSL IgV-Fc	500	100	IP	주 3 회 4 주	제 0 일
4	10	변이체 ICOSL IgV-Fc	100	100	IP	주 3 회 4 주	제 0 일
5	10	변이체 ICOSL IgV-Fc	20	100	IP	주 3 회 4 주	제 0 일
6	10	벨라타셉트	100	100	IP	주 3 회 4 주	제 0 일
PK/생존//DAI							
7	9	변이체 ICOSL IgV-Fc	100	100	IP	단일 제 1 일	제 1 일

[1162] [0753] 도 32A-32B는 각각의 투여 스케줄에 따라 처리된 GVHD 마우스의 생존 및 DAI 점수를 보여준다. 도시된 바와 같이, 시험된 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)는 모든 용량 수준에서, 벨라타셉트로 처리된 마우스에 비해 생존을 유의하게 향상시키고(도 32A) 질병 점수를 감소시켰다(도 32B)(즉 제42일에 각각 100% vs. 40% 생존; Mantel-Cox 로그 순위 테스트에 의해 $p < 0.01$). 특히, 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)의 단일 용량 (100 μg) 투여는 100 μg 벨라타셉트의 반복 투여와 유사하게 질병으로부터의 보호를 제공하였다.

[1163] [0754] 연구 말미에서 수집된 혈액의 유세포 분석 결과, 인간 세포/마우스 세포의 감소된 비율(도 33A) 및 대폭 감소된 총 T 세포 카운트(도 33B)에 의해 관찰되는 바와 같이, 시험된 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)가 전달된 인간 T 세포의 팽창을 효과적으로 억제하는 것으로 입증되었다. 도 33C-33F에 도시된 바와 같이, ICOS (도 33C-33D) 및 CD28 (도 33E-33F)에 대해 공동-염색된 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 연구 말기에 수집된 혈액의 유세포 염색 결과, 비록 ICOS를 발현하는 CD4+ 및 CD8+ T 세포들이 벨라타셉트-처리된 마우스에서 쉽게 탐지 가능하긴 했지만, 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)로 처리된 그룹에서는 기본적으로 염색이 되지 않은 것으로 입증되었다. 이러한 결과는 ICOSL IgV-Fc- 처리된 마우스에 잔류하는 T 세포가 없다는 것(lack)과 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)의 그의 표적 분자 CD28 및 ICOS에 대한 결합 능력 및 유세포 분석 항체에 의한 그들의 탐지 차단 능력과 일치한다. 얼마 남지 않은 인간 T 세포 상에서의 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)의 결합은 항-인간 IgG Fc를 이용한 탐지에 의해 확인되었다. 전이된 인간 T 세포의 대부분은 초기에 CD28을 발현하고 단지 10-20%가 ICOS+인 반면, 연구 종결/종료시 식염수 또는 벨라타셉트로 처리된 마우스에 남아있는 활성화된 T 세포는 >80% ICOS+라는 점은 주목할만하다.

[1164] [0755] CD4+ 및 CD8+ T 세포에서 PD1의 낮은 발현 및 CD4+ T 세포에서의 감소된 Ki67 발현에 의해 입증되는 바와 같이, T 세포의 활성화 또는 고갈 마커의 존재 역시도, 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)로 처리된 그룹에서 억제되었다(도 34A-3B). 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)로 처리된 그룹에서 안정하게 유지된 이펙터 T 세포 대 Treg의 비율을 벨라타셉트와 비교하였다 (도 34C). 혈청의 전 염증성 사이토카인 역시도 벨라타셉트에 비해 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)로 처리된 그룹에서 억제되었다 (도 35A-35D).

[1165] [0756] 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)의 혈청 노출을 모니터링하기 위해 약동학(PK) 분석 역시도 수행하였다. 검출 시약으로서 항-인간 ICOSL mAb 포획 항체 및 Fc- 특이적 마우스 항-인간 IgG를 사용하여 정량적 PK ELISA를 사용하여 마우스 혈청 샘플에서 시험 물품 농도를 측정하였다.

[1166] [0757] GVHD 모델에서 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)의 관찰된 혈청 노출은 별도의 연구에서 증정된 정상 마우스의 것보다 45% 낮았다(도 35E). GvHD 모델에서 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)의 더 긴 말단 반감기는 GvHD의 나중 시점에서 표적 (CD28, ICOS) 감소에 기인하거나(인간 T 세포가 사라짐에 따라) 및/또는 약물 노출을 방해할 수 있는, 정상 마우스에서의 항-약물 항체 (ADA) 형성에 기인한 것일 수 있다. 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)가 정상 마우스와 비교하여 혈청 노출이 낮다는 관찰은 GvHD 모델에서 표적 매개된 약물 처리(TMDD)에 기인한 것이거나(즉, 마우스 오솔로그에 비해 인간 CD28 및 ICOS에 대한 그의 더 높은 친화력), 및/또는 이 모델에서 사용된 NOD/SCID (NSG) 마우스에서 FcRn의 결여에 기인한 것일 수 있다.

[1167] [0758] 이와 함께, 이들 결과는 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)가 단일 투여로도 강력한 길항 활성을 나타내고, 벨라타셉트에 비해 우수한 활성을 나타낸다는 관찰과 일치한다. 이러한 관찰은 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)가 나타내는 ICOS+ T 세포의 탁월한 제어에 기인하는 것일 수 있는데, 그렇지 않다면 CD28 경로 길항제인 벨라타셉트에서 얻어지는 것과 같은 단일 ICOS 또는 CD28 경로 차단을 탈출한다.

[1168] **실시예 37**

[1169] **CD4+CD45RB고도(high)-유도된 대장염 모델에서 변이체 ICOSL-IgV Fc의 평가**

[1170] [0759] CD4+CD45RB고도(high)-유도된 대장염 모델에서의 질병 발달에 미치는, 불활성 Fc(예컨대 SEQ ID NO:637에 제시된, 인간 IgG1 Fc 중 돌연변이들 L234A, L235E 및 G237A를 함유)에 융합된 변이체 ICOSL IgV (N52H/N57Y/Q100R; SEQ ID NO: 565)를 함유하는 예시적인 변이체 ICOSL IgV-Fc의 효과를 평가하였다.

[1171] [0760] 15 마리의 수컷 BALB/C 공여자 마우스로부터 얻은 비장 세포 현탁액으로부터의 음성 선택에 의해 CD4+CD45RB고도(high) 공여자 세포를 풍부화(enriched)시켰다. 제0일에, 30만개의 CD4+CD45RB고도(high)(Treg 고갈) 공여자 세포를 면역결핍 C.B17(SCID) 마우스 (그룹당 n=12 또는 21 마리)에게 정맥 주사하여 대장염을 유도하였다. 대조군으로서, 이 모델에서 대장염의 발생을 유발하지 않는 30만개의 CD4+ 세포(Treg 세포 함유)를 SCID 마우스 수혜자 (n=12)에게 주사하였다. 세포 이동일에, 각 그룹의 마우스들에게 변이체 ICOSL-IgV Fc 또는 Fc 단독 또는 비히클 대조군을 투여하였다. 표 35는 시험군에 대한 치료 요법을 요약한 것이다.

[1172]

표 35: 치료 요법

그룹	# 마우스	주사된 세포	처리	용량	경로	빈도
1	12	CD4+	PBS (멸균)	-	i.p.	주 3 회 (M,W,F)
2	12	CD4+CD45RBhigh	PBS (멸균)	-	i.p.	주 3 회 (M,W,F)
3	21	CD4+CD45RBhigh	Fc 대조군	300 μg	i.p.	주 3 회 (M,W,F)
5	12	CD4+CD45RBhigh	변이체 ICOSL IgV-Fc	400 μg	i.p.	주 3 회 (M,W,F)

[1173] [0761] 무게(제0일에 칭량 시작) 및 대변 점도(consistency) 점수 (제10일에 채변 시작)를 주 3회 평가하였다. 이 무게 및 대변 점수로부터 일일 질병 활동 지수(DAI)를 계산하였다. 제42일에 연구가 종료된 후, 대장을 취하여 길이 및 무게를 재고 조직학적 분석을 행하였다. 양측 Student t-검정을 이용하여 변이체 ICOSL-IgV Fc 처리 그룹 대 비히클 그룹의 최종 무게 및 최종 대장 무게를 통계적으로 분석 평가하였다. Wilcoxon의 비모수적 T 검정법을 이용하여 대변 점수와 DAI 점수를 비교하였다.

[1174] [0762] DAI 결과를 표 36(DAI) 및 도 36A에 나타내고, 대장 측정치는 표 37에, 대장 조직학 결과는 표 38 및 도 36B에 나타내었다. 나타난 바와 같이, 시험된 변이체 ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)는 이 모델에서 유의적으로 감소된 대장염을 나타냈는데, 이는 염증성 장질환(IBD)을 효과적으로 치료하는데 있어서의 이 이중 CD28/ICOS 길항제의 유용성과 일치한다.

표 36: 질병 활성 점수

처리	최종 % 체중 +/- SD	p 값	최종 대변 점수 +/- SD	p 값	최종 DAI 점수 +/- SD	p 값
대장염 유도되지 않음/비히클	112.3% +/- 3.9%		0.3 +/- 0.5		0.3 +/- 0.5	
비히클	92.7% +/- 11.7%	<0.0001^	1.3 +/- 1.3	0.0016^	3.2 +/- 2.6	0.0003^
Fc 대조군, 300 μg	96.2% +/- 5.4%	0.2656*	1.4 +/- 1.4	0.8836*	2.5 +/- 1.7	0.6948*
ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R), 400 μg	109.6% +/- 4.0%	<0.0001~	0.1 +/- 0.3	0.0014~	0.1 +/- 0.3	<0.0001~

^ 대장염 미유도/비히클과 비교
* 비시클과 비교
~ Fc 대조군, 300 μg 과 비교

[1175]

표 37: 대장 측정

처리	최종 대장 무게 (mg) +/- SD	p 값	최종 대장 길이(mm) +/- SD	p 값	최종 대장 무게/길이 +/- SD	p 값
대장염 유도되지 않음/비히클	175.3 +/- 16.9		82.8 +/- 5.2		2.1 +/- 0.2	
비히클	323.1 +/- 78.0	<0.0001^	77.7 +/- 7.5	0.0668^	4.2 +/- 1.2	<0.0001^
Fc 대조군, 300 μg	276.7 +/- 92.4	0.1602*	77.6 +/- 8.9	0.9911*	3.6 +/- 1.2	0.1843*
ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R), 400 μg	160.8 +/- 24.4	0.0004~	79.4 +/- 6.1	0.5738~	2.0 +/- 0.3	0.0003~

^ 대장염 미유도/비히클과 비교

* 비히클과 비교

~ Fc 대조군, 300 μg 과 비교

[1176]

표 38: 조직학적 결과

				대장(스위스 롤)			
그룹	케이지 #	마우스 #	마우스 ID#	점막	점막하	근육	총 점수
대장염 유도되지 않음/비히클	1	1	1-1	0	0	0	0.0
		2	1-2	0	0	0	0.0
		3	1-3	0	0	0	0.0
		4	1-4	0	0	0	0.0
	2	1	2-1	1	1	0	2.0
		2	2-2	0	0	0	0.0
		3	2-3				
		4	2-4				
	3	1	3-1				
		2	3-2				
		3	3-3				
		4	3-4				
			평균	0.2	0.2	0.0	0.3
			표준편차	0.4	0.4	0.0	0.8
			SEM	0.2	0.2	0.0	0.3
Vehicle	4	1	4-1	3	3	1	7.0
		2	4-2	1	1	0	2.0
		3	4-3	2	2	0	4.0
		4	4-4	2	2	0	4.0
	5	1	5-1	2	3	0	5.0
		2	5-2	2	2	0	4.0
		3	5-3				
		4	5-4				
	6a	1	6a-1				
		2	6a-2				
		3	6a-3				
	6b	1	6b-1				
			평균	2.0	2.2	0.2	4.3
			표준편차	0.6	0.8	0.4	1.6
			SEM	0.3	0.3	0.2	0.7
			대장염 미유도/비히클에 대한 T-검정	0.0001	0.0002	0.3409	0.0003
Fc 대조군, 300 μg	6b	2	6b-2	2	1	0	3.0
		3	6b-3	3	3	1	7.0
	6c	1	6c-1	3	3	0	6.0
		2	6c-2	2	2	2	6.0
		3	6c-3	3	2	1	6.0
	7	1	7-1				
		2	7-2	2	2	1	5.0
		3	7-3	2	1	0	3.0
		4	7-4	2	3	0	5.0
	8	1	8-1	2	1	0	3.0
		2	8-2	2	1	0	3.0
		3	8-3				
		4	8-4	1	1	0	2.0
	9	1	9-1				

[1177]

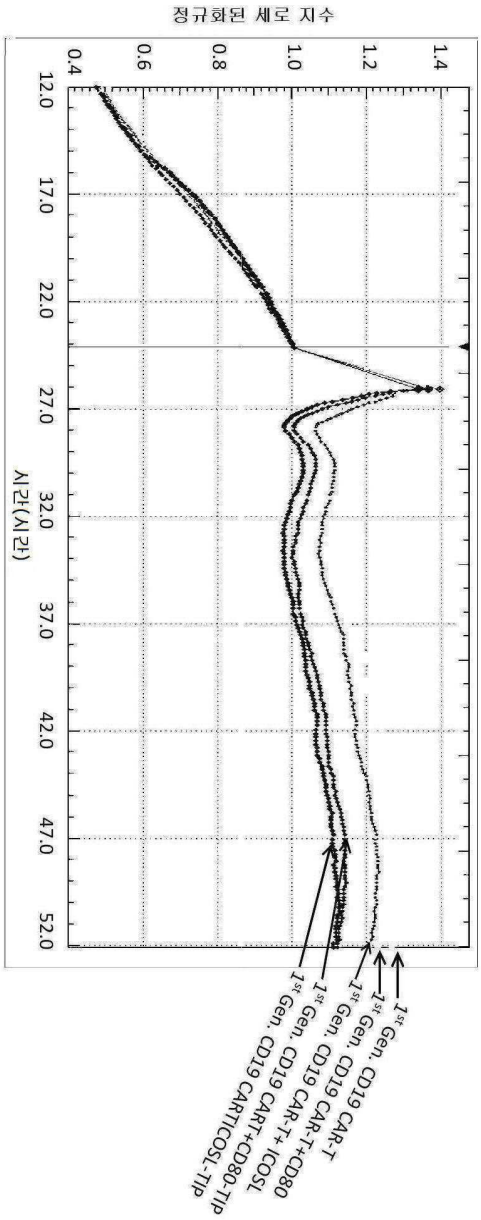
		2	9-2				
		3	9-3				
		4	9-4				
	10	1	10-1				
		2	10-2				
		3	10-3				
		4	10-4				
평균				2.2	1.8	0.5	4.5
표준편차				0.6	0.9	0.7	1.7
SEM				0.2	0.3	0.2	0.5
비히클에 대한 T-검정				0.5676	0.4240	0.3663	0.8885
ICOSL IgV -Fc (N52H/N57Y/Q100R) , 400 μg	14	1	14-1	0	0	0	0.0
		2	14-2	0	0	0	0.0
		3	14-3	0	0	0	0.0
		4	14-4	0	0	0	0.0
	15	1	15-1	0	0	0	0.0
		2	15-2	0	0	0	0.0
		3	15-3				
		4	15-4				
	16	1	16-1				
		2	16-2				
		3	16-3				
		4	16-4				
평균				0.0	0.0	0.0	0.0
표준편차				0.0	0.0	0.0	0.0
SEM				0.0	0.0	0.0	0.0
Fc 대조군에 대한 T-검정				0.0000	0.0002	0.1315	0.0000

[1178]

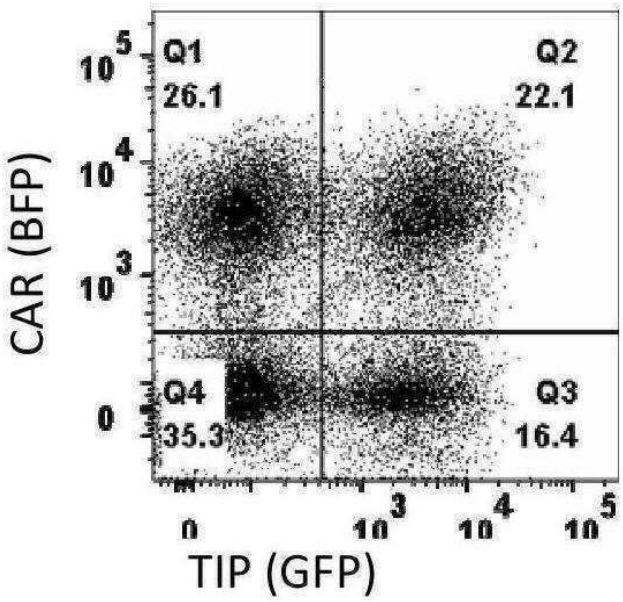
[1179] [0763] 본 발명은 예를 들어 본 발명의 다양한 측면을 설명하기 위해 제공된, 특정 개시된 구체예들로 그 범위가 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 설명된 조성물과 방법에 대한 다양한 변형이 가능하다는 것은 본 명세서의 설명과 교시 내용으로부터 자명하다. 이러한 변형은 본 발명의 진정한 범위와 정신을 벗어나지 않고 실시될 수 있으며 본 명세서의 개시 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

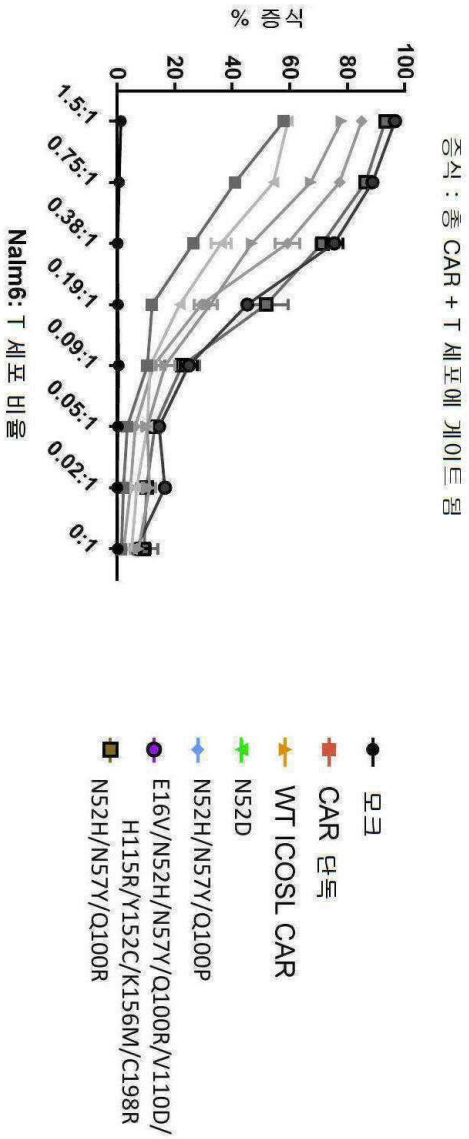
도면1


정규화된 세로 지수
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
시간(시간)
12.0
17.0
22.0
27.0
32.0
37.0
42.0
47.0
52.0
1st Gen. CD16 CAR-T+CD80-Tip
1st Gen. CD16 CAR-T+ICOSL
1st Gen. CD16 CAR-T+CD80
1st Gen. CD16 CAR-T
1st Gen. CD16 CAR-T

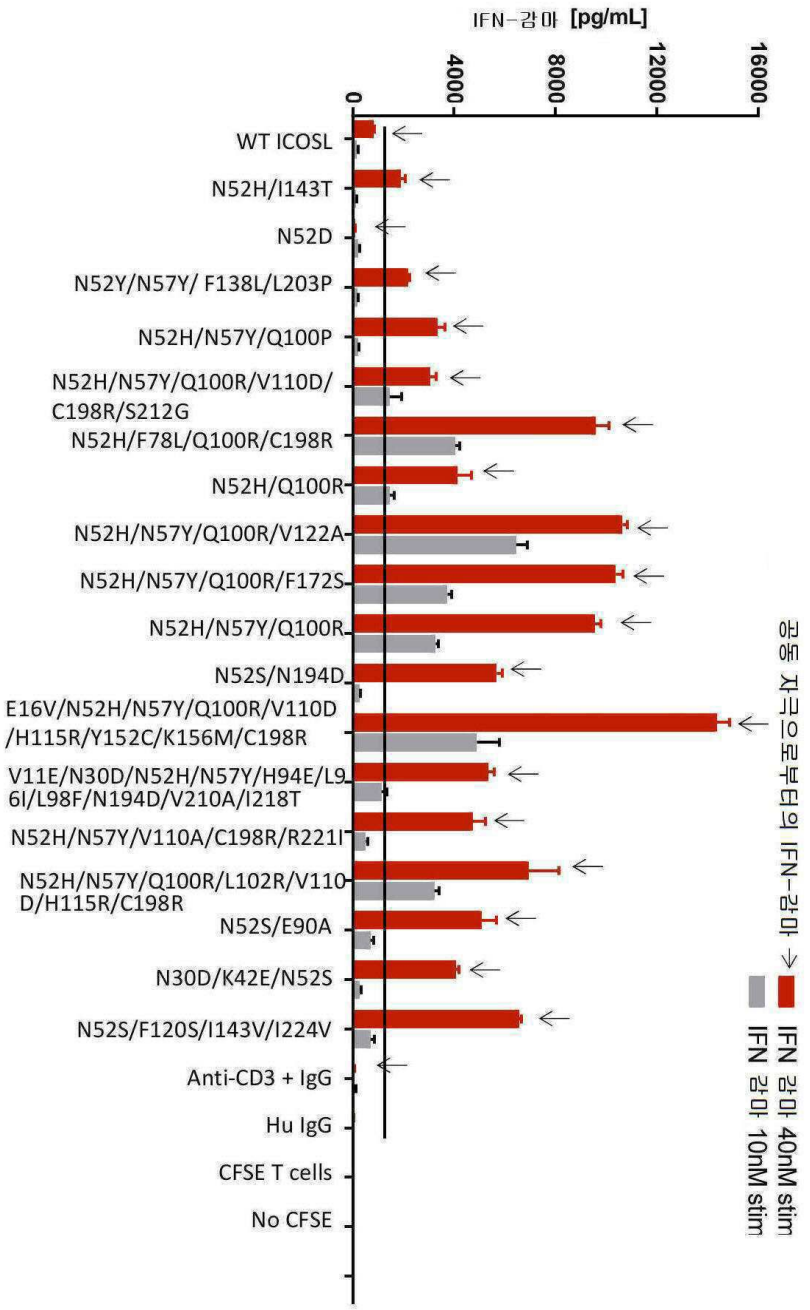
도면2a



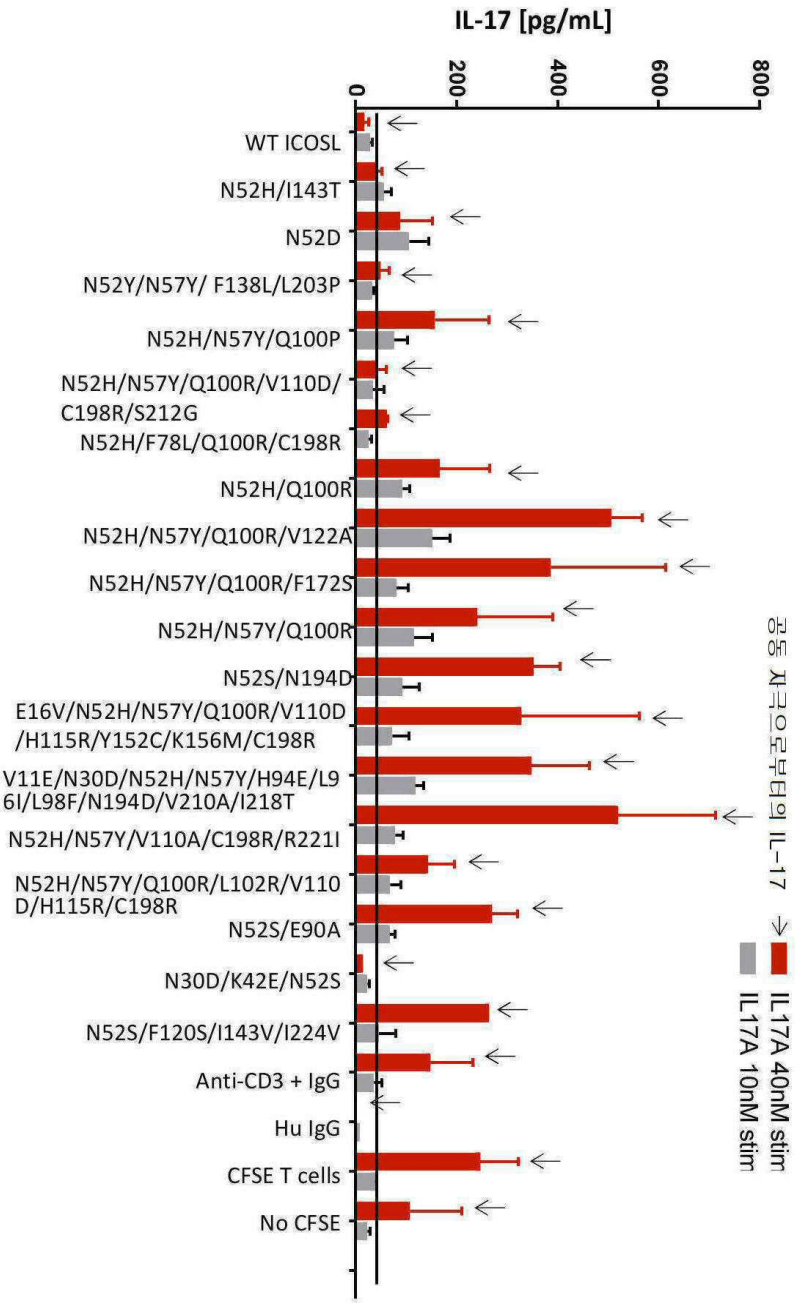
도면2b


% 증식
100
80
60
40
20
0
1.5:1
0.75:1
0.38:1
0.19:1
0.09:1
0.05:1
0.02:1
0:1
Nalm6: T 세포 비율
종식 : 총 CAR + T 세포에 게이트 됨
모크
CAR 단독
WT ICOSL CAR
N52D
N52H/N57Y/Q100P
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/
H115R/Y152C/K156M/C198R
N52H/N57Y/Q100R

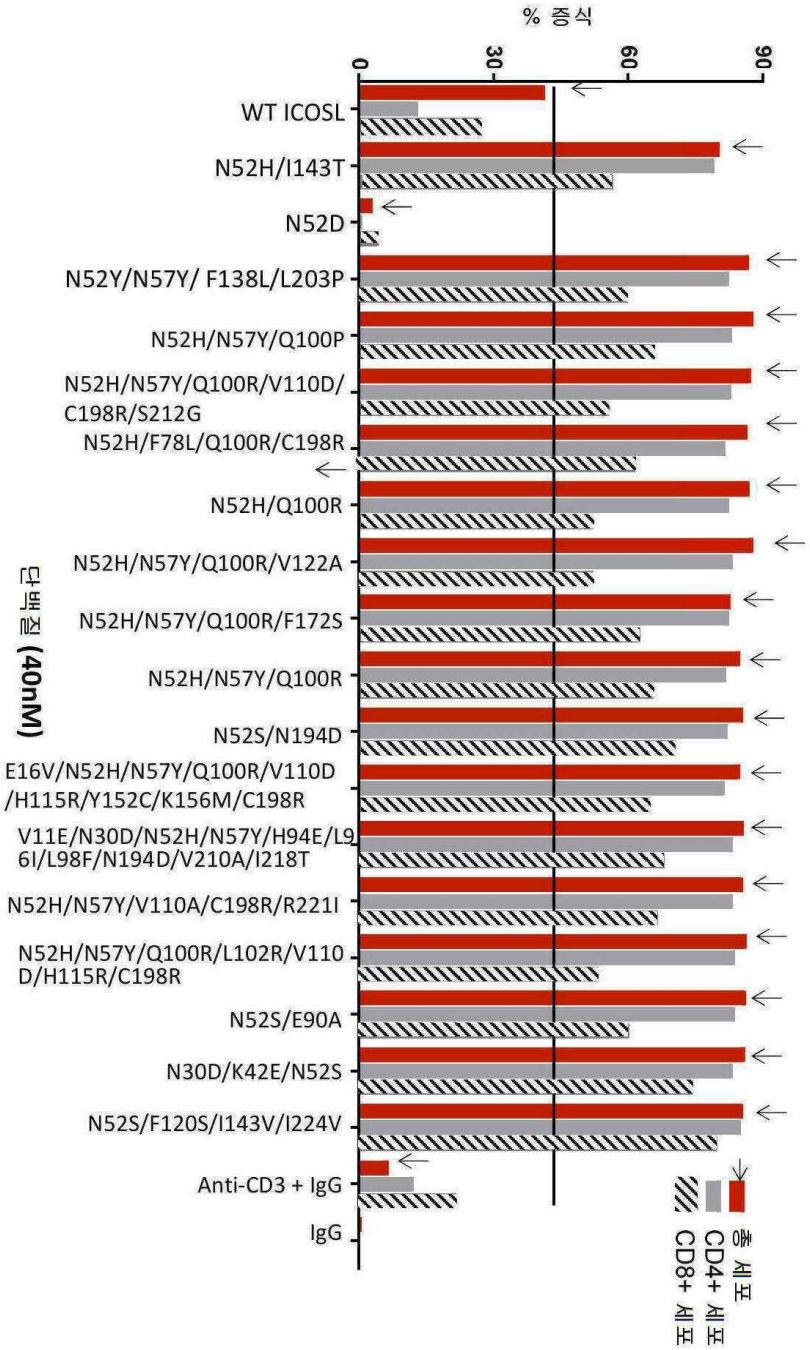
도면3a


IFN-감마 [pg/mL]
0
4000
8000
12000
16000
WT ICOSL
N52H/I143T
N52D
N52Y/N57Y/ F138L/L203P
N52H/N57Y/Q100P
N52H/N57Y/Q100R/V110D/
C198R/S212G
N52H/F78L/Q100R/C198R
N52H/Q100R
N52H/N57Y/Q100R/V122A
N52H/N57Y/Q100R/F172S
N52H/N57Y/Q100R
N52S/N194D
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D
/H115R/Y152C/K156M/C198R
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L9
6I/L98F/N194D/V210A/I218T
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110
D/H115R/C198R
N52S/E90A
N30D/K42E/N52S
N52S/F120S/I143V/I224V
Anti-CD3 + IgG
Hu IgG
CFSE T cells
No CFSE
공동 자극으로부터의 IFN-감마
IFN 감마 40nM stim
IFN 감마 10nM stim

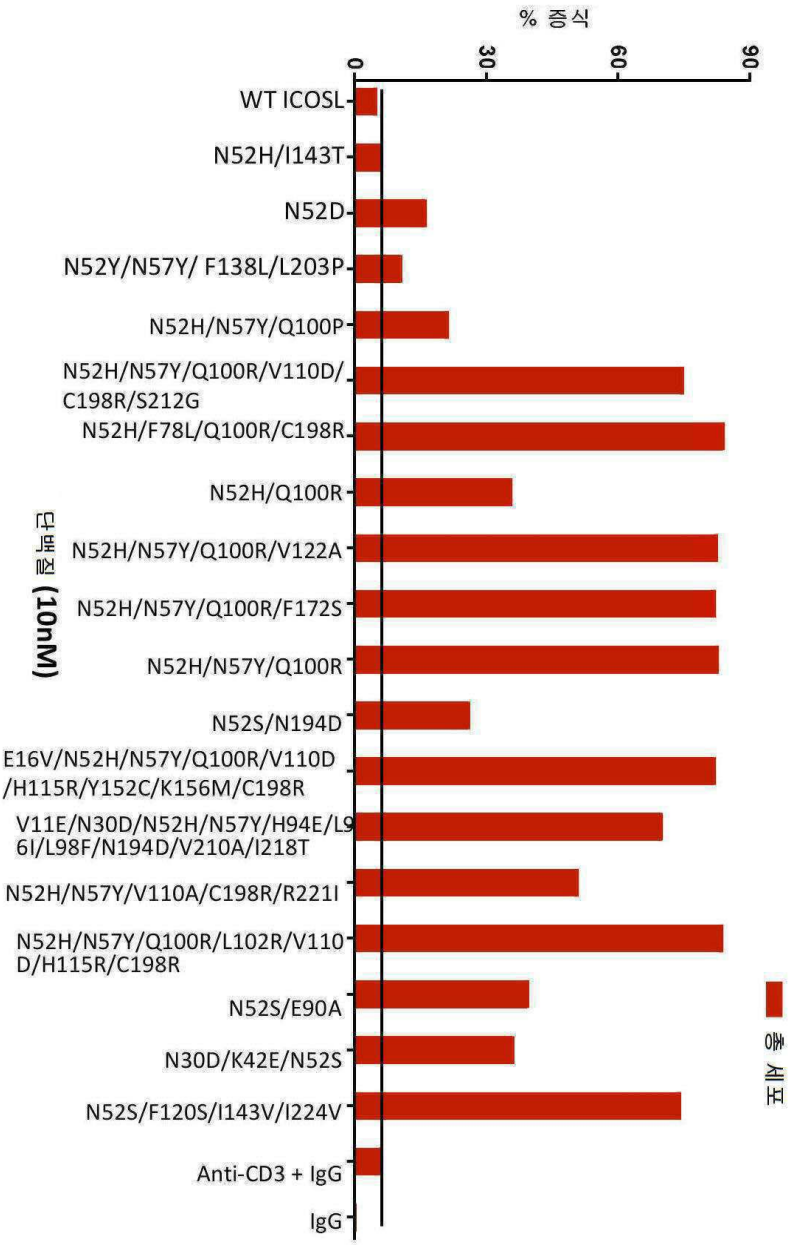
도면3b


IL-17 [pg/mL]
0
200
400
600
800
WT ICOSL
N52H/I143T
N52D
N52Y/N57Y/ F138L/L203P
N52H/N57Y/Q100P
N52H/N57Y/Q100R/V110D/
C198R/S212G
N52H/F78L/Q100R/C198R
N52H/Q100R
N52H/N57Y/Q100R/V122A
N52H/N57Y/Q100R/F172S
N52H/N57Y/Q100R
N52S/N194D
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D
/H115R/Y152C/K156M/C198R
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L9
6I/L98F/N194D/V210A/I218T
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110
D/H115R/C198R
N52S/E90A
N30D/K42E/N52S
N52S/F120S/I143V/I224V
Anti-CD3 + IgG
Hu IgG
CFSE T cells
No CFSE
공동 자극으로부터의 IL-17
IL17A 40nM stim
IL17A 10nM stim

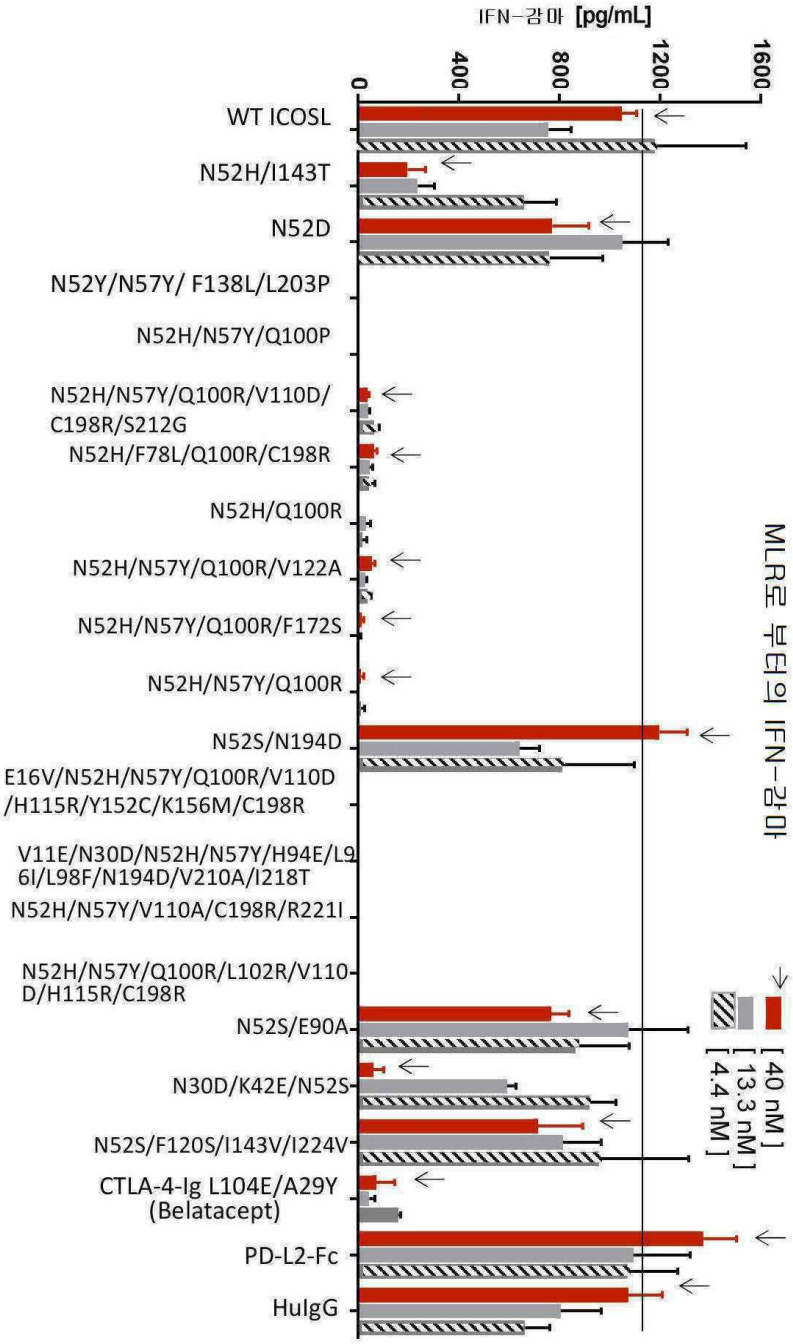
도면4a


% 증식
0
30
60
90
WT ICOSL
N52H/I143T
N52D
N52Y/N57Y/ F138L/L203P
N52H/N57Y/Q100P
N52H/N57Y/Q100R/V110D/
C198R/S212G
N52H/F78L/Q100R/C198R
N52H/Q100R
N52H/N57Y/Q100R/V122A
N52H/N57Y/Q100R/F172S
N52H/N57Y/Q100R
N52S/N194D
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D
/H115R/Y152C/K156M/C198R
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L9
6I/L98F/N194D/V210A/I218T
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110
D/H115R/C198R
N52S/E90A
N30D/K42E/N52S
N52S/F120S/I143V/I224V
Anti-CD3 + IgG
IgG
단백질 (40nM)
총 세포
CD4+ 세포
CD8+ 세포

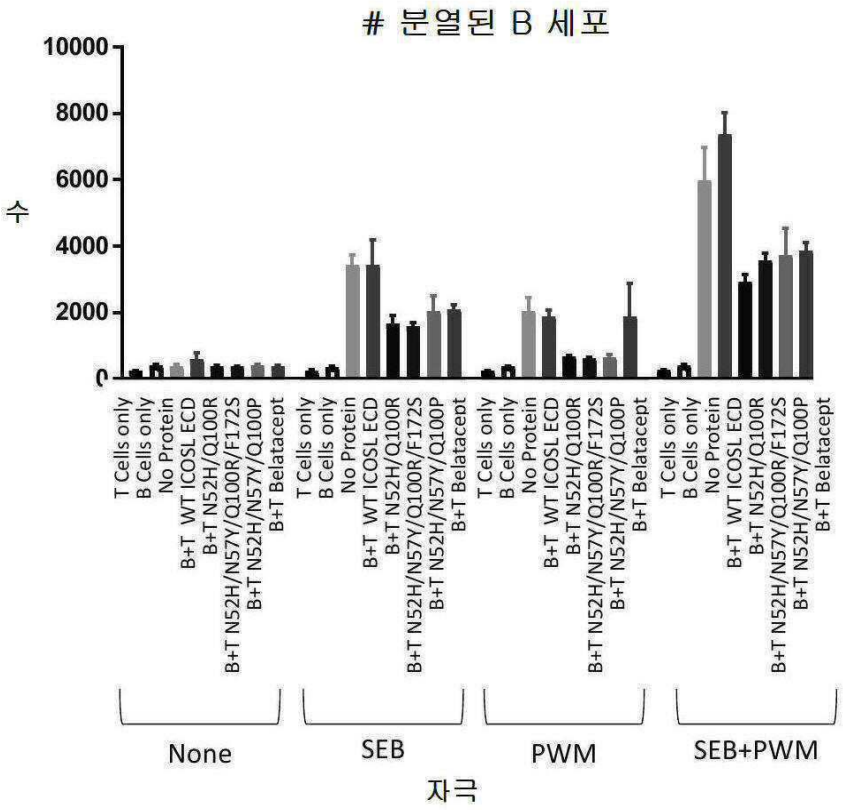
도면4b


% 증식
0
30
60
90
WT ICOSL
N52H/I143T
N52D
N52Y/N57Y/ F138L/L203P
N52H/N57Y/Q100P
N52H/N57Y/Q100R/V110D/
C198R/S212G
N52H/F78L/Q100R/C198R
N52H/Q100R
N52H/N57Y/Q100R/V122A
N52H/N57Y/Q100R/F172S
N52H/N57Y/Q100R
N52S/N194D
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D
/H115R/Y152C/K156M/C198R
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L9
6I/L98F/N194D/V210A/I218T
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110
D/H115R/C198R
N52S/E90A
N30D/K42E/N52S
N52S/F120S/I143V/I224V
Anti-CD3 + IgG
IgG
단백질 농도 (10nM)
총 세포

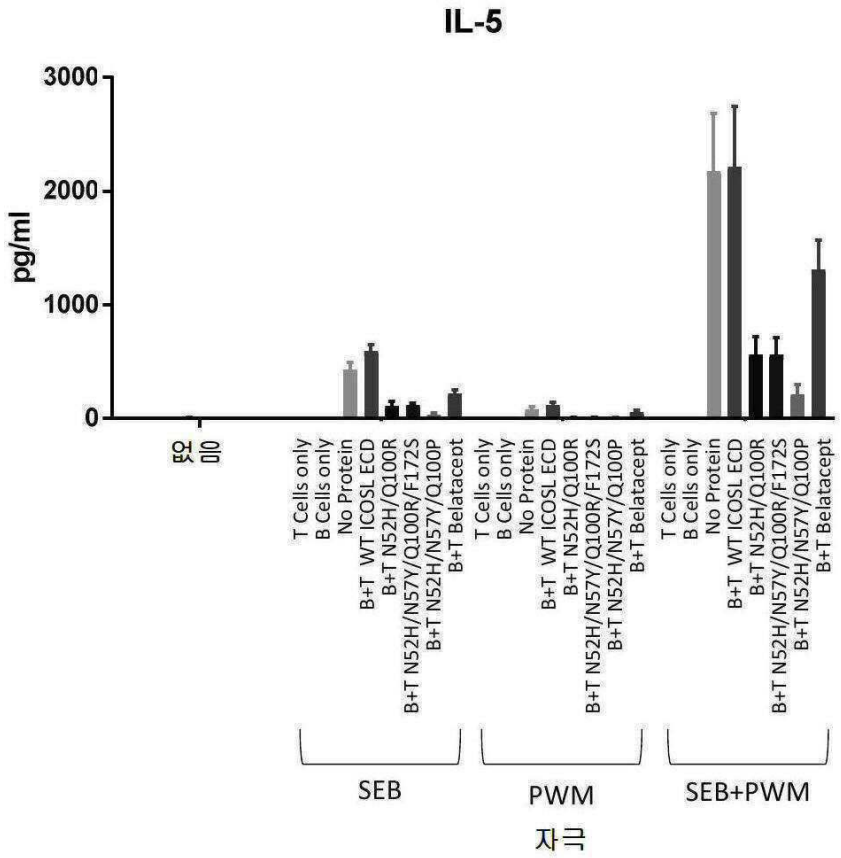
도면5


IFN-감마 [pg/mL]
0
400
800
1200
1600
WT ICOSL
N52H/I143T
N52D
N52Y/N57Y/ F138L/L203P
N52H/N57Y/Q100P
N52H/N57Y/Q100R/V110D/
C198R/S212G
N52H/F78L/Q100R/C198R
N52H/Q100R
N52H/N57Y/Q100R/V122A
N52H/N57Y/Q100R/F172S
N52H/N57Y/Q100R
N52S/N194D
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D
/H115R/Y152C/K156M/C198R
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L9
6I/L98F/N194D/V210A/I218T
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110-
D/H115R/C198R
N52S/E90A
N30D/K42E/N52S
N52S/F120S/I143V/I224V
CTLA-4-Ig L104E/A29Y
(Belatacept)
PD-L2-Fc
HuIgG
MLR로 부터의 IFN-감마
[40 nM]
[13.3 nM]
[4.4 nM]

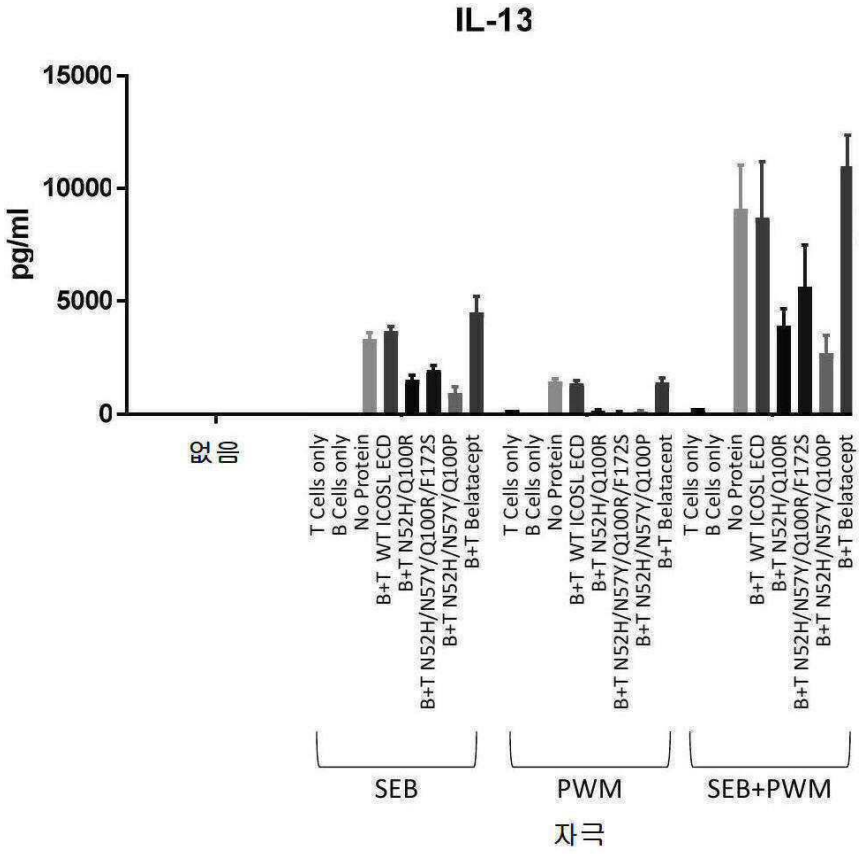
도면6a


분열된 B 세포
10000
8000
6000
4000
2000
0
수
T Cells only
B Cells only
No Protein
B+T WT ICOSL ECD
B+T N52H/Q100R
B+T N52H/N57Y/Q100R/F172S
B+T N52H/N57Y/Q100P
B+T Belatacept
None
SEB
PWM
SEB+PWM
자극

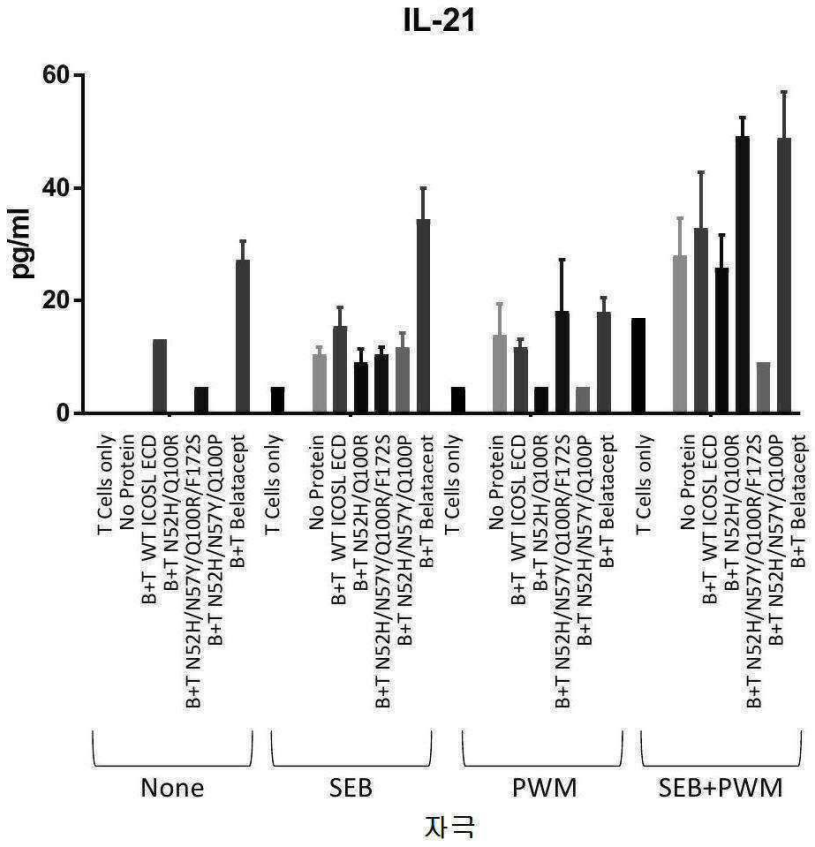
도면6b


IL-5
pg/ml
3000
2000
1000
0
없음
T Cells only
B Cells only
No Protein
B+T WT ICOSL ECD
B+T N52H/Q100R
B+T N52H/N57Y/Q100R/F172S
B+T N52H/N57Y/Q100P
B+T Belatacept
SEB
PWM
SEB+PWM
자극

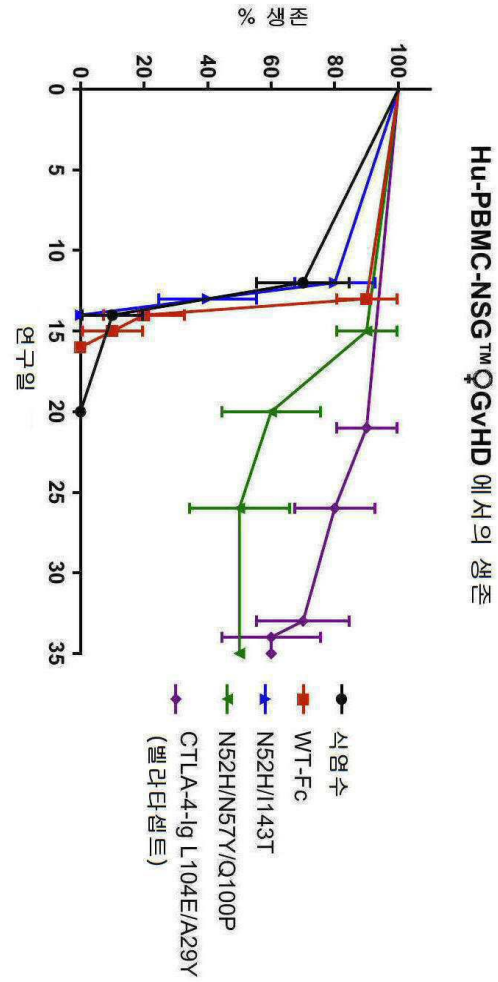
도면6c


IL-13
15000
10000
5000
0
pg/ml
없음
T Cells only
B Cells only
No Protein
B+T WT ICOSL ECD
B+T N52H/Q100R
B+T N52H/N57Y/Q100R/F172S
B+T N52H/N57Y/Q100P
B+T Belatacept
T Cells only
B Cells only
No Protein
B+T WT ICOSL ECD
B+T N52H/Q100R
B+T N52H/N57Y/Q100R/F172S
B+T N52H/N57Y/Q100P
B+T Belatacept
T Cells only
B Cells only
No Protein
B+T WT ICOSL ECD
B+T N52H/Q100R
B+T N52H/N57Y/Q100R/F172S
B+T N52H/N57Y/Q100P
B+T Belatacept
SEB
PWM
SEB+PWM
자극

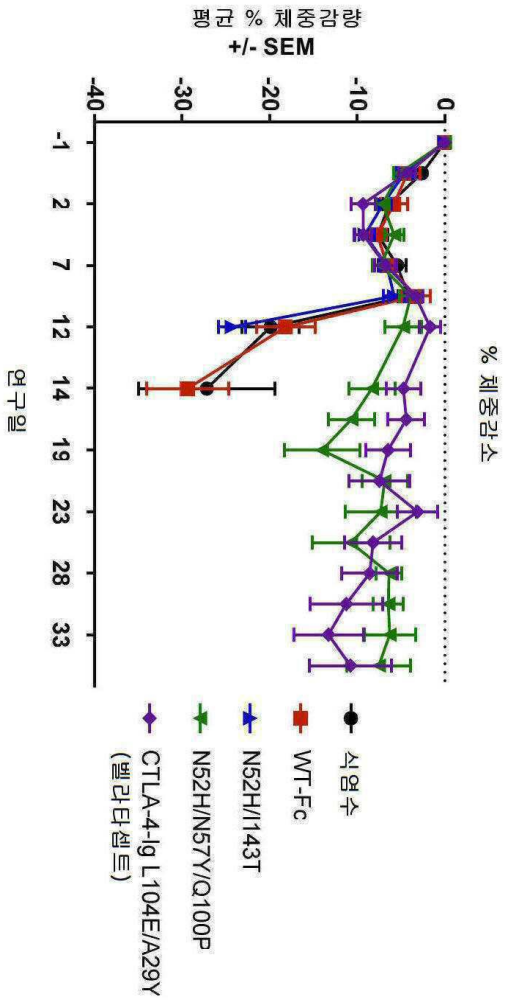
도면6d


IL-21
pg/ml
60
40
20
0
T Cells only
No Protein
B+T WT ICOSL ECD
B+T N52H/Q100R
B+T N52H/N57Y/Q100R/F172S
B+T N52H/N57Y/Q100P
B+T Belatacept
None
SEB
PWM
SEB+PWM
자극

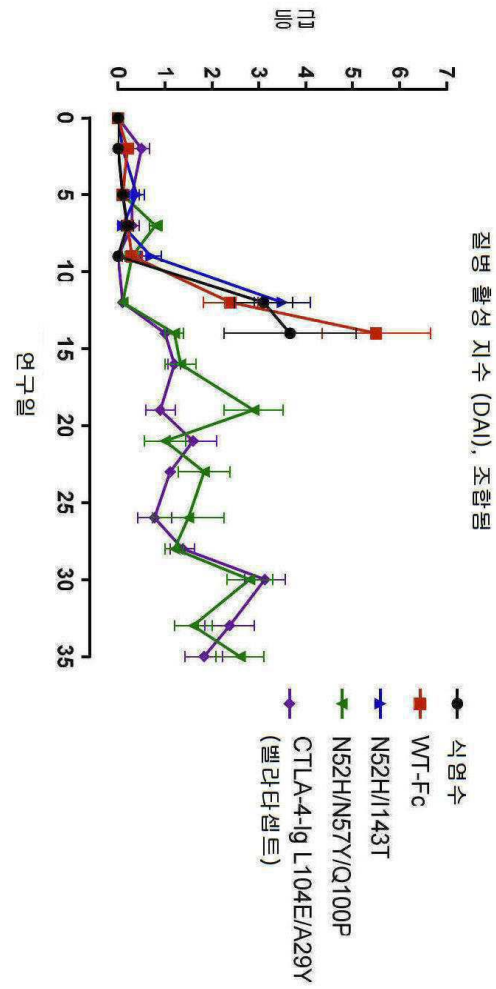
도면7a


Hu-PBMC-NSG™ GvHD 에서의 생존
% 생존
0
20
40
60
80
100
연구일
0
5
10
15
20
25
30
35
식염수
WT-Fc
N52H/I143T
N52H/N57Y/Q100P
CTLA-4-Ig L104E/A29Y
(벨라타셉트)

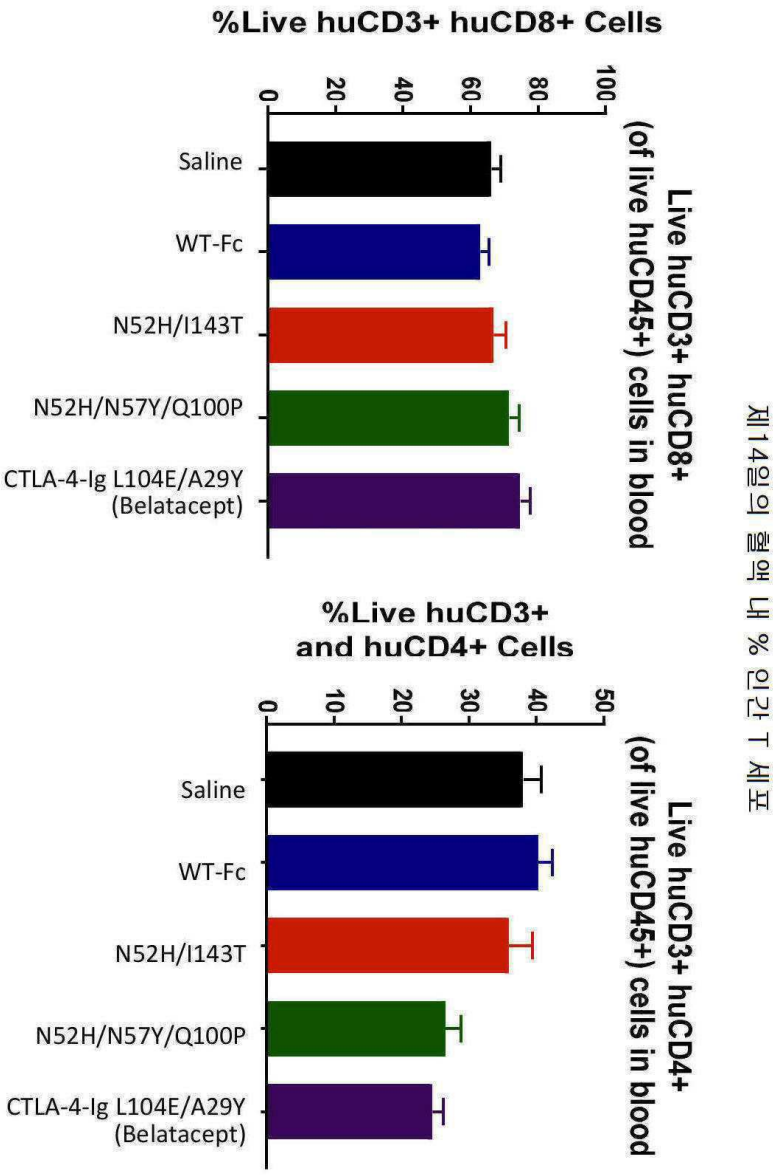
도면7b


평균 % 체중감량
+/- SEM
-40
-30
-20
-10
0
-1
2
7
12
14
19
23
28
33
연구일
% 체중감소
식염수
VVT-Fc
N52H/I143T
N52H/N57Y/Q100P
CTLA-4-Ig L104E/A29Y
(벨라타셉트)

도면7c

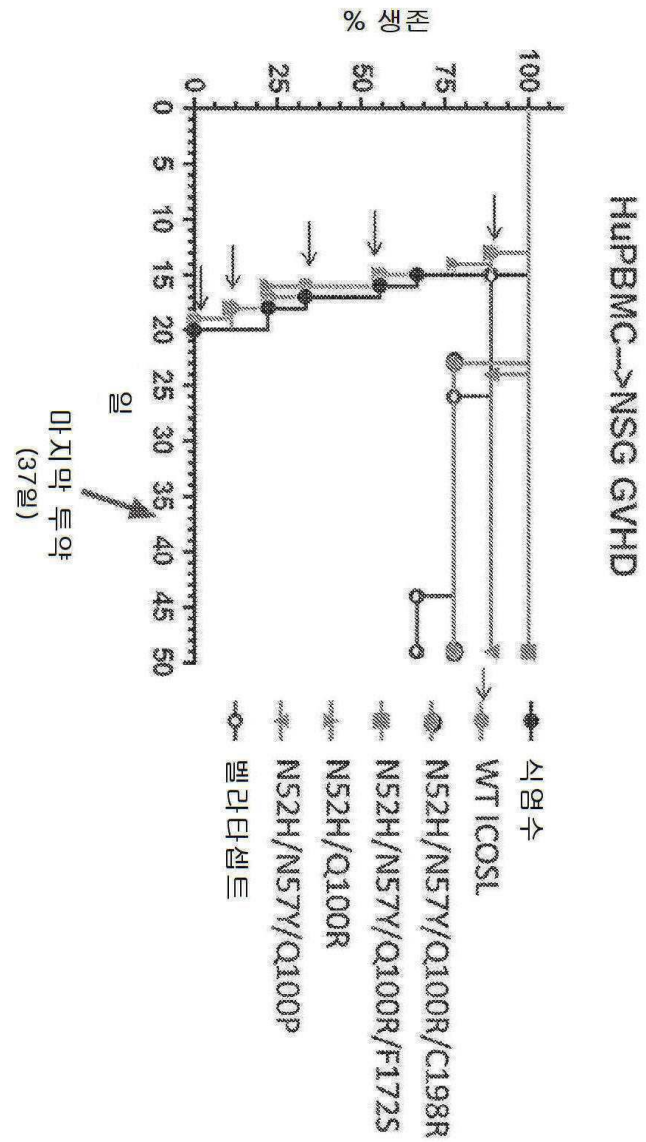

질병 활성 지수 (DAI), 조합됨
0
1
2
3
4
5
6
7
0
5
10
15
20
25
30
35
연구일
식염수
WT-Fc
N52H/I143T
N52H/N57Y/Q100P
CTLA-4-Ig L104E/A29Y
(벨라타셉트)

도면7d

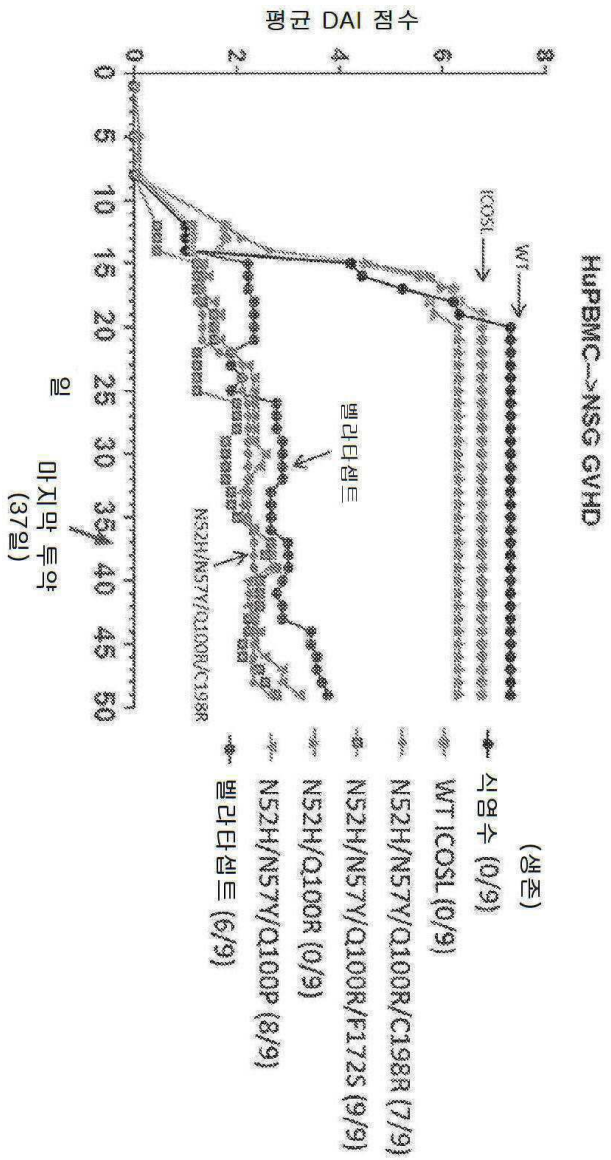


제14일의 혈액 내 % 인간 T 세포

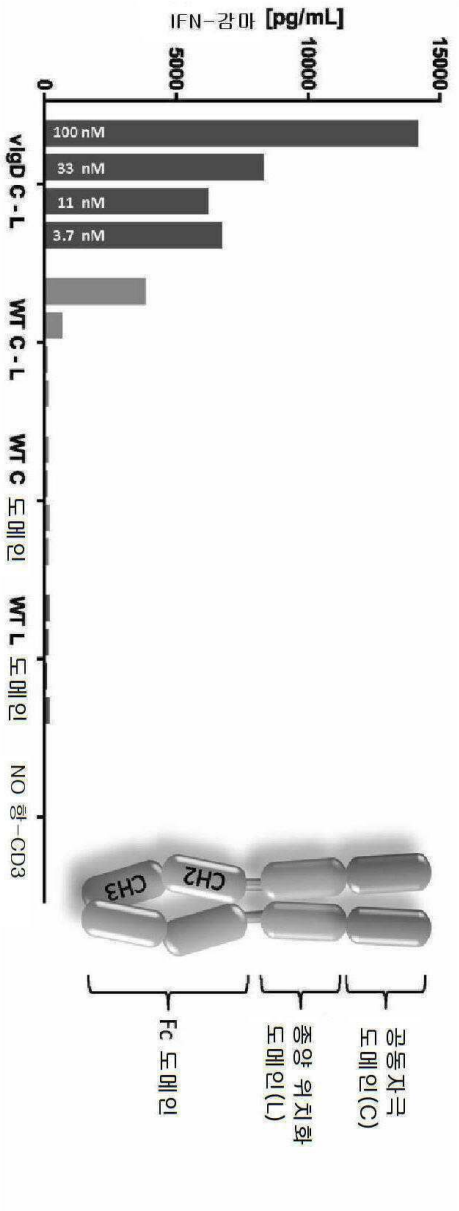
도면7e


HuPBMC→NSG GVHD
% 생존
100
75
50
25
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
일
마지막 투약
(37일)
식염수
WT ICOSL
N52H/N57Y/Q100R/C198R
N52H/N57Y/Q100R/F172S
N52H/Q100R
N52H/N57Y/Q100P
벨라타셉트

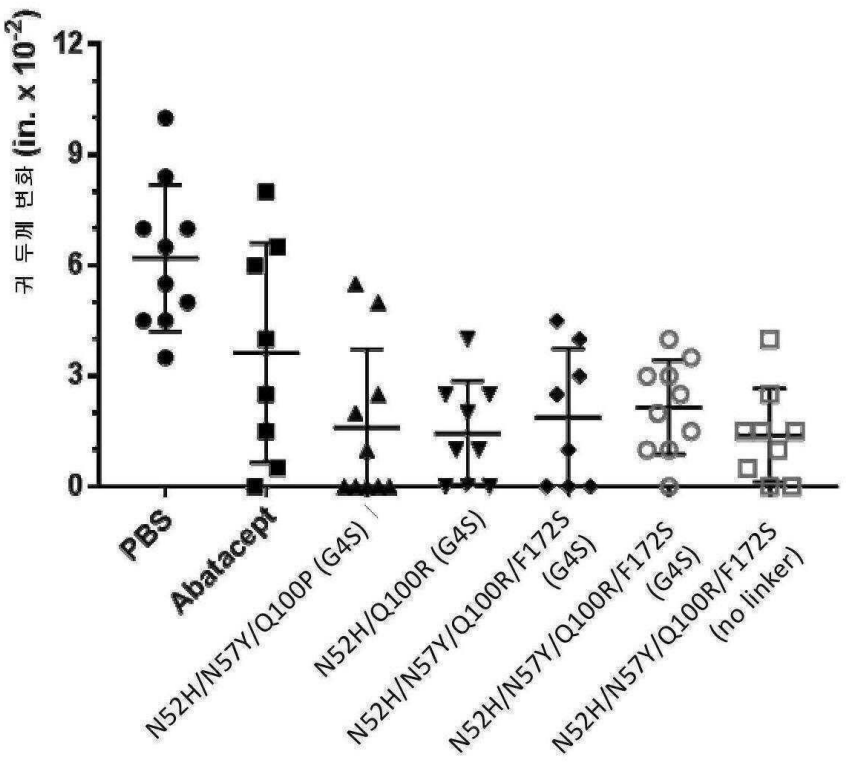
도면7f


HuPBMC->NSG GVHD
평균 DAI 점수
0
2
4
6
8
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
일
마지막 투약
(37일)
WT
ICOSL
빌라티섭트
N52H/N57Y/Q100R/C198R
(생존)
식염수 (0/9)
WT ICOSL (0/9)
N52H/N57Y/Q100R/C198R (7/9)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (9/9)
N52H/Q100R (0/9)
N52H/N57Y/Q100P (8/9)
빌라티섭트 (6/9)

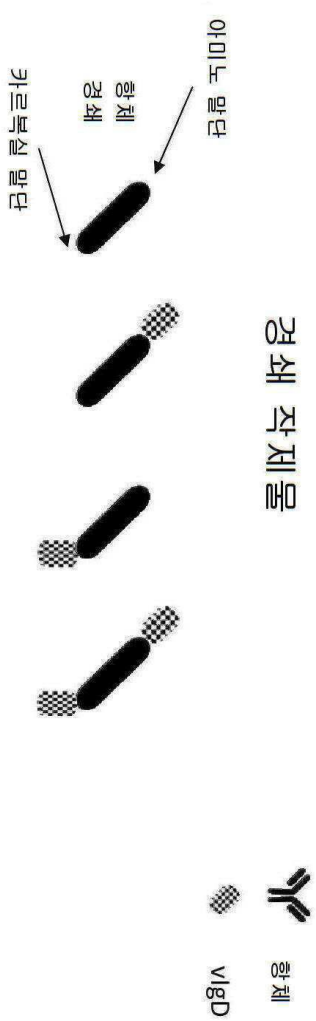
도면8


IFN-감마 [pg/mL]
0
5000
10000
15000
100 nM
33 nM
11 nM
3.7 nM
vIgD C-L
WT C-L
WT C 도메인
WT L 도메인
NO 항-CD3
CH3
CH2
Fc 도메인
중앙 위치화 도메인(L)
공동자극 도메인(C)

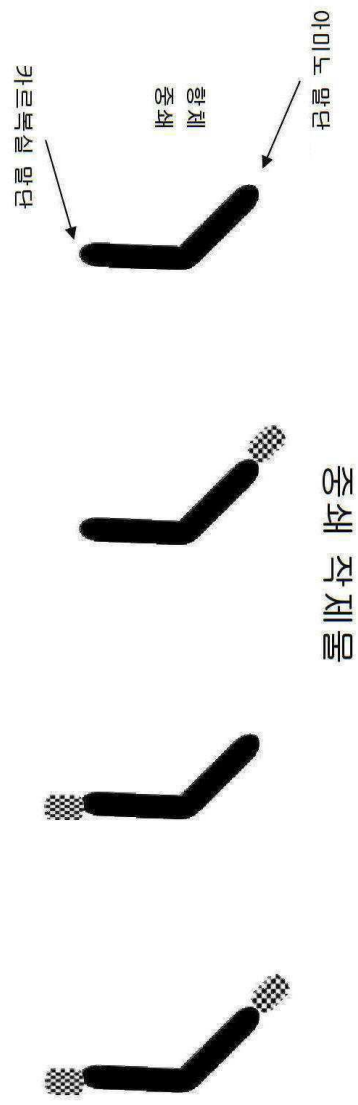
도면9


귀 두께 변화 (in. x 10-2)
12
9
6
3
0
PBS
Abatacept
N52H/N57Y/Q100P (G4S)
N52H/Q100R (G4S)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (G4S)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (G4S)
N52H/N57Y/Q100R/F172S (no linker)

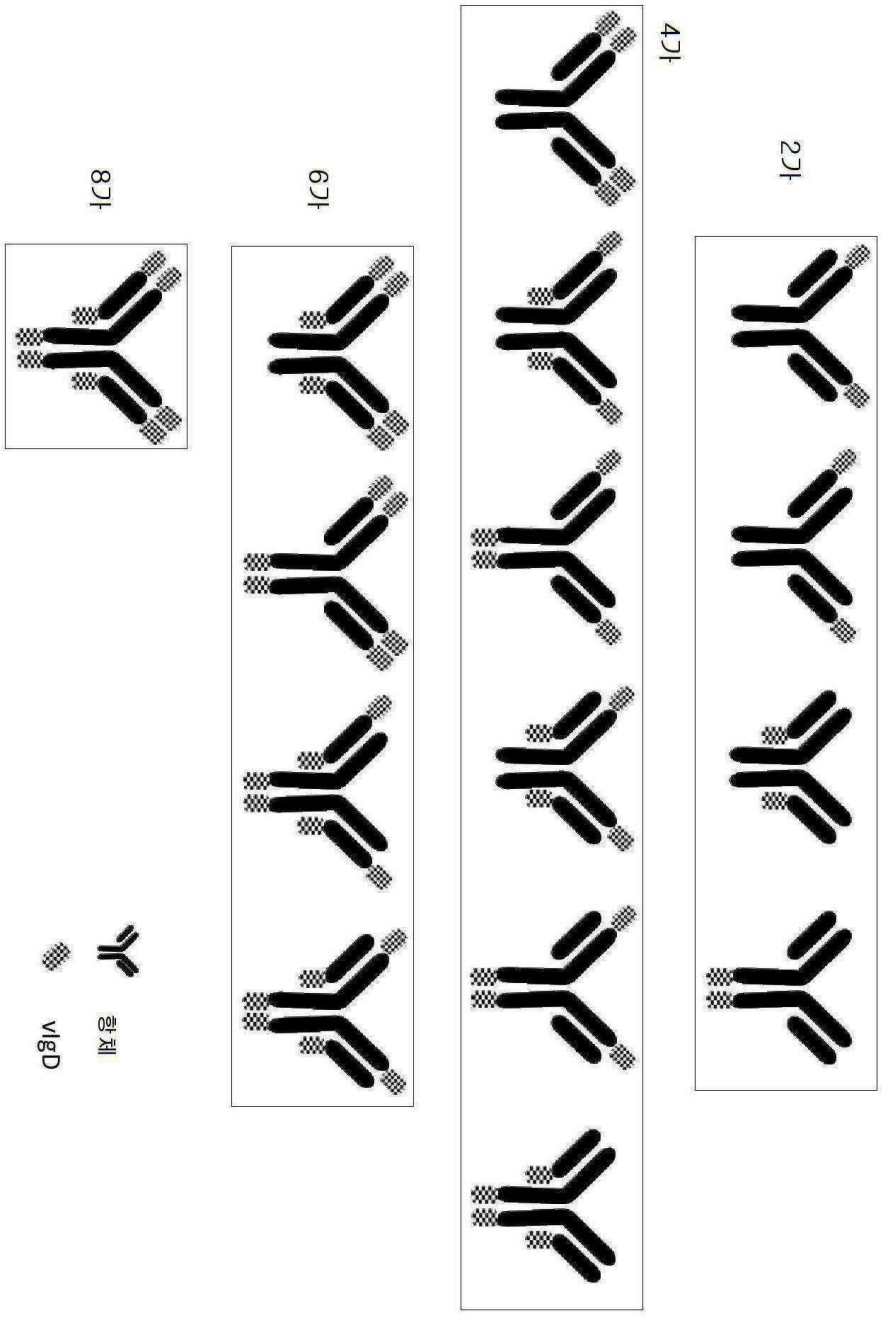
도면10a



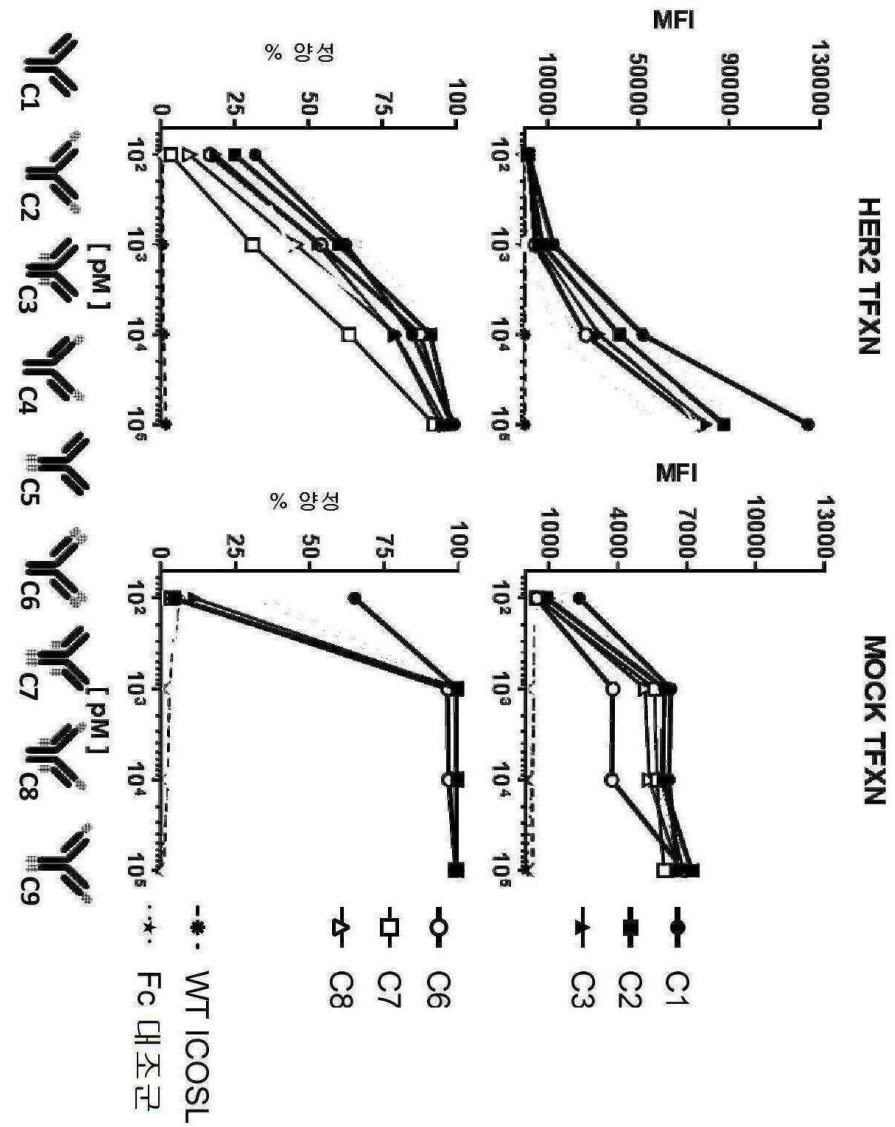
도면10b



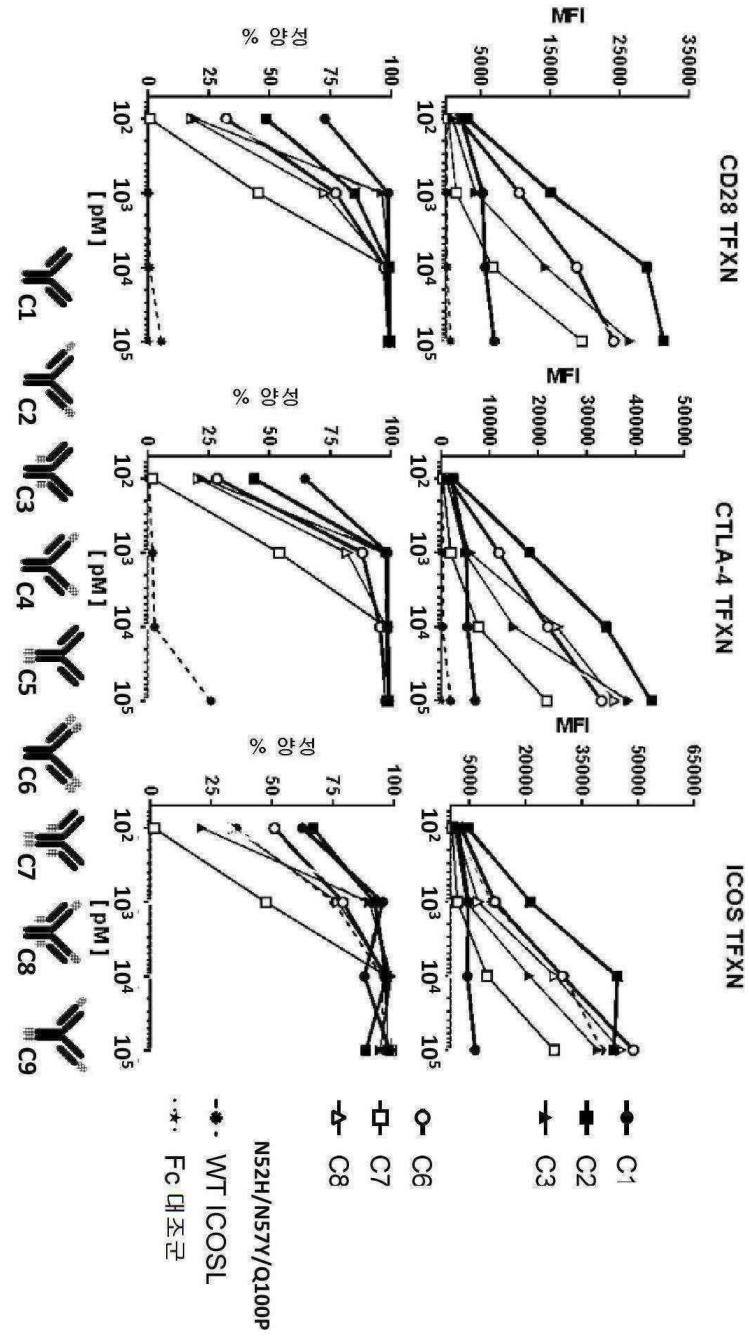
도면10c



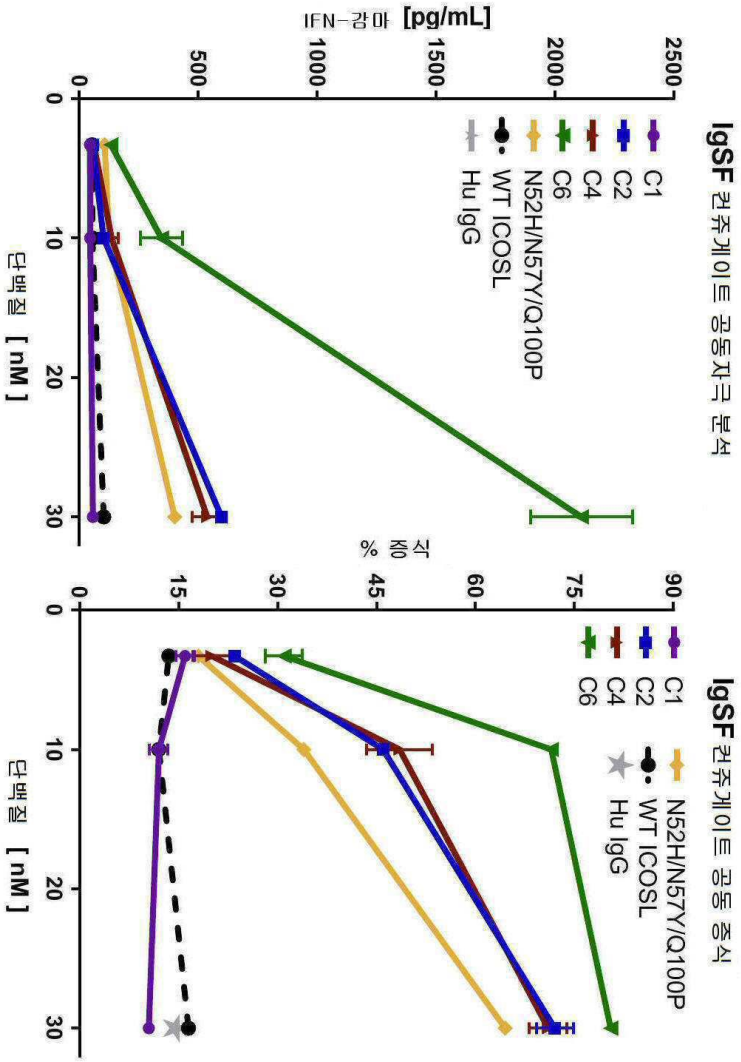
도면11a


HER2 TFXN
MOCK TFXN
MFI
% 양성
[pM]
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
C9
WT ICOSL
Fc 대조군

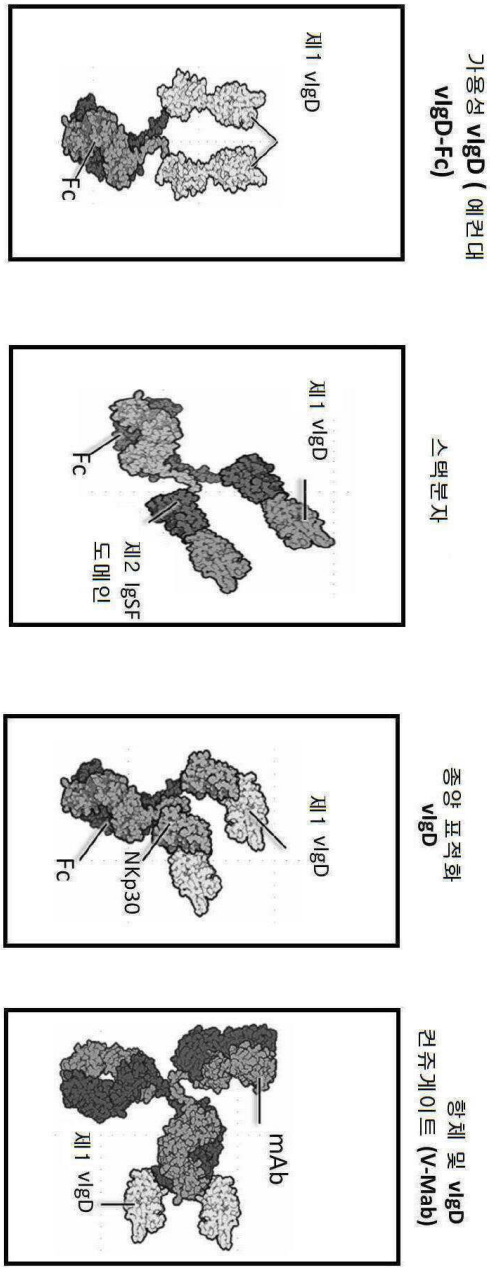
도면11b


CD28 TFXN
CTLA-4 TFXN
ICOS TFXN
MFI
% 억제
[pM]
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
C9
C1
C2
C3
C6
C7
C8
N52H/N57Y/Q100P
WT ICOSL
Fc 대조군

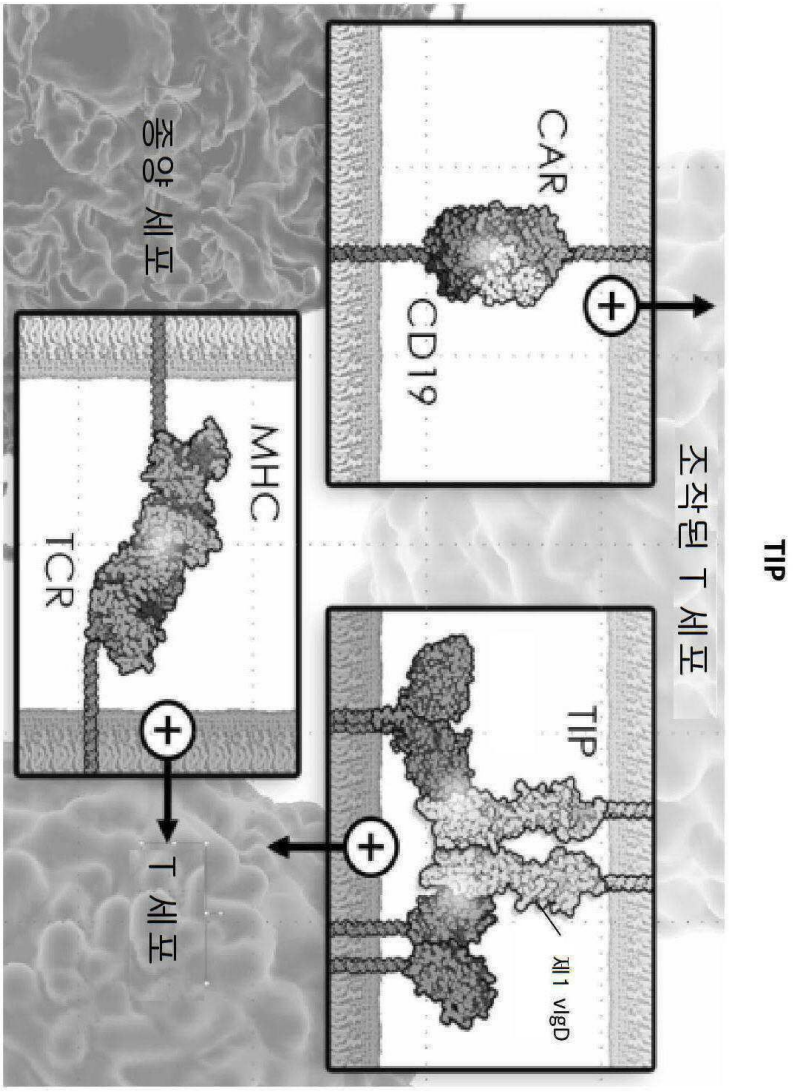
도면12


IgSF 컨쥬게이트 공동자극 분석
IFN-감마 [pg/mL]
0
500
1000
1500
2000
2500
C1
C2
C4
C6
N52H/N57Y/Q100P
WT ICOSL
Hu IgG
단백질 [nM]
0
10
20
30
IgSF 컨쥬게이트 공동 증식
% 증식
0
15
30
45
60
75
90
C1
C2
C4
C6
N52H/N57Y/Q100P
WT ICOSL
Hu IgG
단백질 [nM]
0
10
20
30

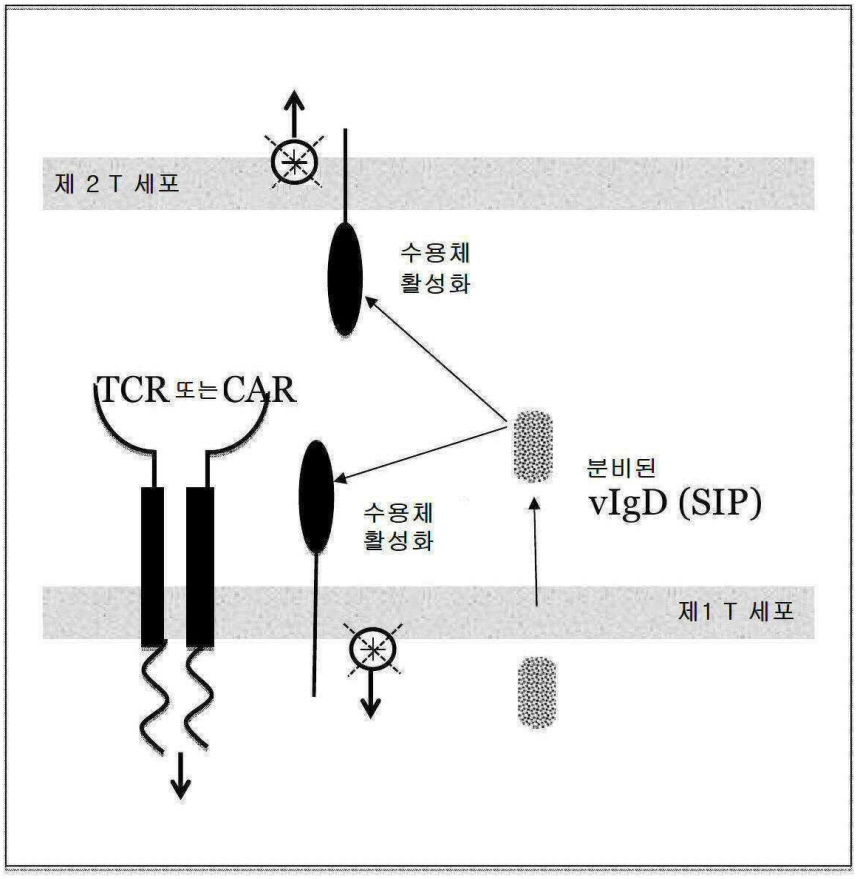
도면13a


가용성 vIgD (예컨대 vIgD-Fc)
제1 vIgD
Fc
스택분자
제1 vIgD
Fc
제2 IgSF 도메인
종양 표적화 vIgD
제1 vIgD
NKp30
Fc
항체 및 vIgD 컨쥬게이트 (V-Mab)
mAb
제1 vIgD

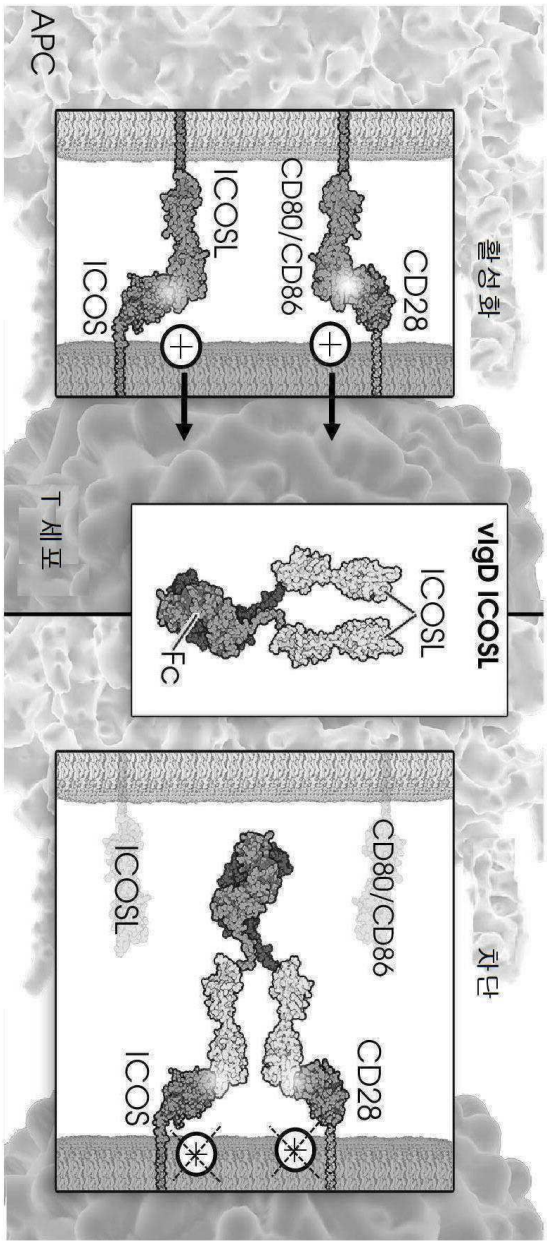
도면13b



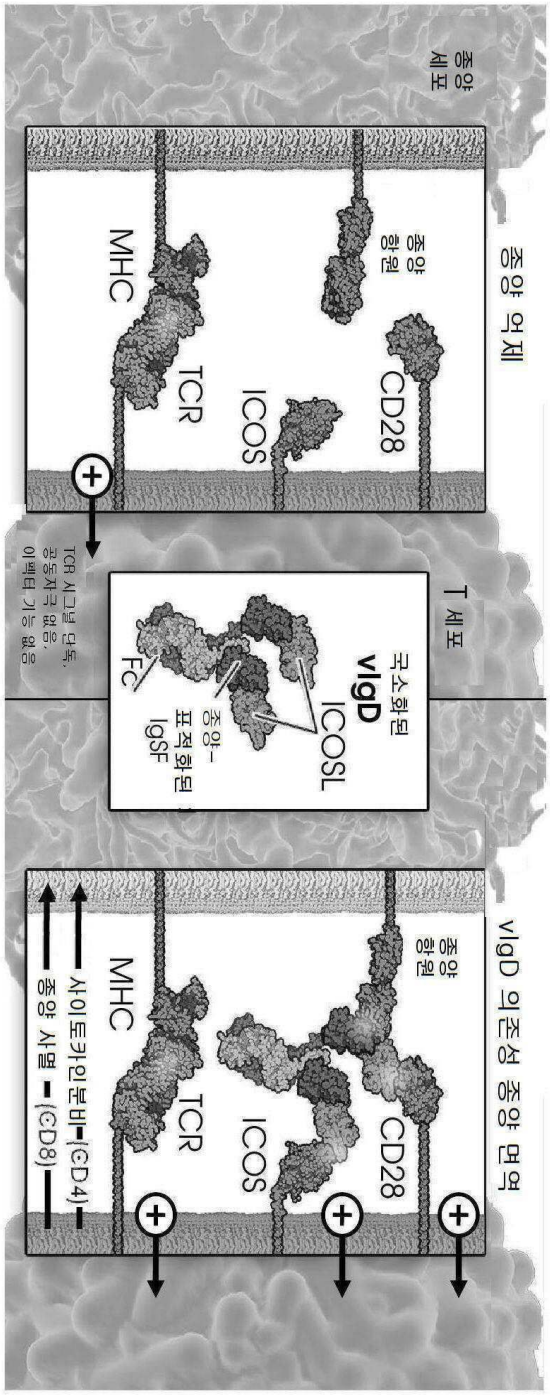
도면13c



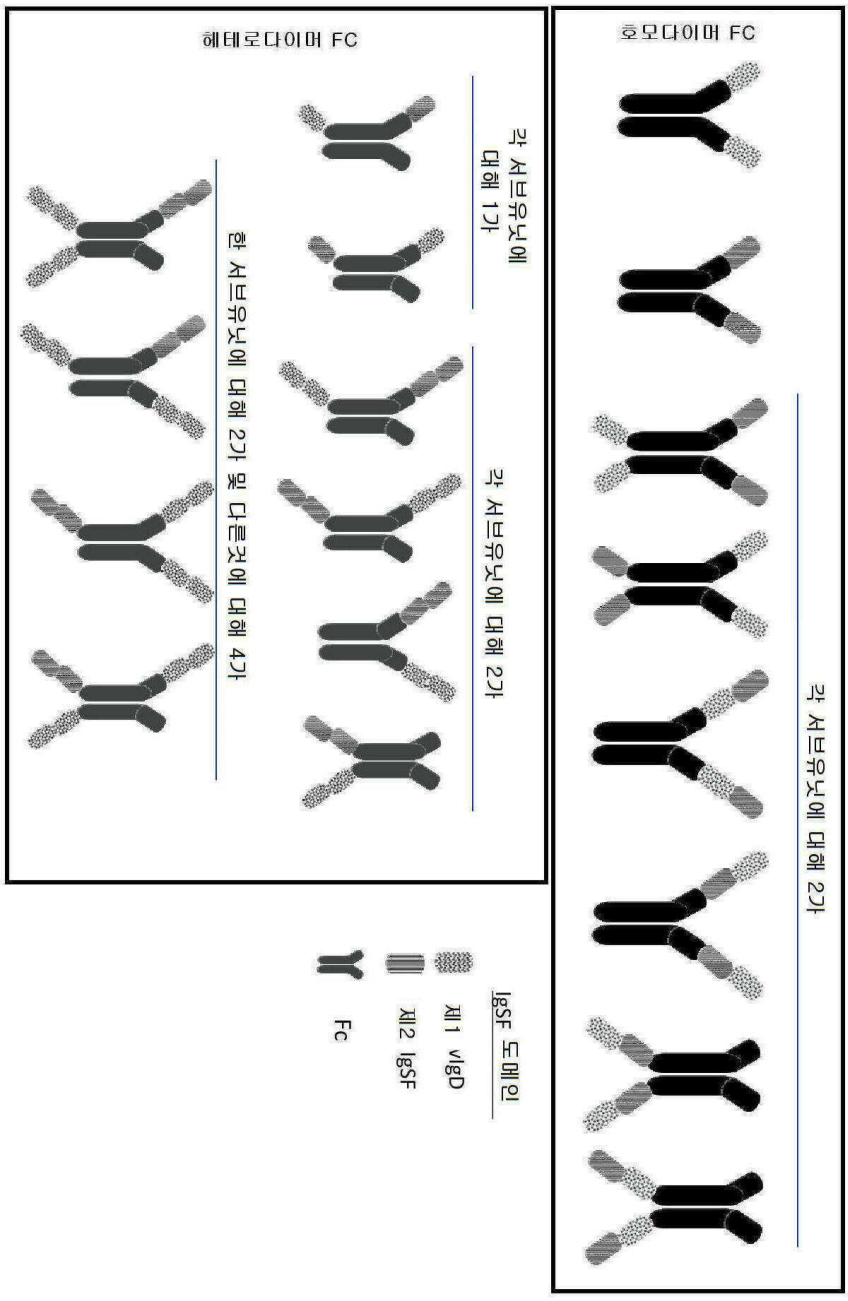
도면14


APC
ICOS
ICOSL
CD80/CD86
CD28
활성화
T 세포
vIgD ICOSL
ICOSL
Fc
ICOS
ICOSL
CD80/CD86
CD28
차단

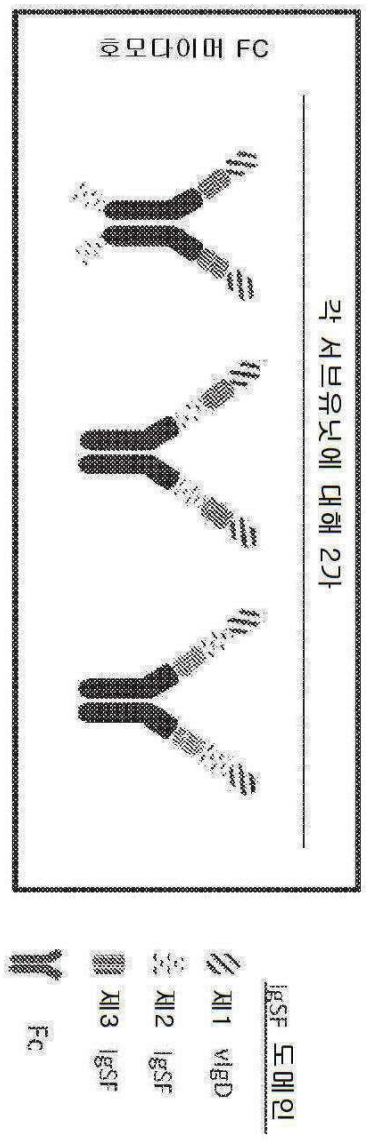
도면15


종양 억제
종양 세포
종양 항원
CD28
ICOS
TCR
MHC
TCR 시그널 단독, 공동자극 없음, 이펙터 기능 없음
T 세포
국소화된 vIgD
ICOSL
종양-표적화된 IgSF
FC
vIgD 의존성 종양 면역
종양 항원
CD28
ICOS
TCR
MHC
사이토카인분비(CD4)
종양 사멸 (CD8)

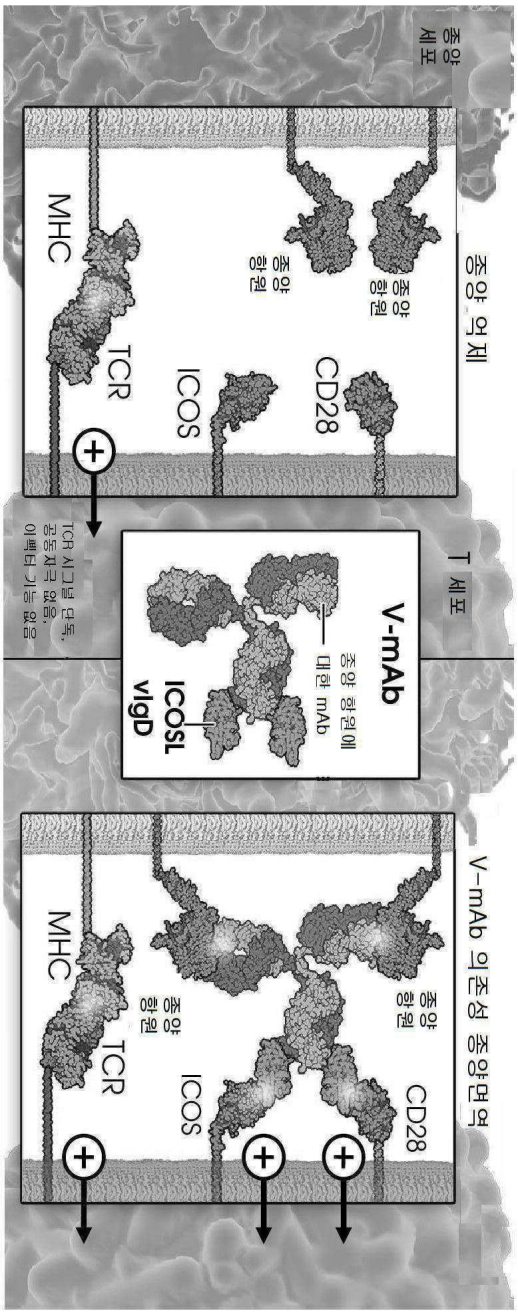
도면16a


호모다이머 FC
각 서브유닛에 대해 2가
헤테로다이머 FC
각 서브유닛에 대해 1가
각 서브유닛에 대해 2가
한 서브유닛에 대해 2가 및 다른것에 대해 4가
IgSF 도메인
제1 vIgD
제2 IgSF
Fc

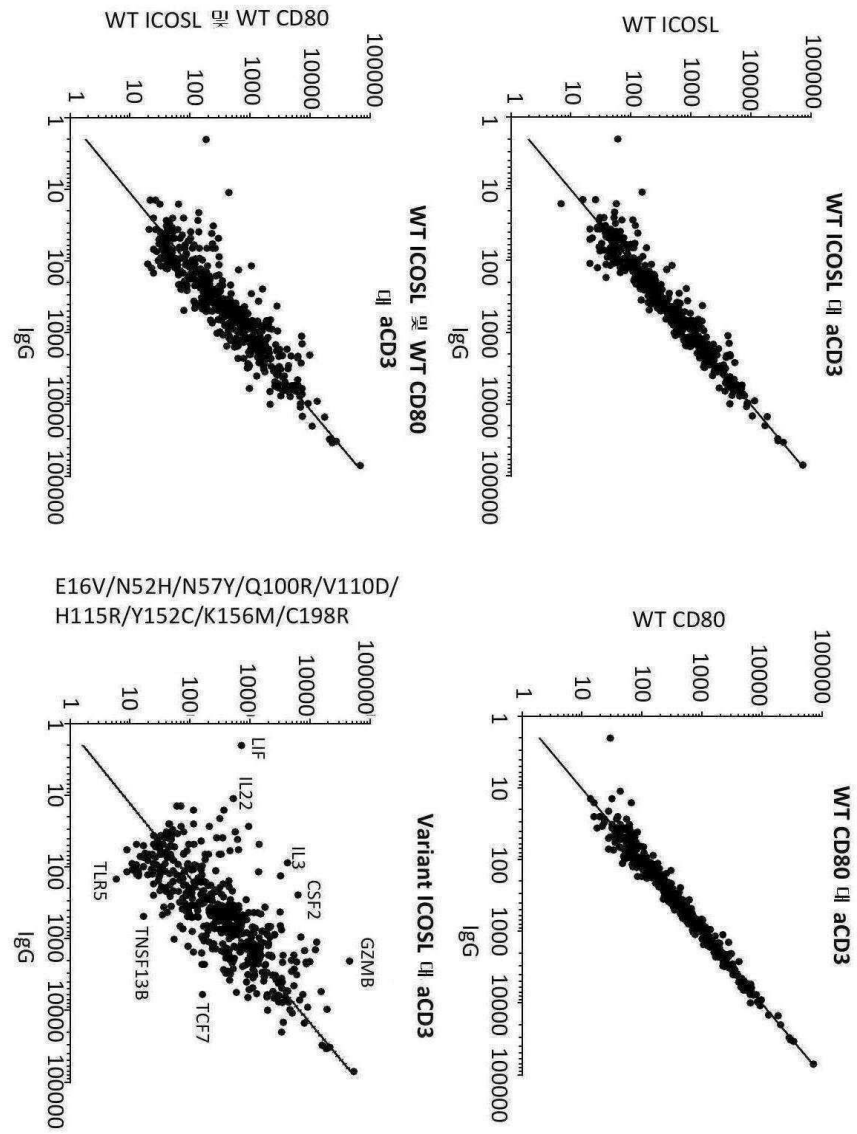
도면16b



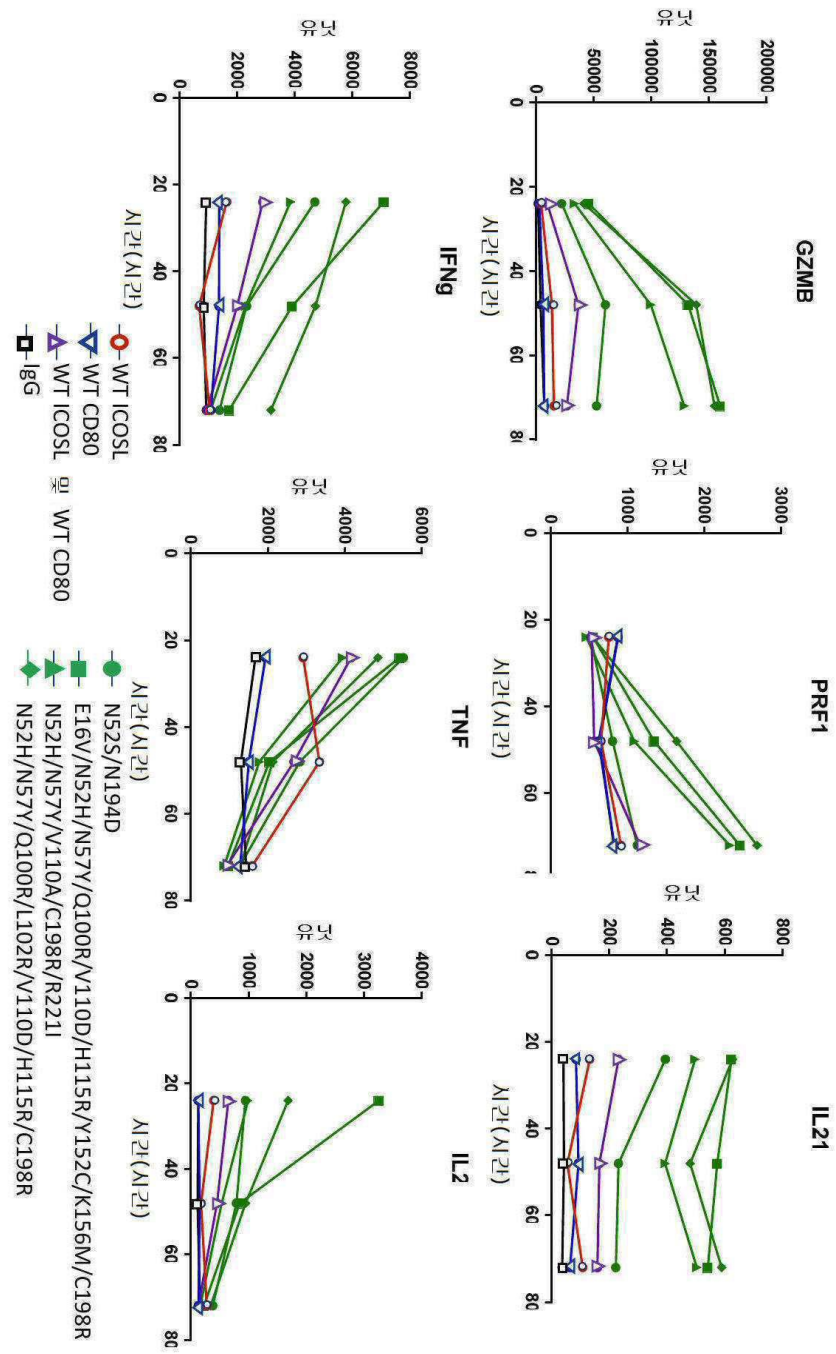
도면17


종양 세포
종양 항원
종양 항원
CD28
ICOS
TCR
MHC
종양 억제 T 세포
V-mAb
종양 항원에 대한 mAb
ICOSL vIgD
TCR 시그널 단독, 공동자극 없음, 이펙터 기능 없음
V-mAb 의존성 종양면역
종양 항원
종양 항원
CD28
ICOS
TCR
MHC

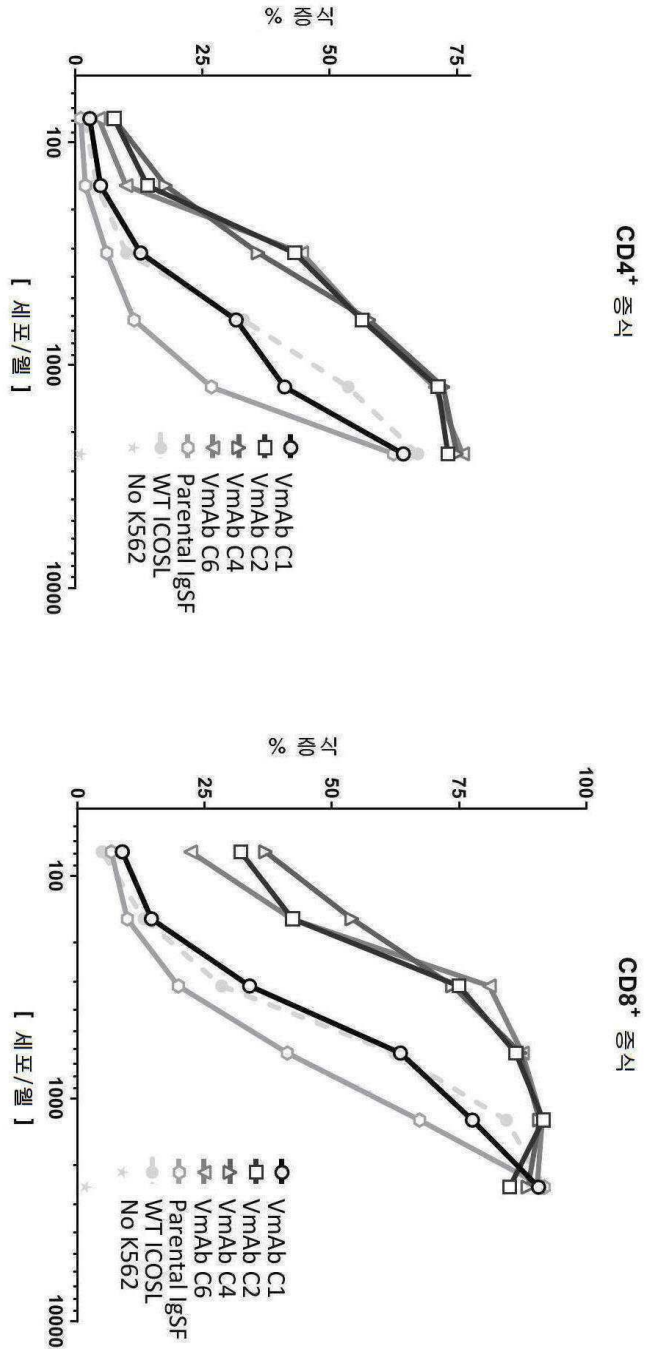
도면18


WT ICOSL
WT ICOSL 대 aCD3
WT ICOSL 및 WT CD80
WT ICOSL 및 WT CD80 대 aCD3
WT CD80
WT CD80 대 aCD3
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/
H115R/Y152C/K156M/C198R
Variant ICOSL 대 aCD3
LIF
IL22
IL3
CSF2
GZMB
TLR5
TNSF13B
TCF7
IgG
1
10
100
1000
10000
100000

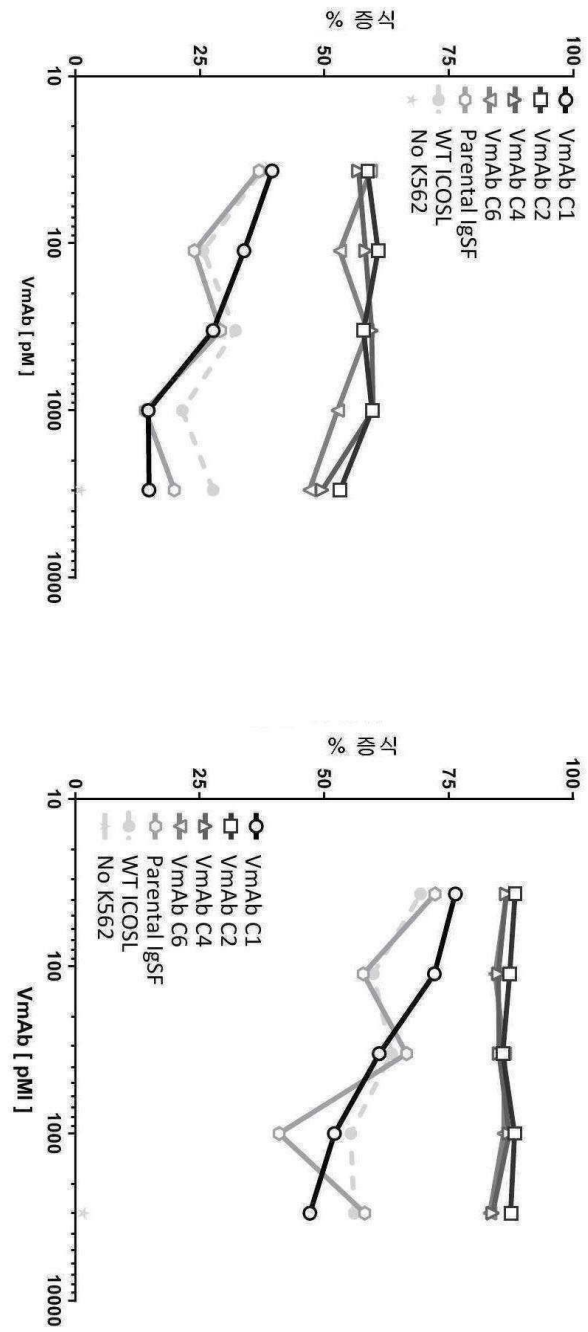
도면19


GZMB
IFNg
PRF1
TNF
IL21
IL2
시간(시간)
WT ICOSL
WT CD80
WT ICOSL 및 WT CD80
IgG
N52S/N194D
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R

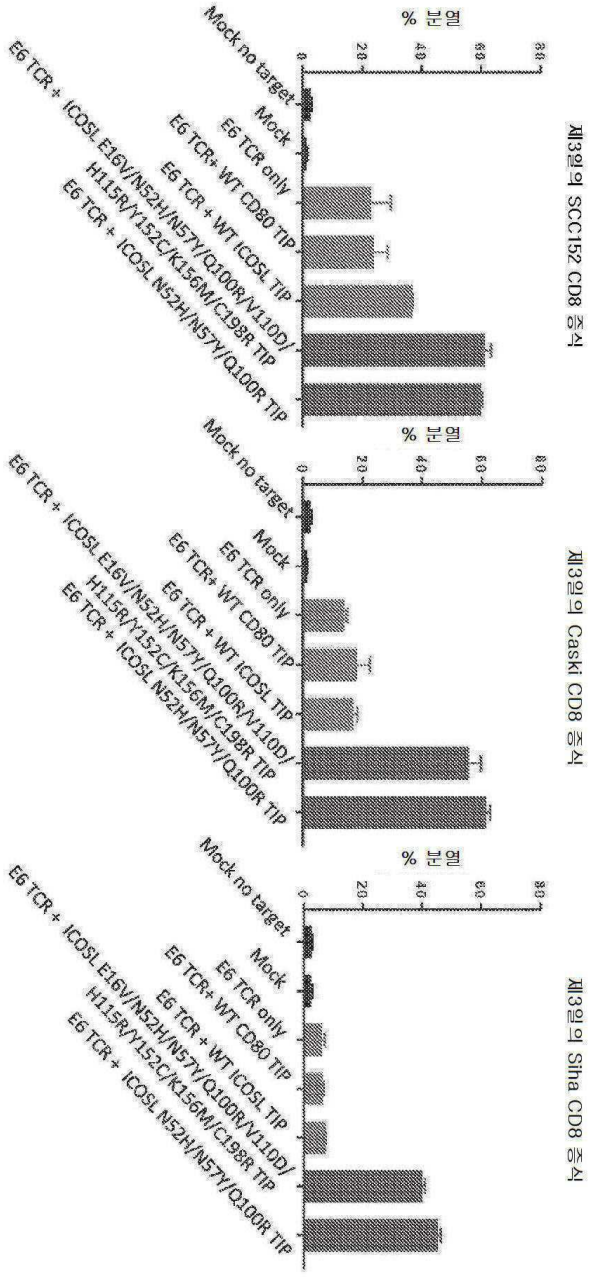
도면20a


CD4+ 증식
% 증식
0
25
50
75
100
1000
10000
[세포/웰]
VmAb C1
VmAb C2
VmAb C4
VmAb C6
Parental IgSF
WT ICOSL
No K562
CD8+ 증식
% 증식
0
25
50
75
100
1000
10000
[세포/웰]
VmAb C1
VmAb C2
VmAb C4
VmAb C6
Parental IgSF
WT ICOSL
No K562

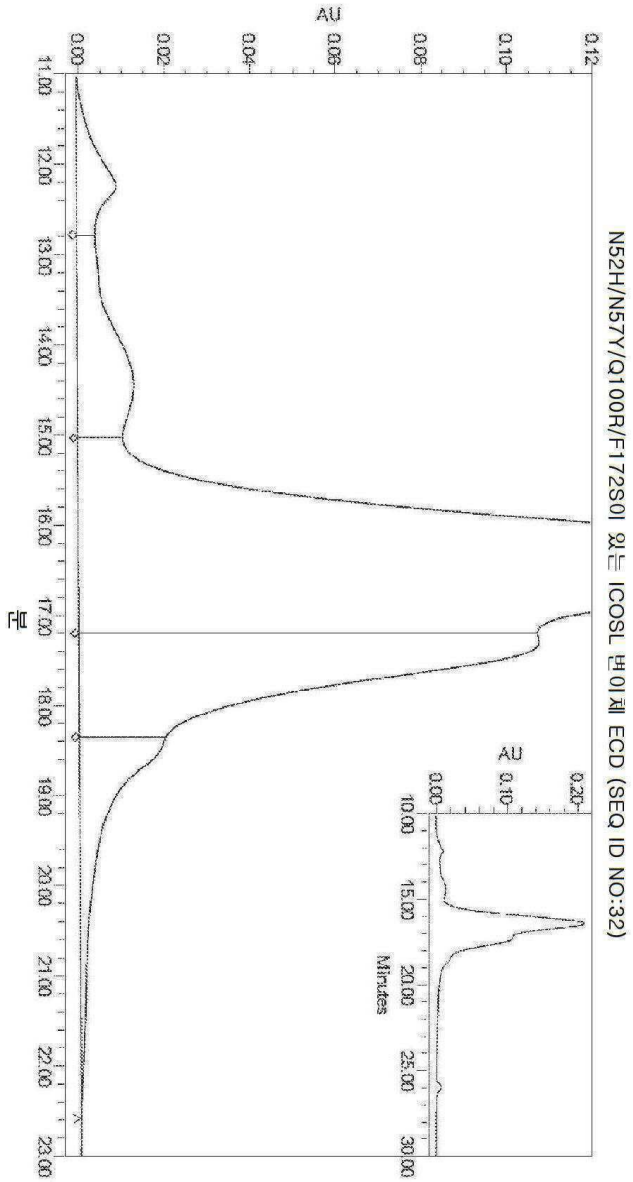
도면20b


% 증식
0
25
50
75
100
10
100
1000
10000
VmAb [pM]
VmAb C1
VmAb C2
VmAb C4
VmAb C6
Parental IgSF
WT ICOSL
No K562
% 증식
0
25
50
75
100
10
100
1000
10000
VmAb [pMl]
VmAb C1
VmAb C2
VmAb C4
VmAb C6
Parental IgSF
WT ICOSL
No K562

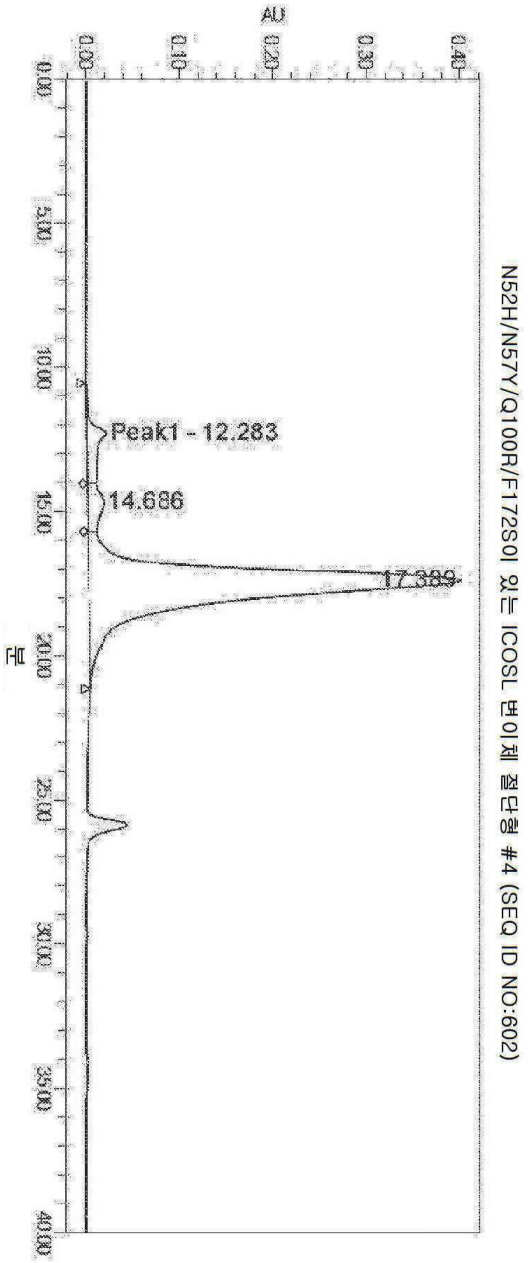
도면21


제3일의 SCC152 CD8 중식
제3일의 CaSki CD8 중식
제3일의 Siha CD8 중식
% 분열
0
20
40
60
80
Mock no target
Mock
E6 TCR only
E6 TCR + WT CD80 TIP
E6 TCR + WT ICOSL TIP
E6 TCR + ICOSL H115R/Y152C/K156M/C198R TIP
E6 TCR + ICOSL E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/ TIP
E6 TCR + ICOSL N52H/N57Y/Q100R TIP

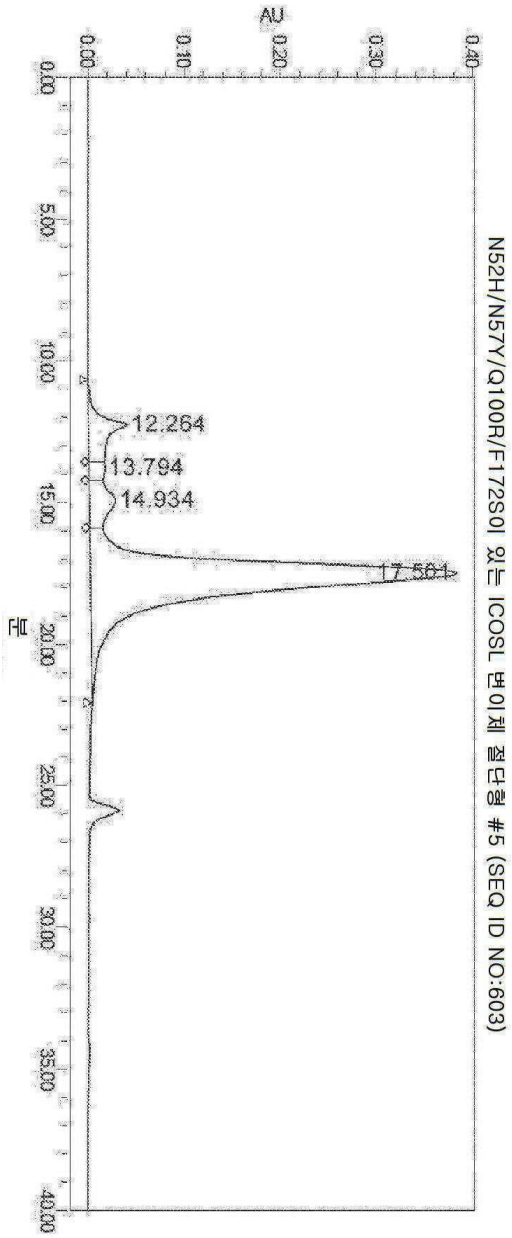
도면22a


N52H/N57Y/Q100R/F172S의 있는 ICOSL 변이체 ECD (SEQ ID NO:32)
AU
0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
0.12
분
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00
16.00
17.00
18.00
19.00
20.00
21.00
22.00
23.00
AU
0.00
0.10
0.20
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
Minutes

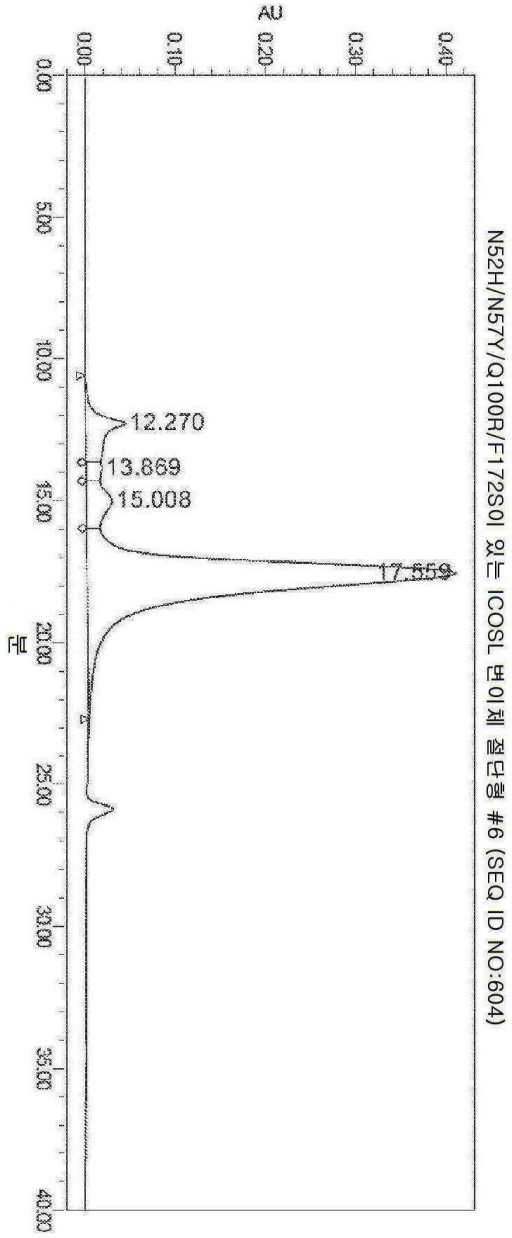
도면22b


AU
0.00
0.10
0.20
0.30
0.40
분
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
Peak1 - 12.283
14.686
17.389
N52H/N57Y/Q100R/F172S의 있는 ICOSL 변이체 절단형 #4 (SEQ ID NO:602)

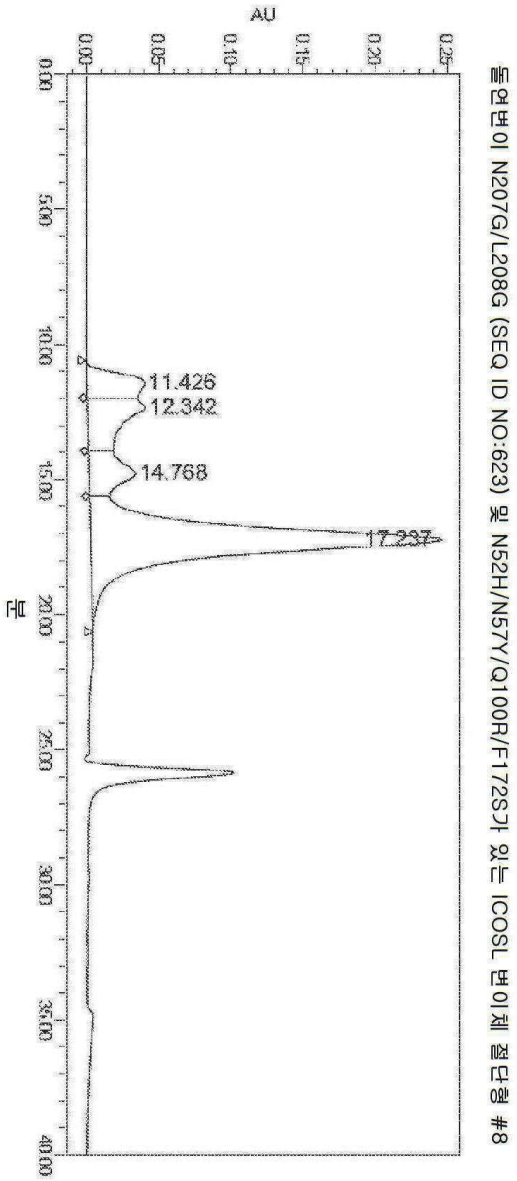
도면22c


AU
0.00
0.10
0.20
0.30
0.40
분
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
12.264
13.794
14.934
17.581
N52H/N57Y/Q100R/F172S의 있는 ICOSL 변이체 절단형 #5 (SEQ ID NO:603)

도면22d

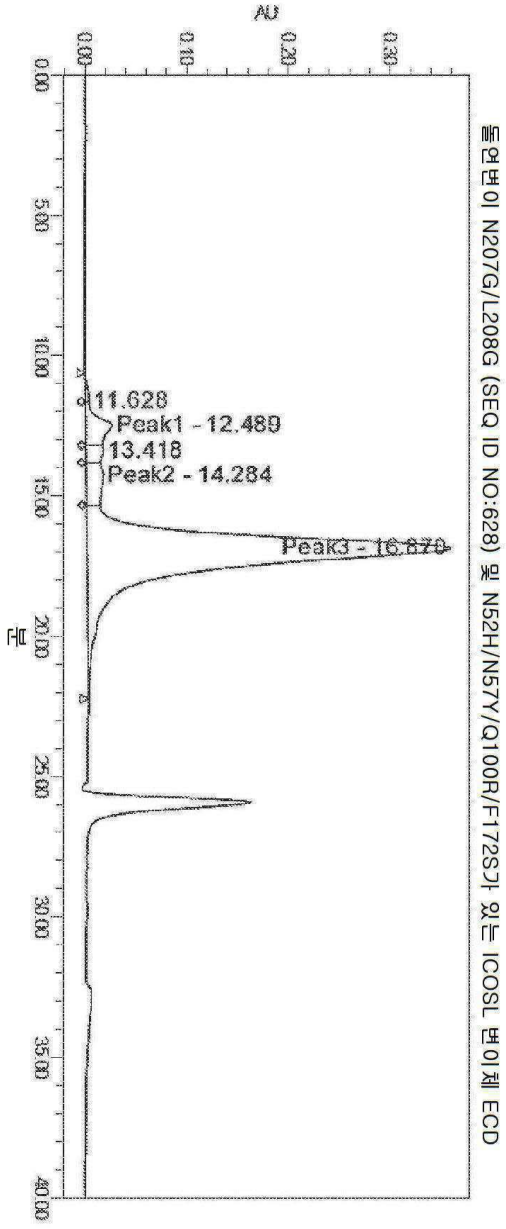

AU
0.00
0.10
0.20
0.30
0.40
분
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
12.270
13.869
15.008
17.559
N52H/N57Y/Q100R/F172S이 있는 ICOSL 변이체 절단형 #6 (SEQ ID NO:604)

도면22e

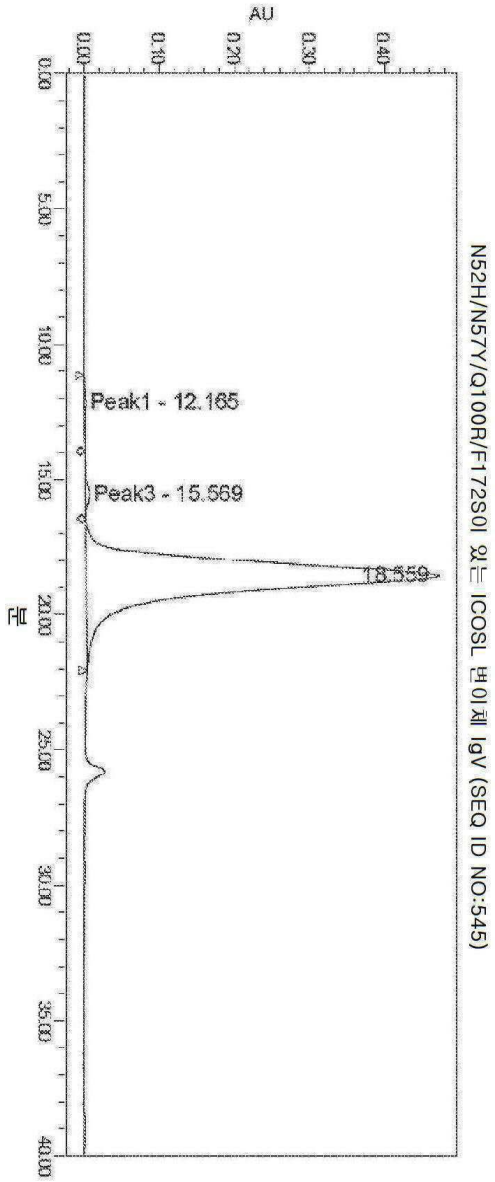


돌연변이 N207G/L208G (SEQ ID NO:623) 및 N52H/N57Y/Q100R/F172S가 있는 ICOSL 변이체 절단형 #8

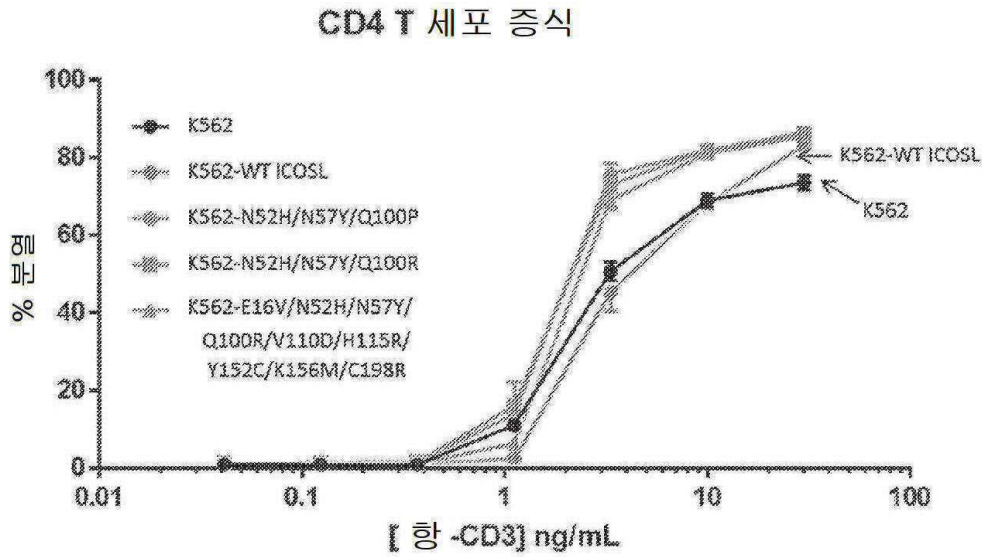
도면22f


AU
0.00
0.10
0.20
0.30
분
0.00
5.00
10.00
11.628
Peak1 - 12.489
13.418
Peak2 - 14.284
15.00
Peak3 - 16.870
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
돌연변이 N207G/L208G (SEQ ID NO:628) 및 N52H/N57Y/Q100R/F172S가 있는 ICOSL 변이체 ECD

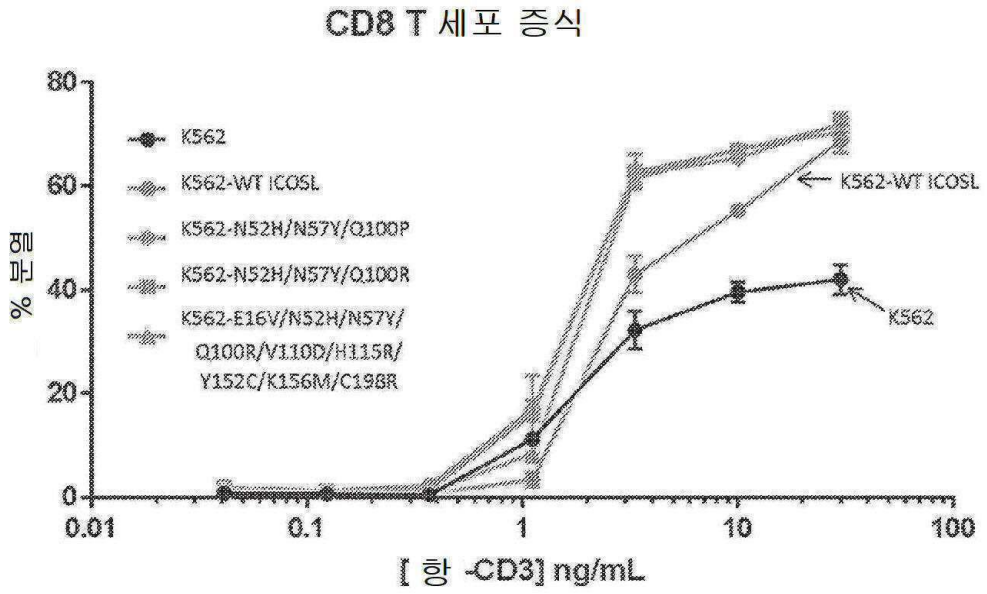
도면22g


AU
0.00
0.10
0.20
0.30
0.40
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
분
Peak1 - 12.165
Peak3 - 15.569
18.559
N52H/N57Y/Q100R/F172S이 있는 ICOSL 변이체 IgV (SEQ ID NO:545)

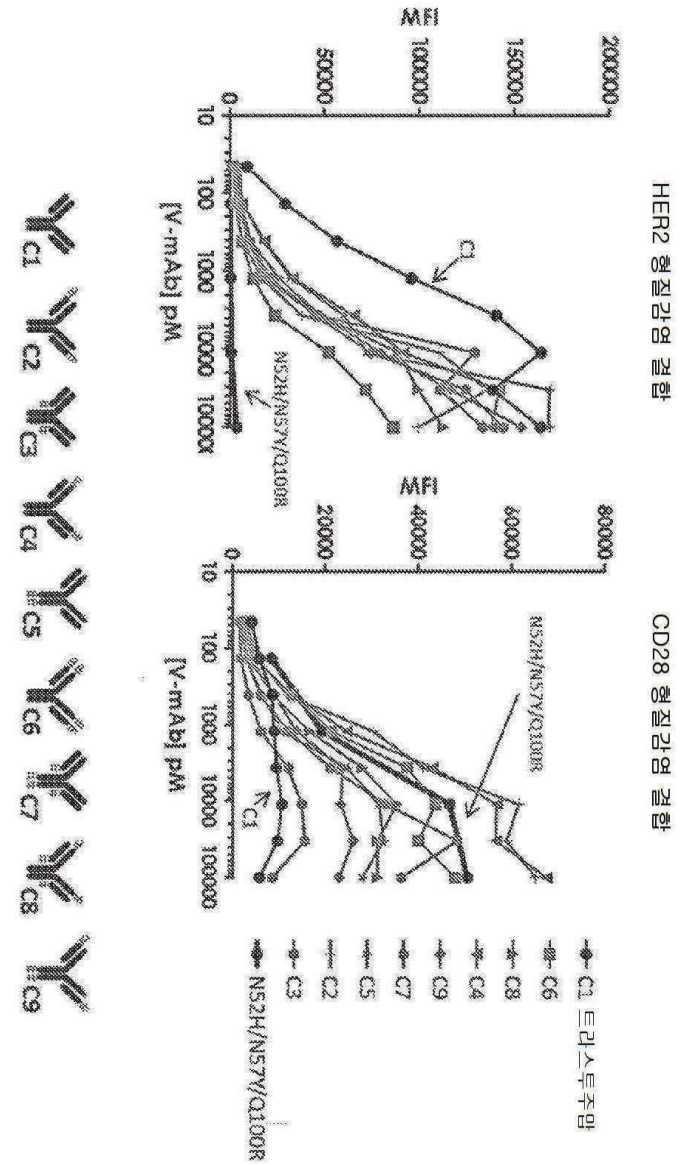
도면23a


CD4 T 세포 증식
100
80
60
40
20
0
% 분열
K562
K562-WT ICOSL
K562-N52H/N57Y/Q100P
K562-N52H/N57Y/Q100R
K562-E16V/N52H/N57Y/
Q100R/V110D/H115R/
Y152C/K156M/C198R
K562-WT ICOSL
K562
0.01
0.1
1
10
100
[항 -CD3] ng/mL

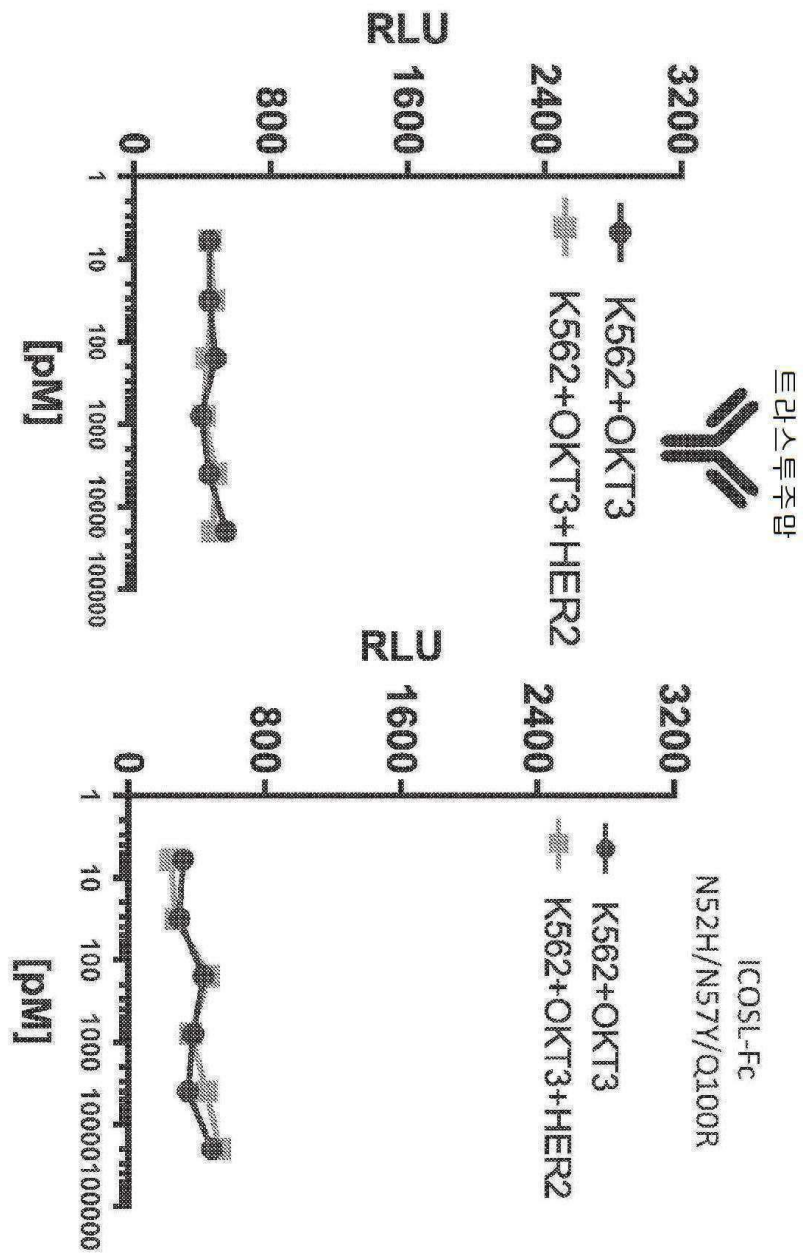
도면23b


CD8 T 세포 증식
80
60
40
20
0
% 분열
K562
K562-WT ICOSL
K562-N52H/N57Y/Q100P
K562-N52H/N57Y/Q100R
K562-E16V/N52H/N57Y/
Q100R/V110D/H115R/
Y152C/K156M/C198R
K562-WT ICOSL
K562
0.01
0.1
1
10
100
[항 -CD3] ng/mL

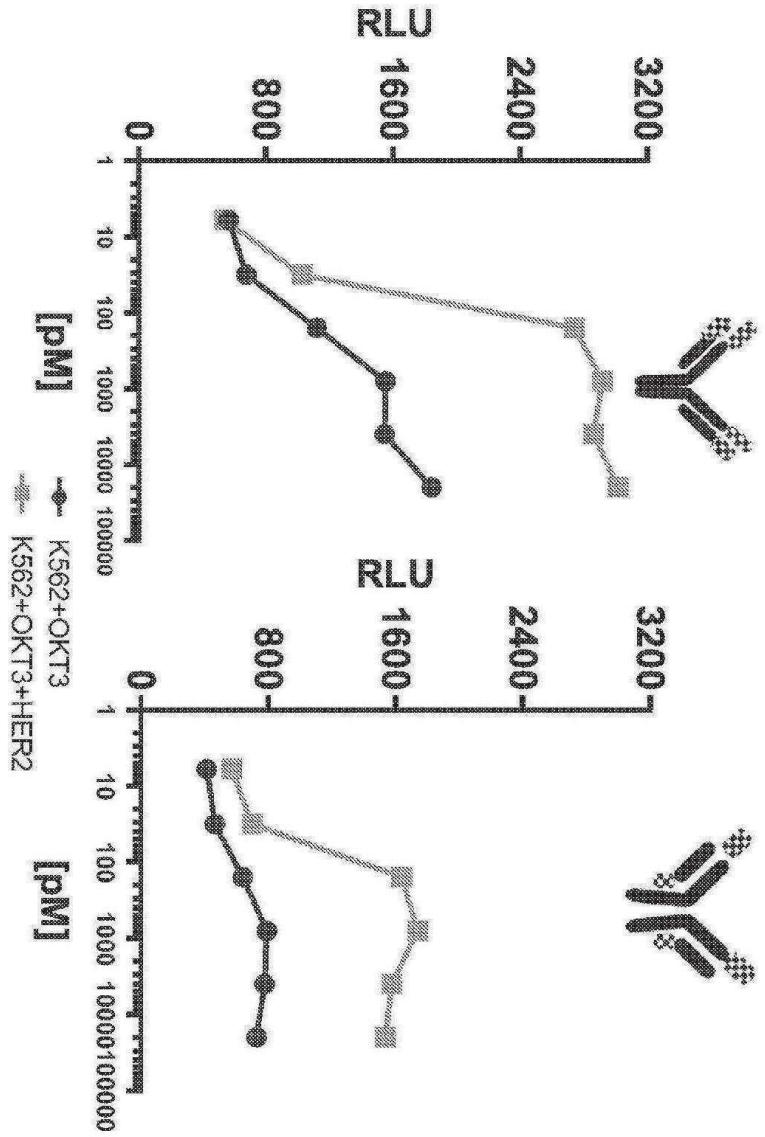
도면24a


HER2 항원 결합
CD28 항원 결합
MFI
[V-mAb] pM
C1
N52H/N57Y/Q100R
C1 트라스투주맙
C6
C8
C4
C9
C7
C5
C2
C3
N52H/N57Y/Q100R
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
C9

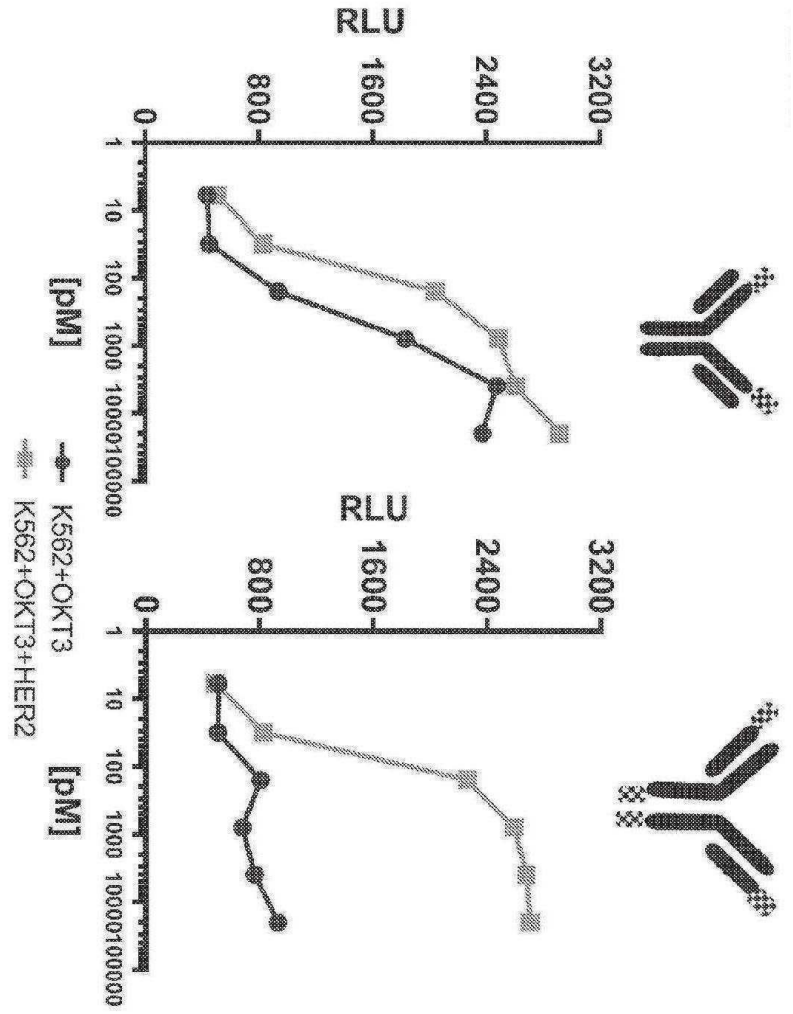
도면24b


트라스투주맙
K562+OKT3
K562+OKT3+HER2
RLU
3200
2400
1600
800
0
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]
ICOSL-Fc
N52H/N57Y/Q100R
K562+OKT3
K562+OKT3+HER2
RLU
3200
2400
1600
800
0
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]

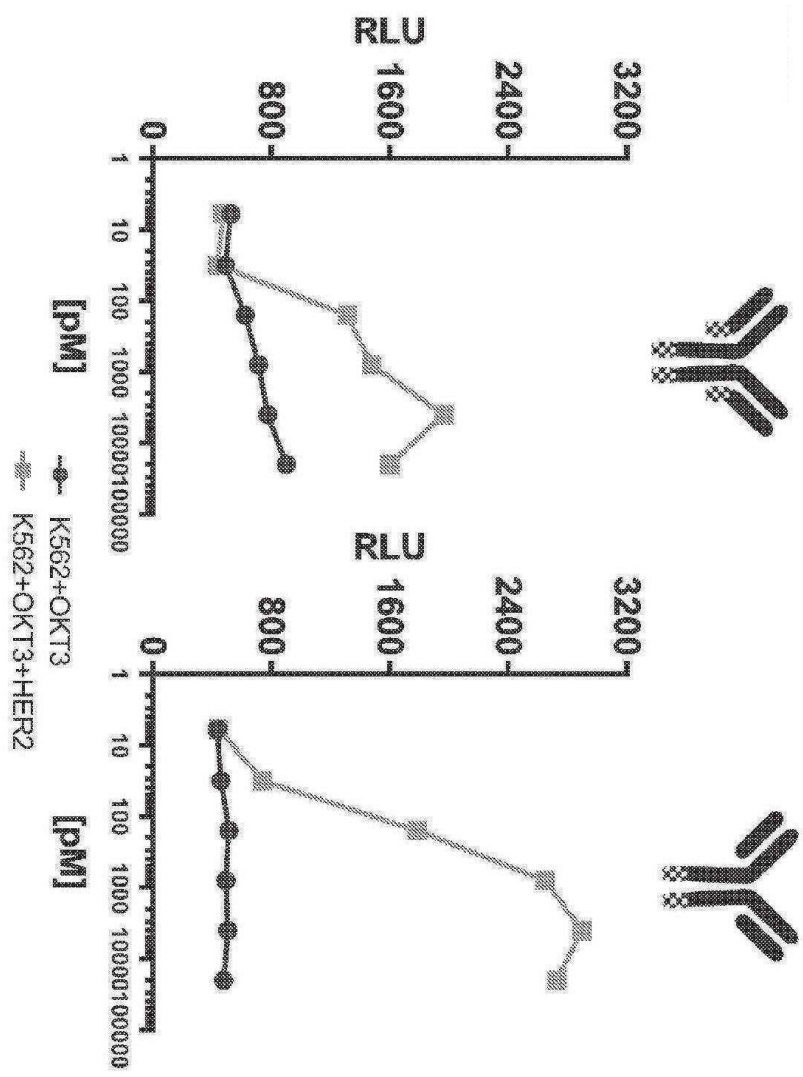
도면24c


RLU
0
800
1600
2400
3200
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]
K562+OKT3
K562+OKT3+HER2
RLU
0
800
1600
2400
3200
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]

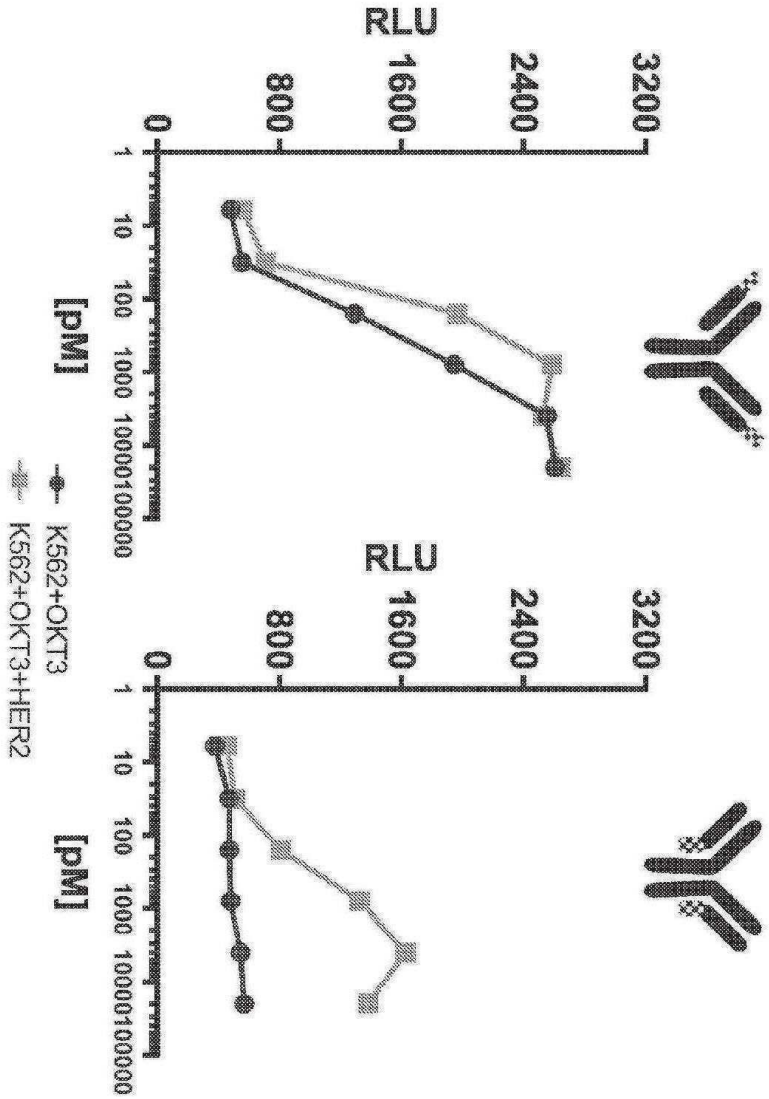
도면24d


RLU
0
800
1600
2400
3200
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]
K562+OKT3
K562+OKT3+HER2
RLU
0
800
1600
2400
3200
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]

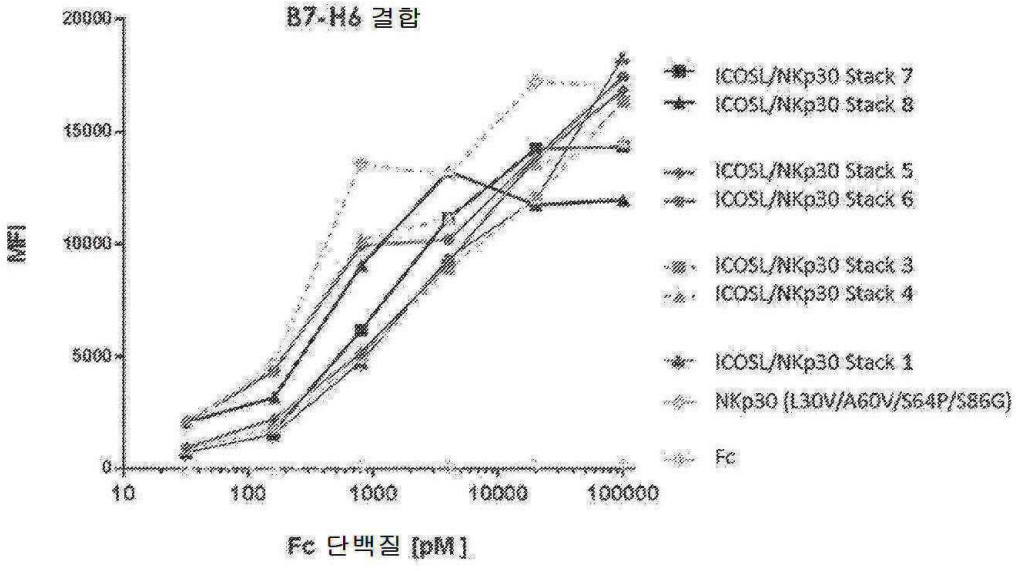
도면24e


RLU
0
800
1600
2400
3200
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]
K562+OKT3
K562+OKT3+HER2
RLU
0
800
1600
2400
3200
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]

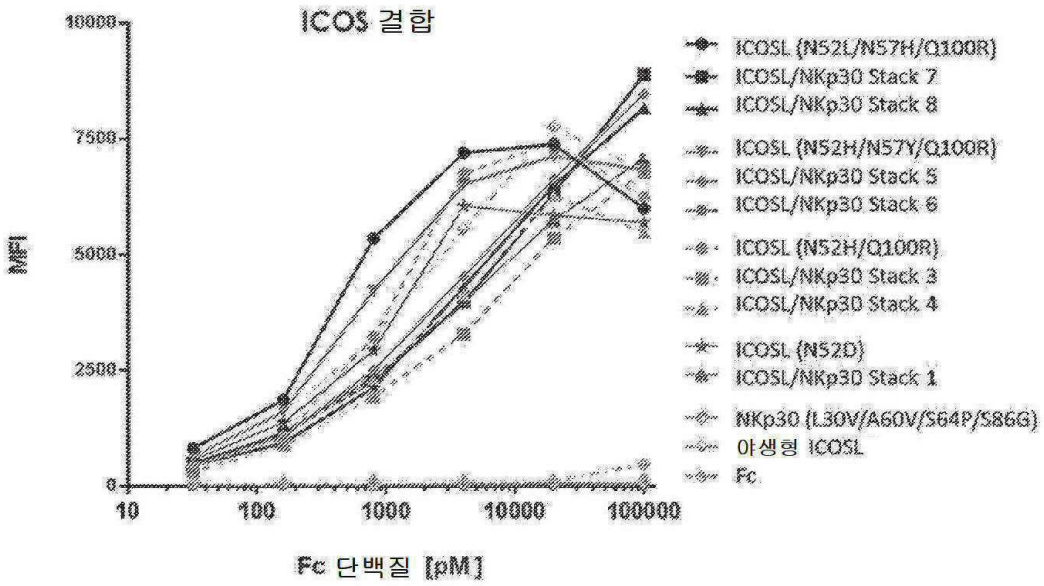
도면24f


RLU
0
800
1600
2400
3200
1
10
100
1000
10000
100000
[pM]
K562+OKT3
K562+OKT3+HER2

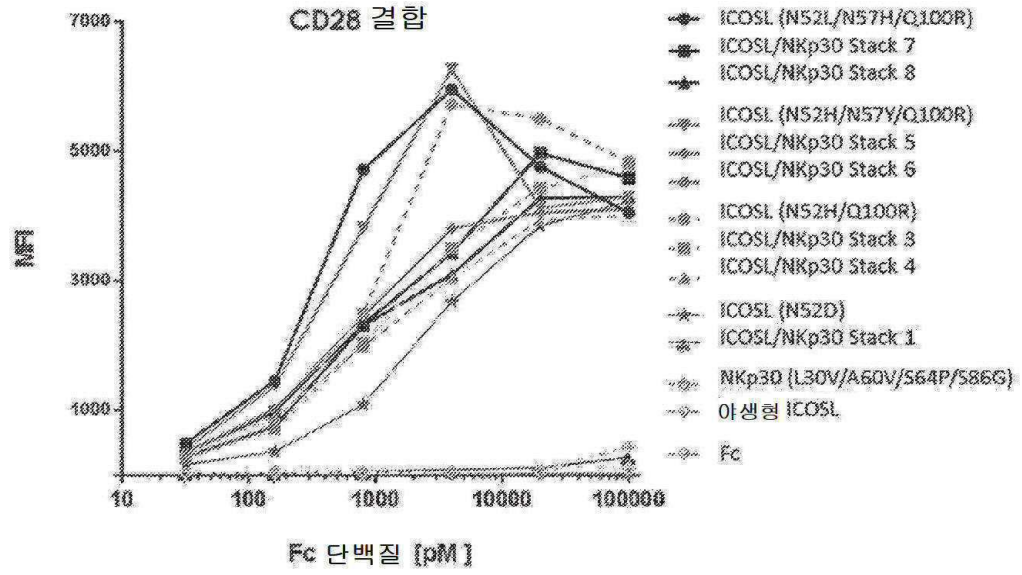
도면25a


B7-H6 결합
RLU
20000
15000
10000
5000
0
10
100
1000
10000
100000
Fc 단백질 [pM]
ICOSL/NKp30 Stack 7
ICOSL/NKp30 Stack 8
ICOSL/NKp30 Stack 5
ICOSL/NKp30 Stack 6
ICOSL/NKp30 Stack 3
ICOSL/NKp30 Stack 4
ICOSL/NKp30 Stack 1
NKp30 (L30V/A60V/S64P/S86G)
Fc

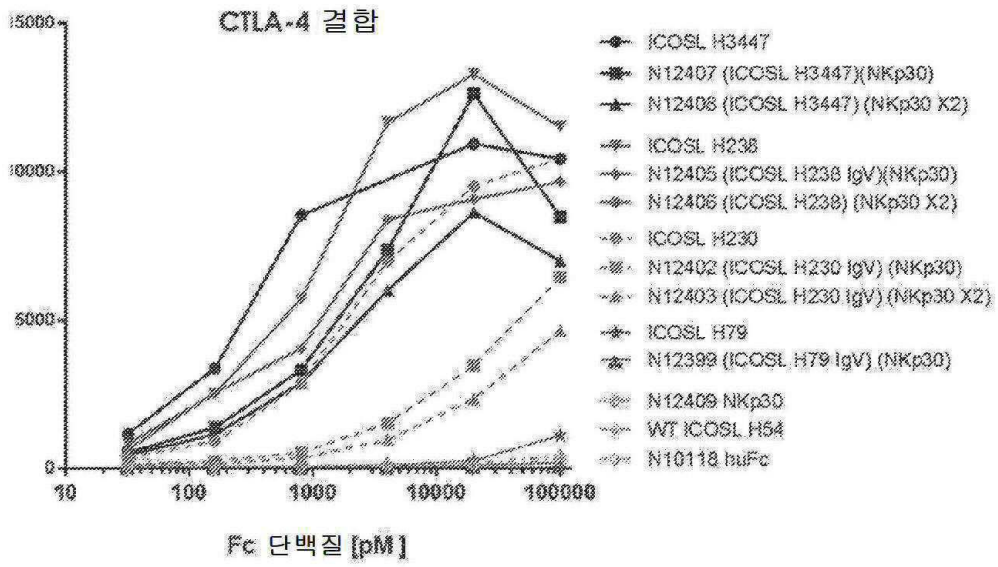
도면25b


ICOS 결합
MFI
10000
7500
5000
2500
0
10
100
1000
10000
100000
Fc 단백질 [pM]
ICOSL (N52L/N57H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 7
ICOSL/NKp30 Stack 8
ICOSL (N52H/N57Y/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 5
ICOSL/NKp30 Stack 6
ICOSL (N52H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 3
ICOSL/NKp30 Stack 4
ICOSL (N52D)
ICOSL/NKp30 Stack 1
NKp30 (L30V/A60V/S64P/S86G)
야생형 ICOSL
Fc

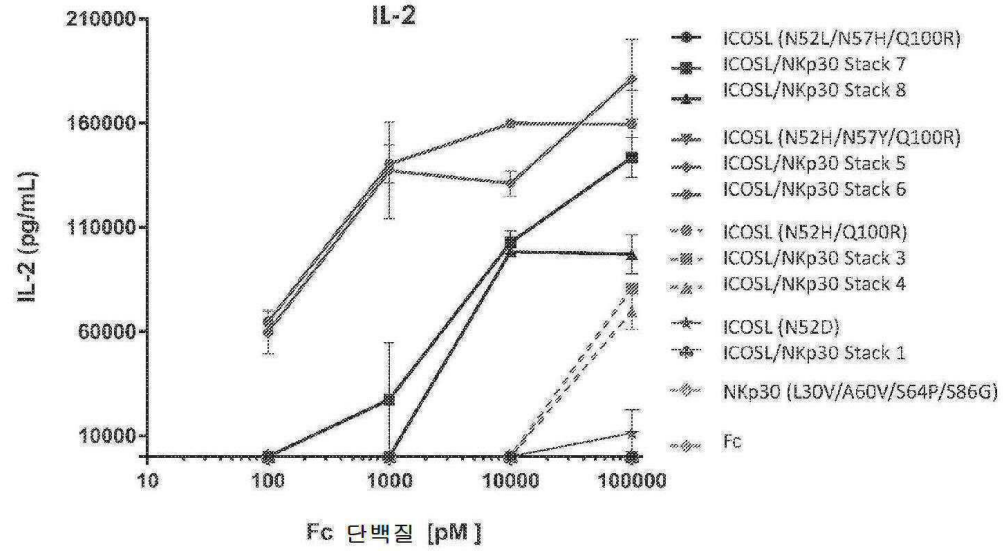
도면25c


CD28 결합
MFI
7000
5000
3000
1000
10
100
1000
10000
100000
Fc 단백질 [pM]
ICOSL (N52L/N57H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 7
ICOSL/NKp30 Stack 8
ICOSL (N52H/N57Y/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 5
ICOSL/NKp30 Stack 6
ICOSL (N52H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 3
ICOSL/NKp30 Stack 4
ICOSL (N52D)
ICOSL/NKp30 Stack 1
NKp30 (L30V/A60V/S64P/S86G)
야생형 ICOSL
Fc

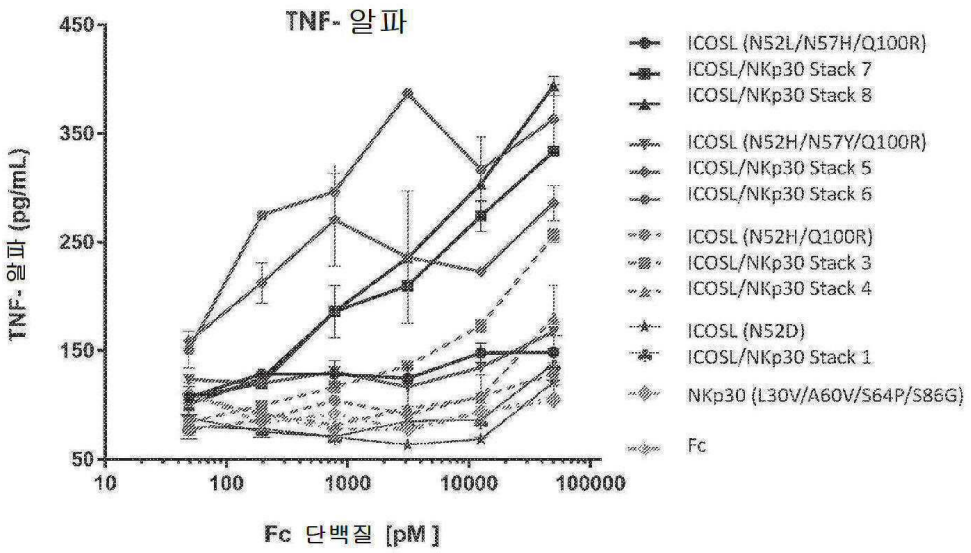
도면25d


CTLA-4 결합
15000
10000
5000
0
10
100
1000
10000
100000
Fc 단백질 [pM]
ICOSL H3447
N12407 (ICOSL H3447)(NKp30)
N12408 (ICOSL H3447) (NKp30 X2)
ICOSL H238
N12405 (ICOSL H238 IgV)(NKp30)
N12406 (ICOSL H238) (NKp30 X2)
ICOSL H230
N12402 (ICOSL H230 IgV) (NKp30)
N12403 (ICOSL H230 IgV) (NKp30 X2)
ICOSL H79
N12399 (ICOSL H79 IgV) (NKp30)
N12409 NKp30
WT ICOSL H54
N10118 huFc

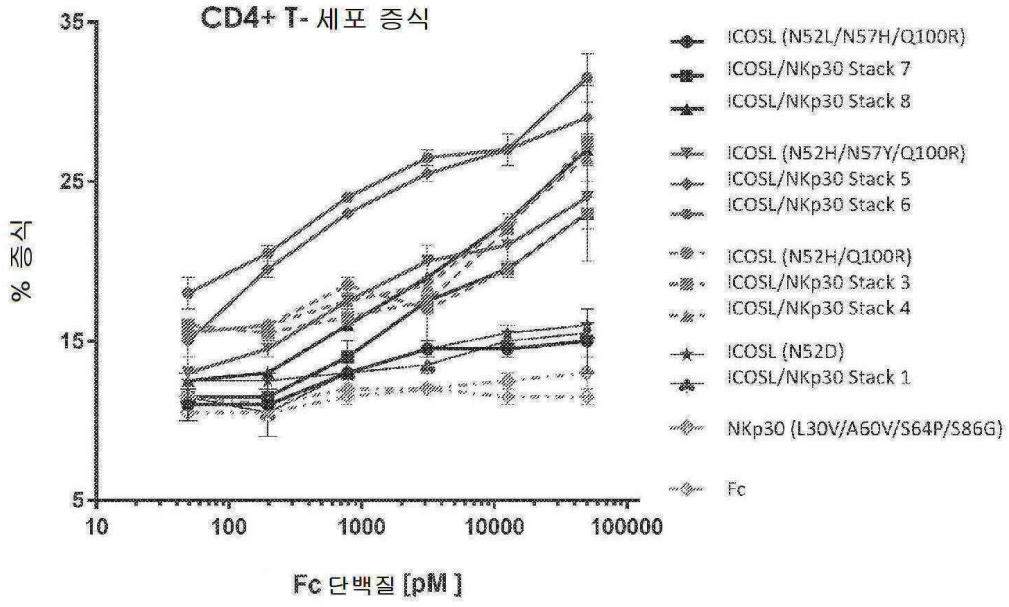
도면26a


IL-2
210000
160000
110000
60000
10000
IL-2 (pg/mL)
10
100
1000
10000
100000
Fc 단백질 [pM]
ICOSL (N52L/N57H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 7
ICOSL/NKp30 Stack 8
ICOSL (N52H/N57Y/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 5
ICOSL/NKp30 Stack 6
ICOSL (N52H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 3
ICOSL/NKp30 Stack 4
ICOSL (N52D)
ICOSL/NKp30 Stack 1
NKp30 (L30V/A60V/S64P/S86G)
Fc

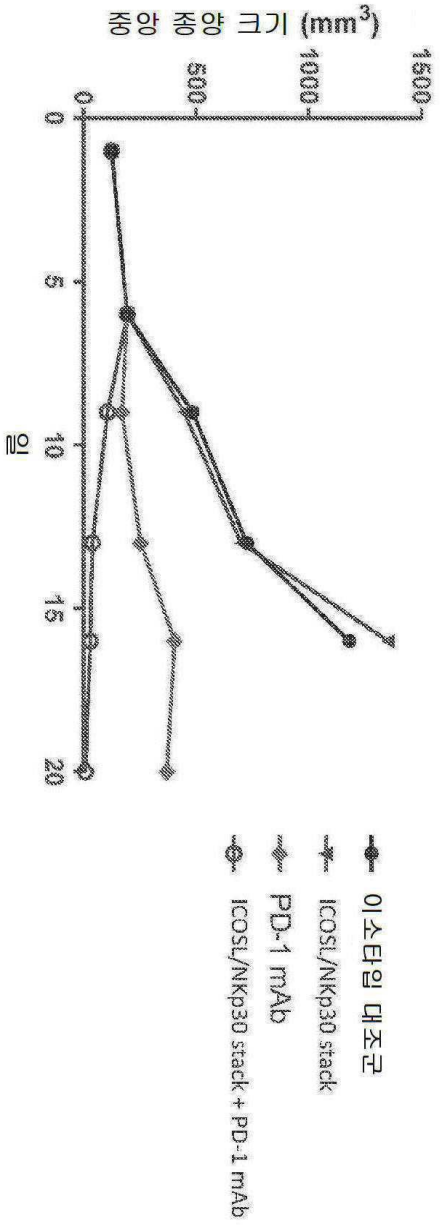
도면26b


TNF- 알파
TNF- 알파 (pg/mL)
450
350
250
150
50
10
100
1000
10000
100000
Fc 단백질 [pM]
ICOSL (N52L/N57H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 7
ICOSL/NKp30 Stack 8
ICOSL (N52H/N57Y/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 5
ICOSL/NKp30 Stack 6
ICOSL (N52H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 3
ICOSL/NKp30 Stack 4
ICOSL (N52D)
ICOSL/NKp30 Stack 1
NKp30 (L30V/A60V/S64P/S86G)
Fc

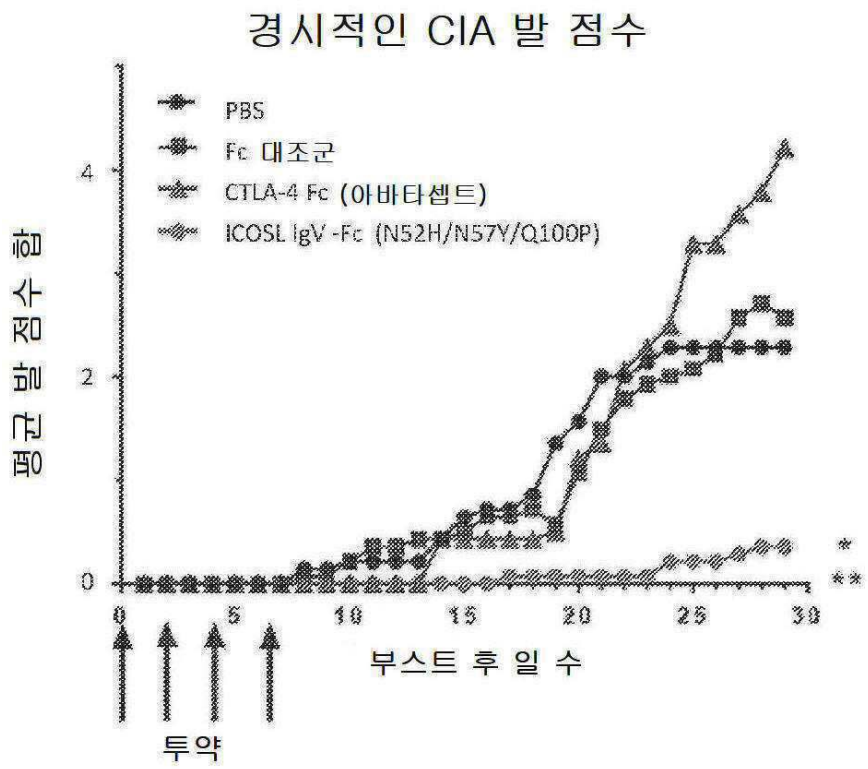
도면27


CD4+ T- 세포 증식
% 증식
35
25
15
5
10
100
1000
10000
100000
Fc 단백질 [pM]
ICOSL (N52L/N57H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 7
ICOSL/NKp30 Stack 8
ICOSL (N52H/N57Y/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 5
ICOSL/NKp30 Stack 6
ICOSL (N52H/Q100R)
ICOSL/NKp30 Stack 3
ICOSL/NKp30 Stack 4
ICOSL (N52D)
ICOSL/NKp30 Stack 1
NKp30 (L30V/A60V/S64P/S86G)
Fc

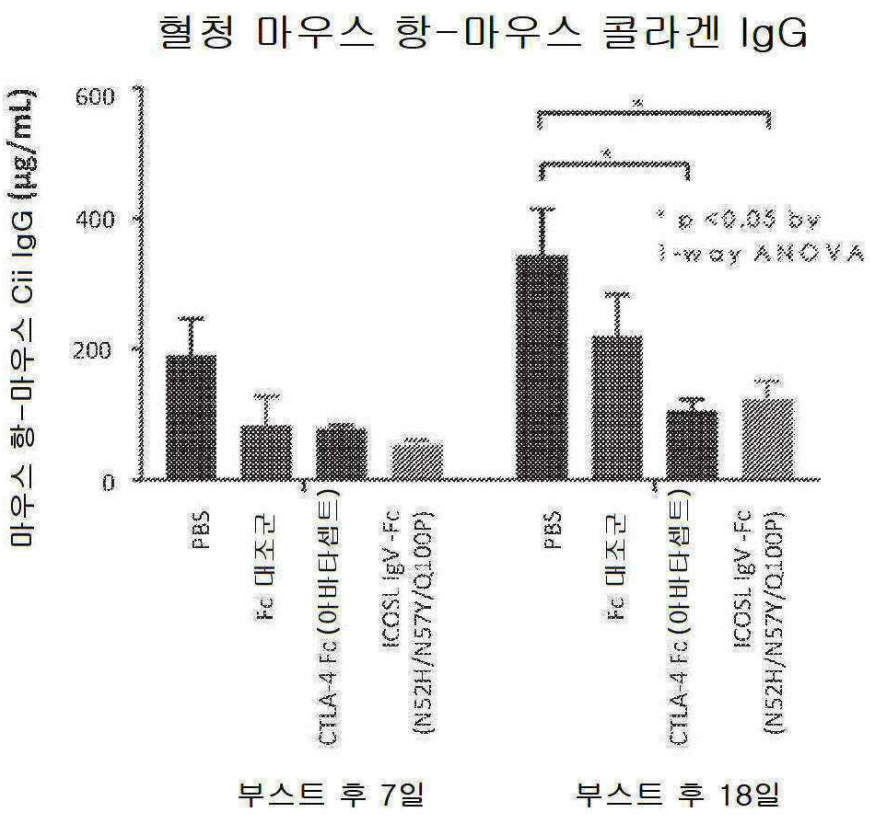
도면28


중앙 종양 크기 (mm3)
0
500
1000
1500
0
5
10
15
20
일
이소타입 대조군
ICOSL/Nkp30 stack
PD-1 mAb
ICOSL/Nkp30 stack + PD-1 mAb

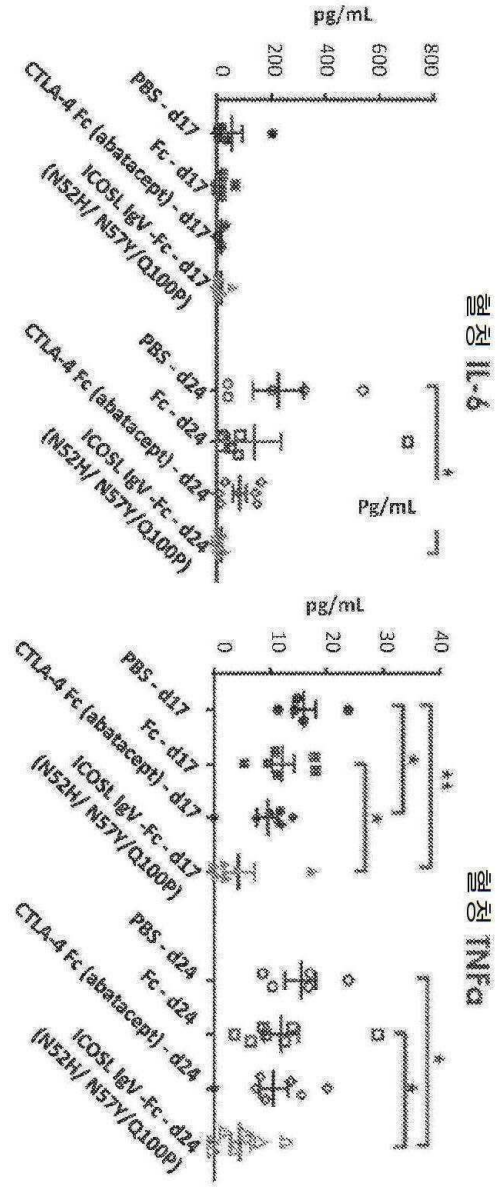
도면29a


경시적인 CIA 발 점수
PBS
Fc 대조군
CTLA-4 Fc (아바타셉트)
ICOSL IgV -Fc (N52H/N57Y/Q100P)
평균 발 점수 합
0
2
4
0
5
10
15
20
25
30
부스트 후 일 수
*
**
투약

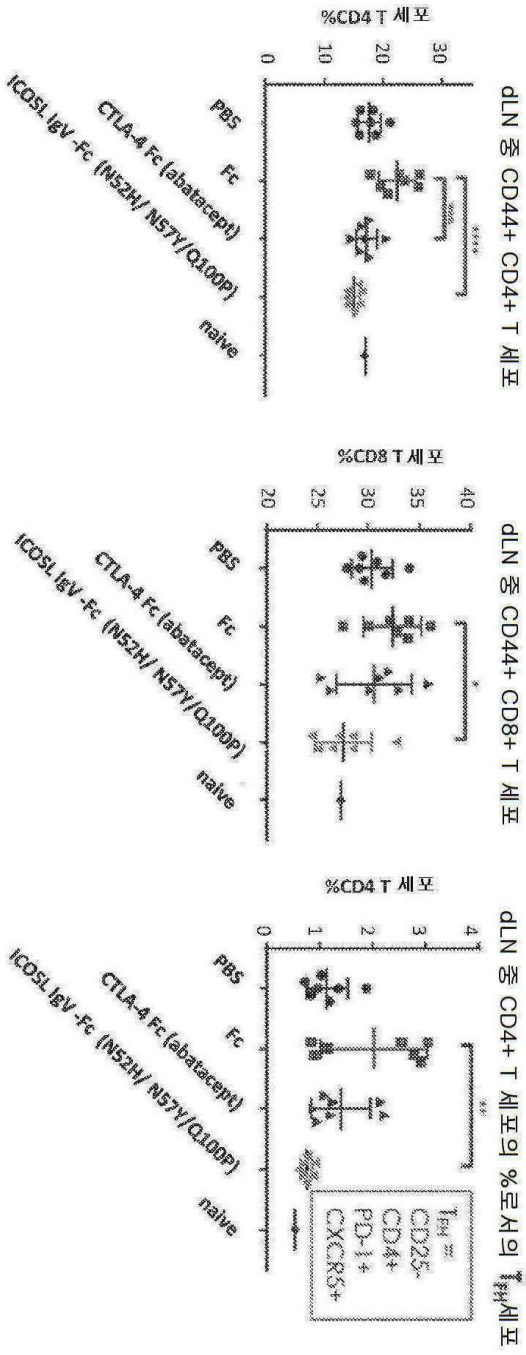
도면29b


혈청 마우스 항-마우스 콜라겐 IgG
마우스 항-마우스 Cii IgG (μg/mL)
600
400
200
0
* p <0.05 by
1-way ANOVA
PBS
Fc 대조군
CTLA-4 Fc (아바타셉트)
ICOSL IgV-Fc
(N52H/N57Y/Q100P)
부스트 후 7일
부스트 후 18일

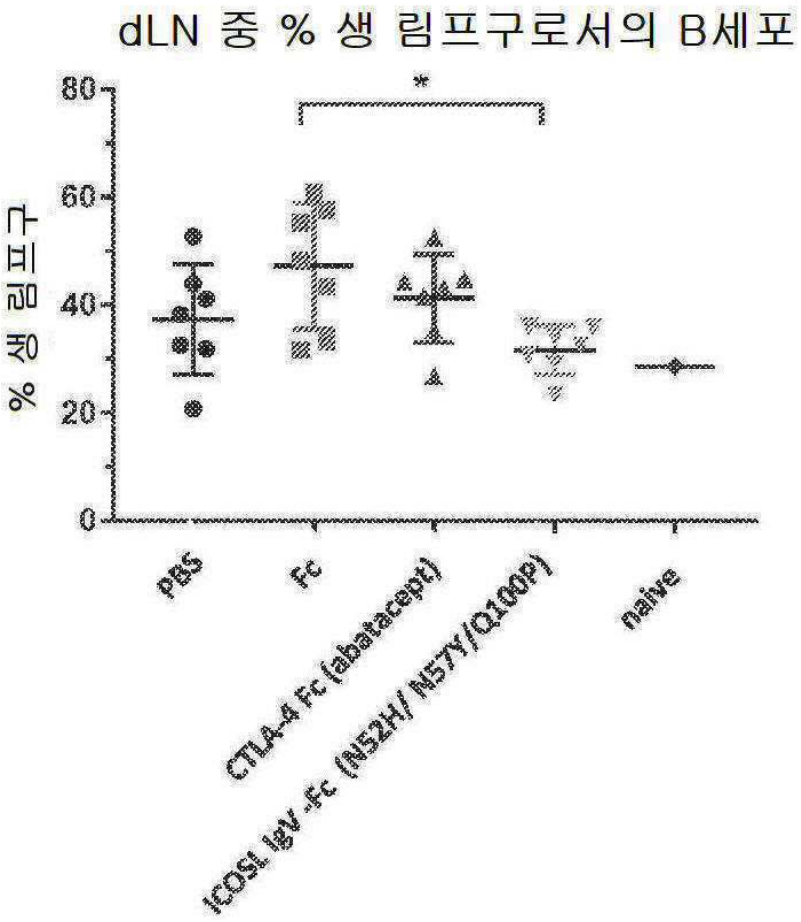
도면29c


혈청 IL-6
pg/mL
0
200
400
600
800
PBS - d17
Fc - d17
CTLA-4 Fc (abatacept) - d17
ICOSL IgV -Fc - d17 (N52H/ N57Y/Q100P)
PBS - d24
Fc - d24
CTLA-4 Fc (abatacept) - d24
ICOSL IgV -Fc - d24 (N52H/ N57Y/Q100P)
Pg/mL
혈청 TNFα
pg/mL
0
10
20
30
40
PBS - d17
Fc - d17
CTLA-4 Fc (abatacept) - d17
ICOSL IgV -Fc - d17 (N52H/ N57Y/Q100P)
PBS - d24
Fc - d24
CTLA-4 Fc (abatacept) - d24
ICOSL IgV -Fc - d24 (N52H/ N57Y/Q100P)

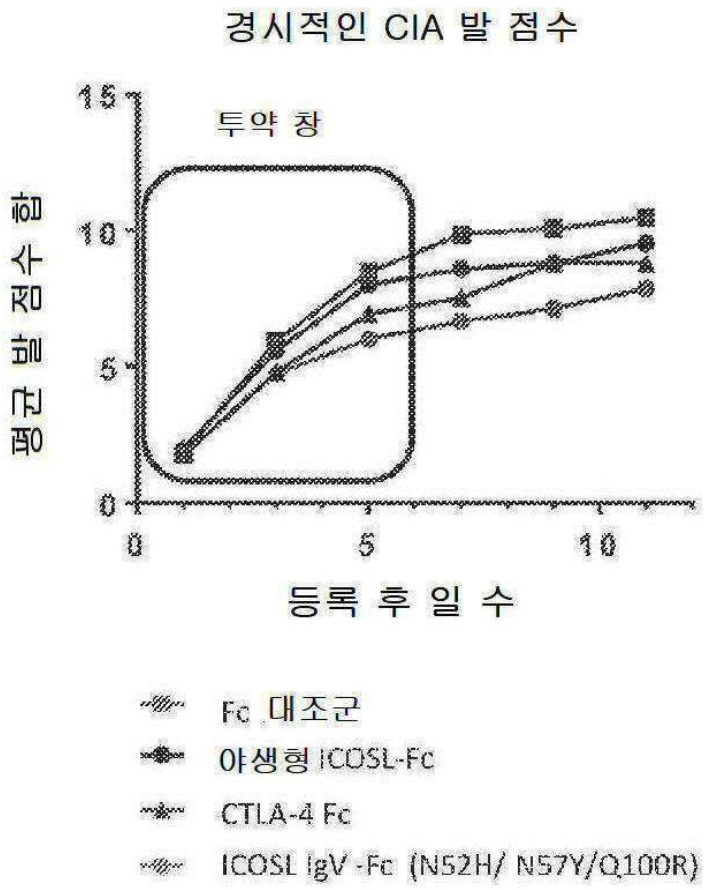
도면29d


dLN 중 CD44+ CD4+ T 세포
%CD4 T 세포
0
10
20
30
PBS
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100P)
naive
dLN 중 CD44+ CD8+ T 세포
%CD8 T 세포
20
25
30
35
40
dLN 중 CD4+ T 세포의 %로서의 TFH 세포
%CD4 T 세포
0
1
2
3
4
TFH = CD25- CD4+ PD-1+ CXCR5+

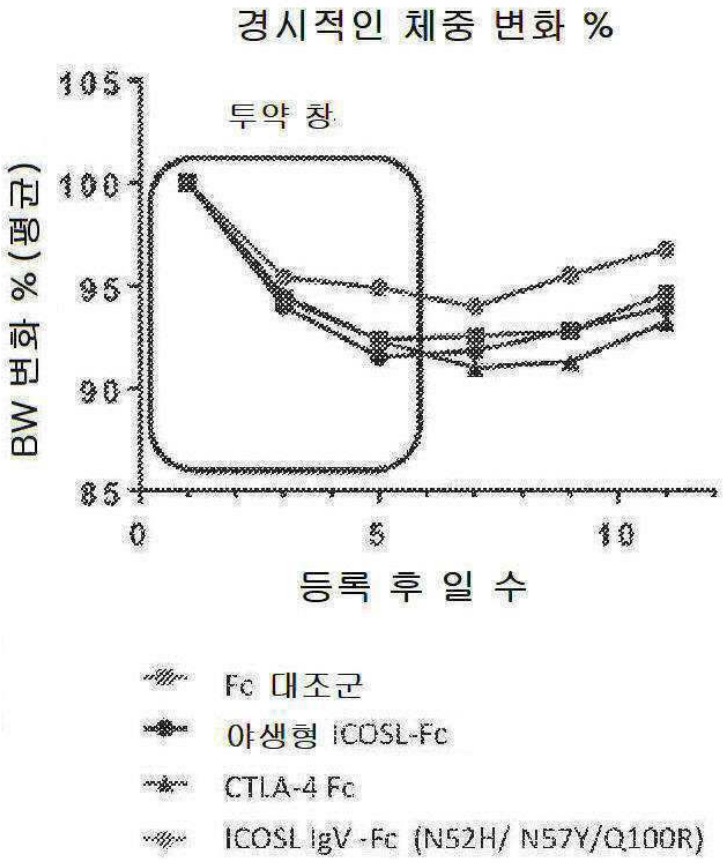
도면29e


dLN 중 % 생 림프구로서의 B세포
% 생 림프구
80
60
40
20
0
*
PBS
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100P)
naive

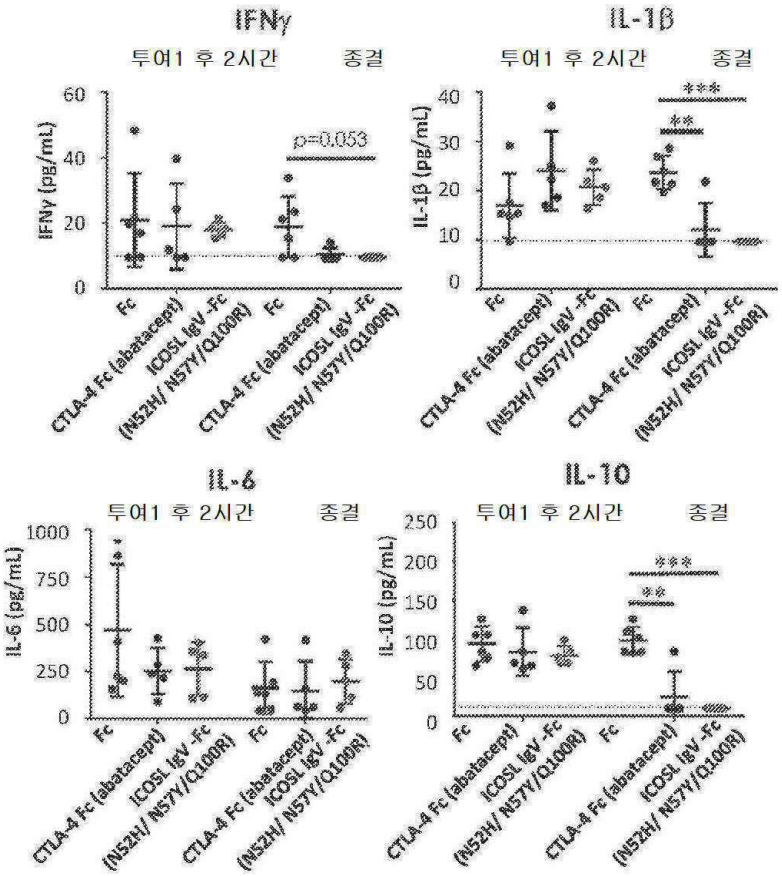
도면30a


경시적인 CIA 발 점수
투약 창
평균 발 점수
15
10
5
0
0
5
10
등록 후 일 수
Fc 대조군
야생형 ICOSL-Fc
CTLA-4 Fc
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)

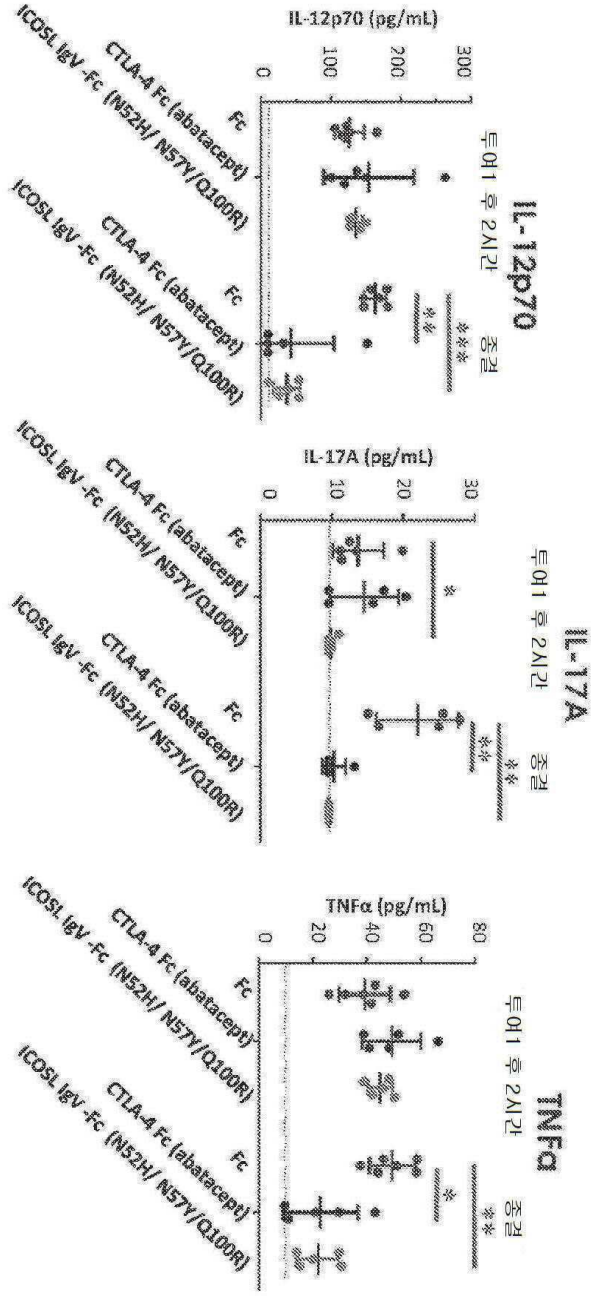
도면30b


경시적인 체중 변화 %
투약 창
BW 변화 %(평균)
105
100
95
90
85
0
5
10
등록 후 일 수
Fc 대조군
야생형 ICOSL-Fc
CTLA-4 Fc
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)

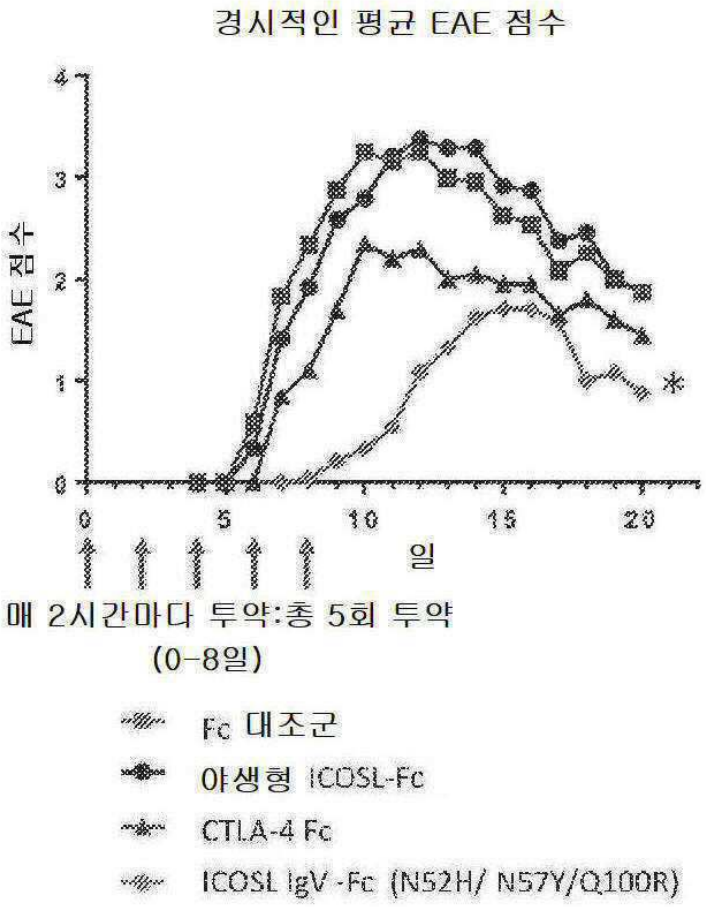
도면30c


IFNγ
투여1 후 2시간
종결
IFNγ (pg/mL)
p=0.053
IL-1β
투여1 후 2시간
종결
IL-1β (pg/mL)
***
**
IL-6
투여1 후 2시간
종결
IL-6 (pg/mL)
IL-10
투여1 후 2시간
종결
IL-10 (pg/mL)
***
**
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R)

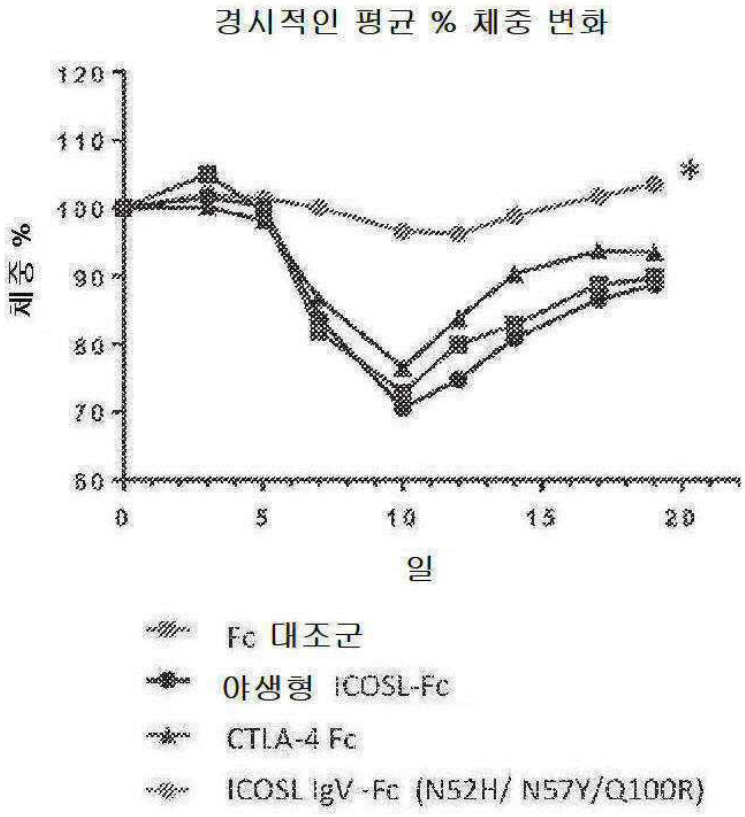
도면30d


IL-12p70 (pg/mL)
0
100
200
300
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)
IL-12p70
투여1 후 2시간
종결
IL-17A (pg/mL)
0
10
20
30
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)
IL-17A
투여1 후 2시간
종결
TNFα (pg/mL)
0
20
40
60
80
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)
Fc
CTLA-4 Fc (abatacept)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)
TNFα
투여1 후 2시간
종결

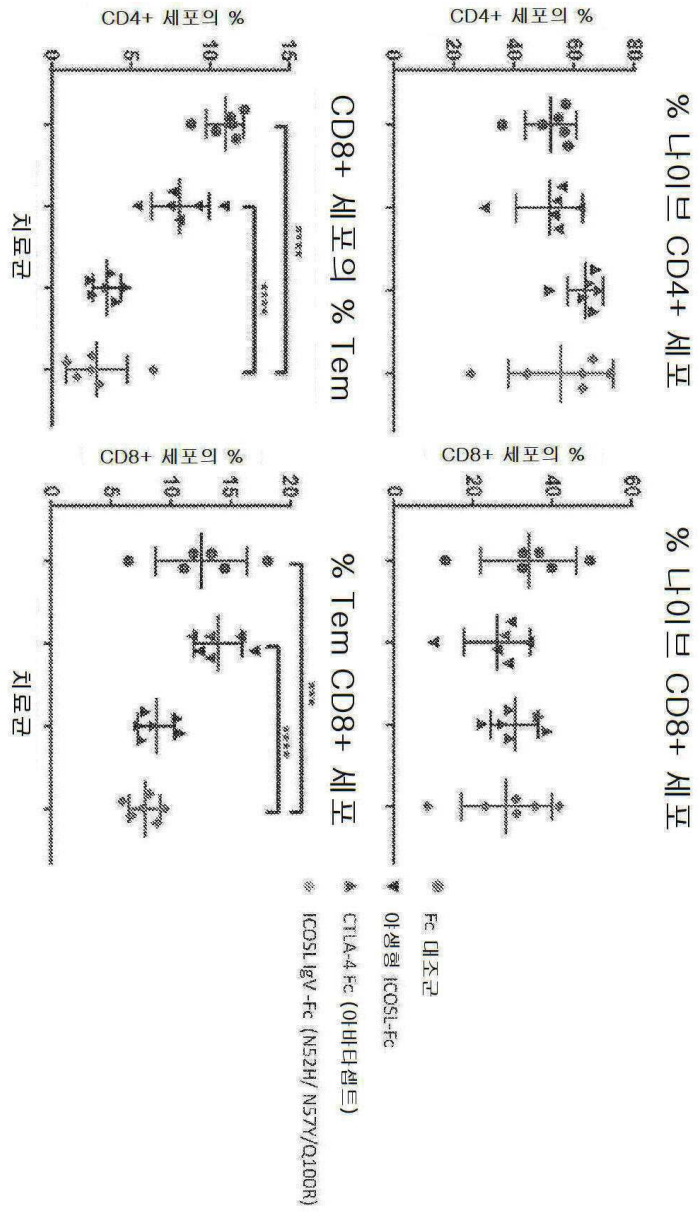
도면31a


경시적인 평균 EAE 점수
EAE 점수
0
1
2
3
4
0
5
10
15
20
일
*
매 2시간마다 투약:총 5회 투약
(0-8일)
Fc 대조군
야생형 ICOSL-Fc
CTLA-4 Fc
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)

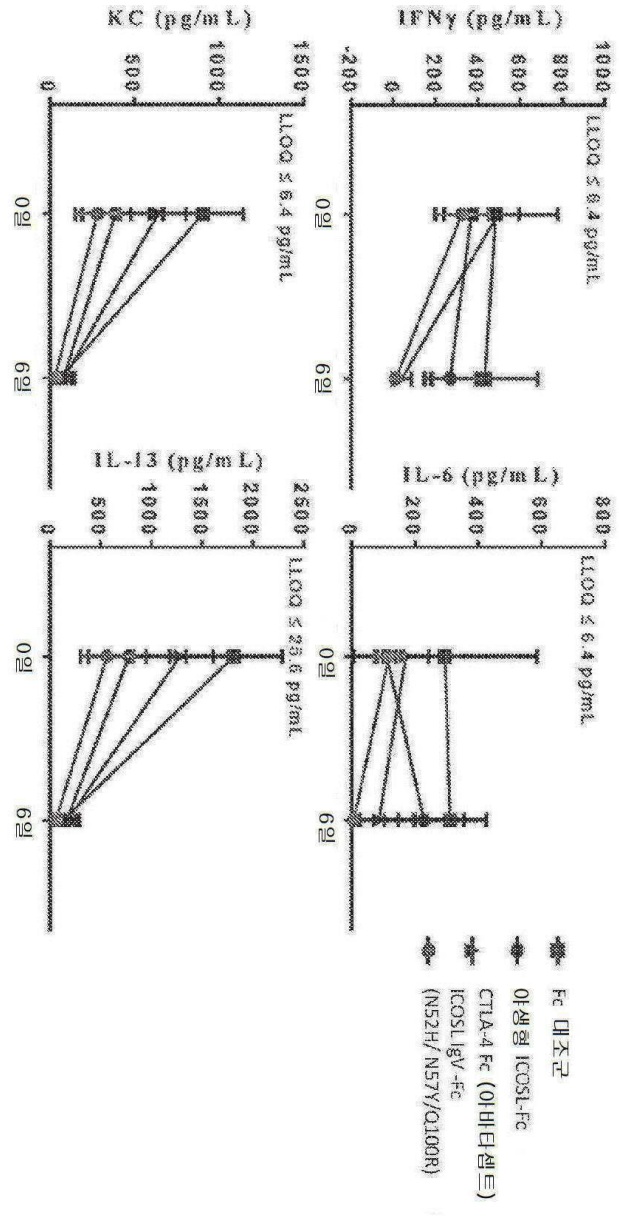
도면31b


경시적인 평균 % 체중 변화
120
110
100
90
80
70
60
체중 %
0
5
10
15
20
일
*
Fc 대조군
야생형 ICOSL-Fc
CTLA-4 Fc
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R)

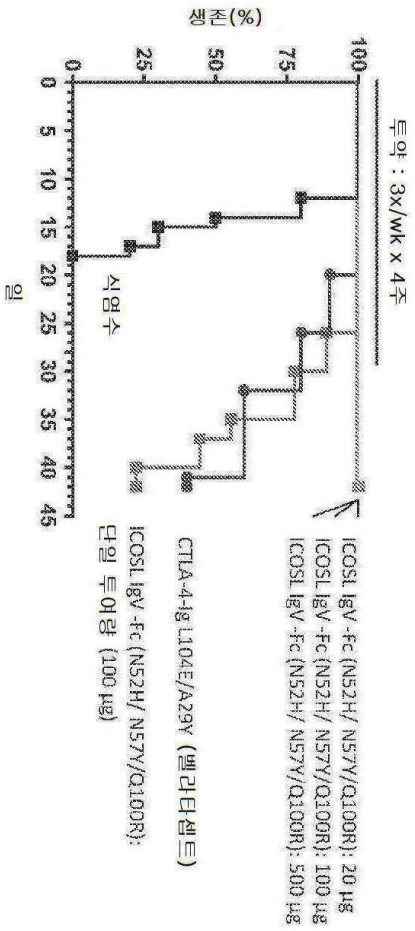
도면31c


% 나이브 CD4+ 세포
% 나이브 CD8+ 세포
CD8+ 세포의 % Tem
% Tem CD8+ 세포
CD4+ 세포의 %
CD8+ 세포의 %
치료군
Fc 대조군
야생형 ICOSL-Fc
CTLA-4 Fc (아바타셉트)
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R)

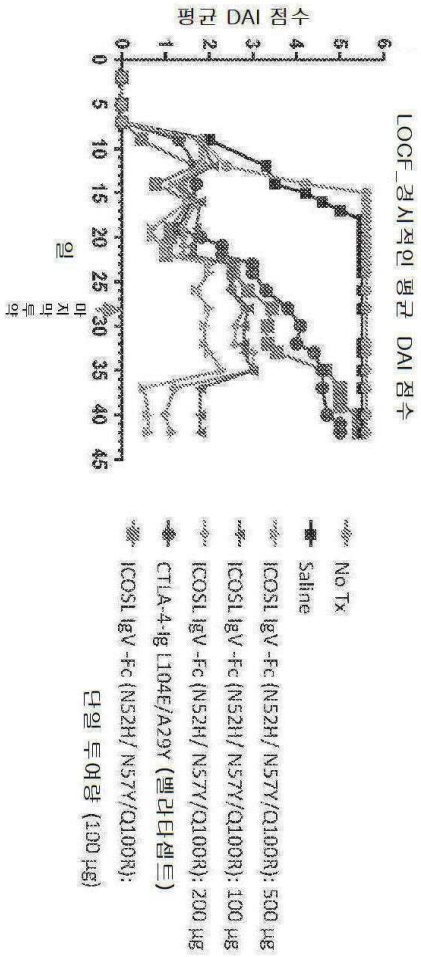
도면31d


KC (pg/mL)
IFNγ (pg/mL)
IL-13 (pg/mL)
IL-6 (pg/mL)
LLOQ ≤ 6.4 pg/mL
LLOQ ≤ 8.4 pg/mL
LLOQ ≤ 26.6 pg/mL
0일
6일
Fc 대조군
야생형 ICOSL-Fc
CTLA-4 Fc (아바타셉트)
ICOSL IgV -Fc
(N52H/ N57Y/Q100R)

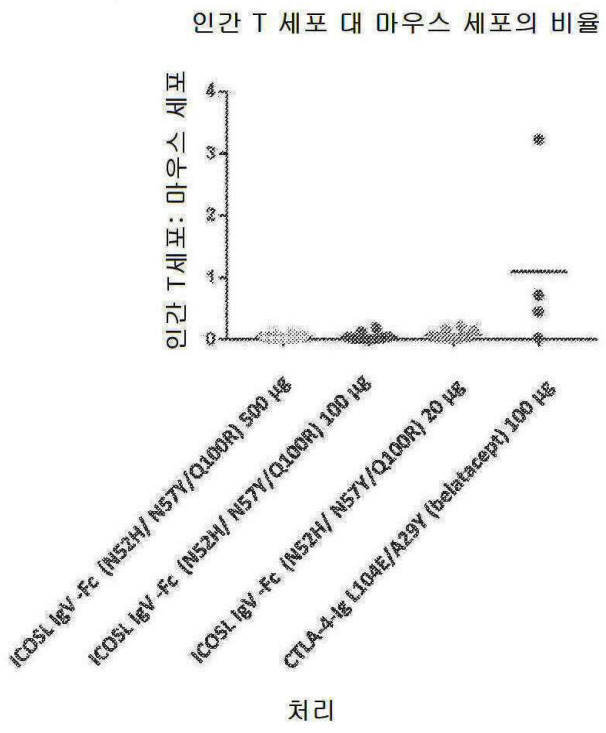
도면32a


생존(%)
100
75
50
25
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
일
투약 : 3x/wk x 4주
실험수
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R): 20 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R): 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R): 500 μg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (벨라타셉트)
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R):
다일 투여량 (100 μg)

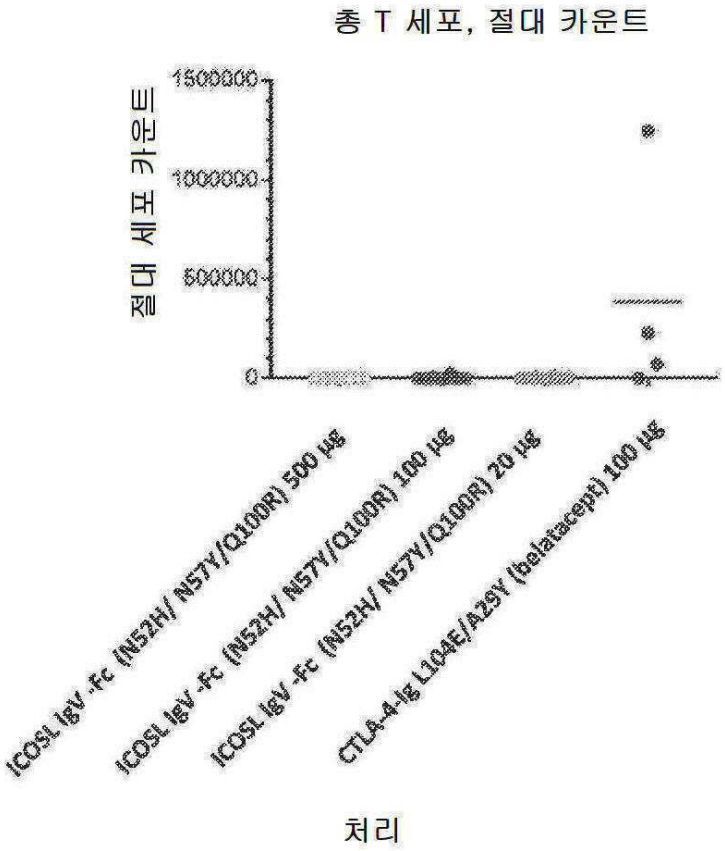
도면32b


평균 DAI 점수
LOCF_경시적인 평균 DAI 점수
일
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R): 500 μg
Saline
No Tx
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R): 100 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R): 20 μg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (벨라타셉트)
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R):

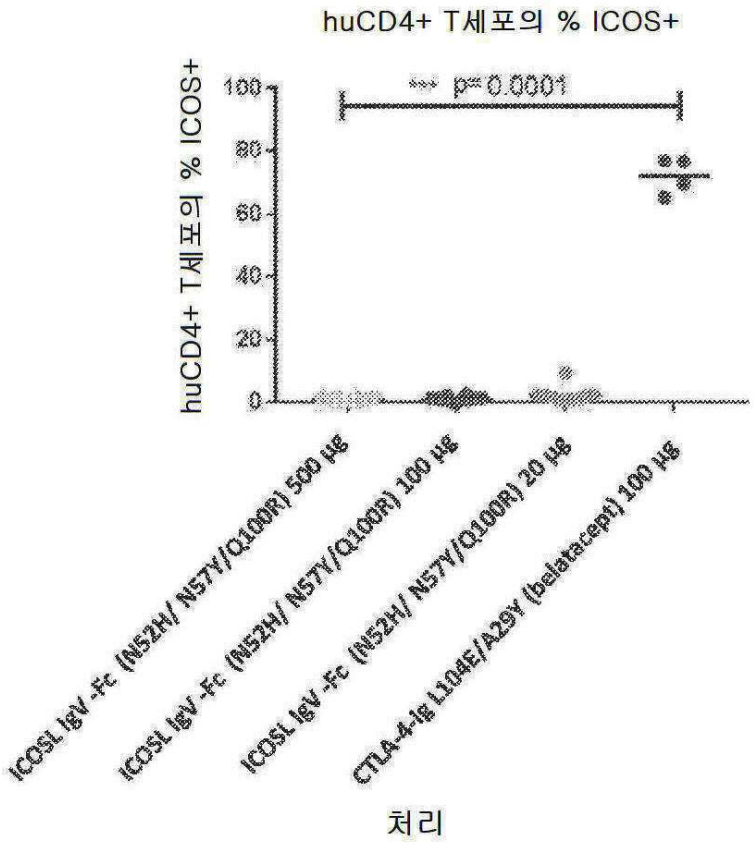
도면33a


인간 T 세포 대 마우스 세포의 비율
인간 T세포 : 마우스 세포
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 μg
처리

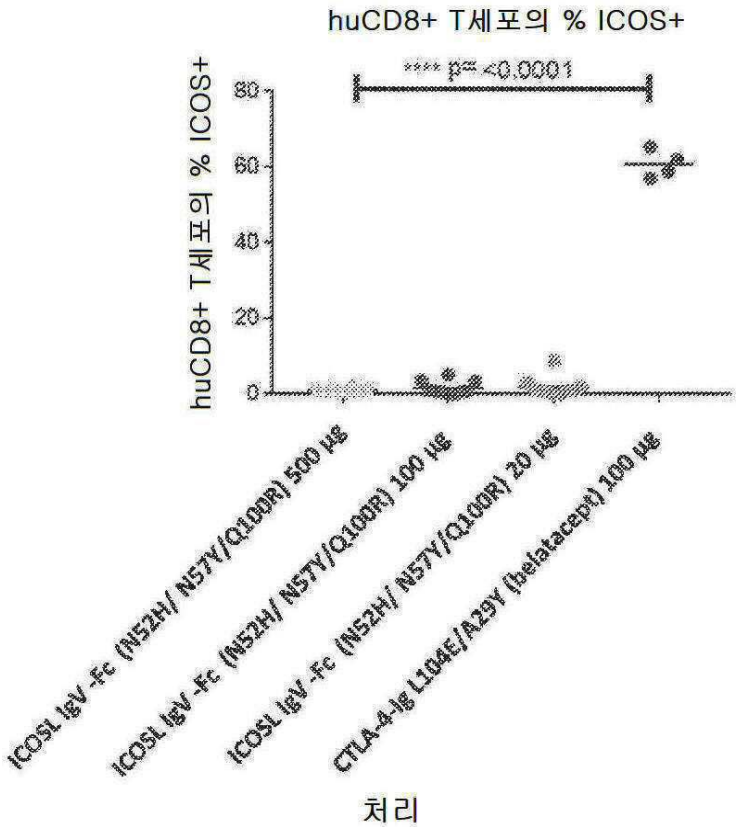
도면33b


총 T 세포, 절대 카운트
절대 세포 카운트
1500000
1000000
500000
0
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 µg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 µg
처리

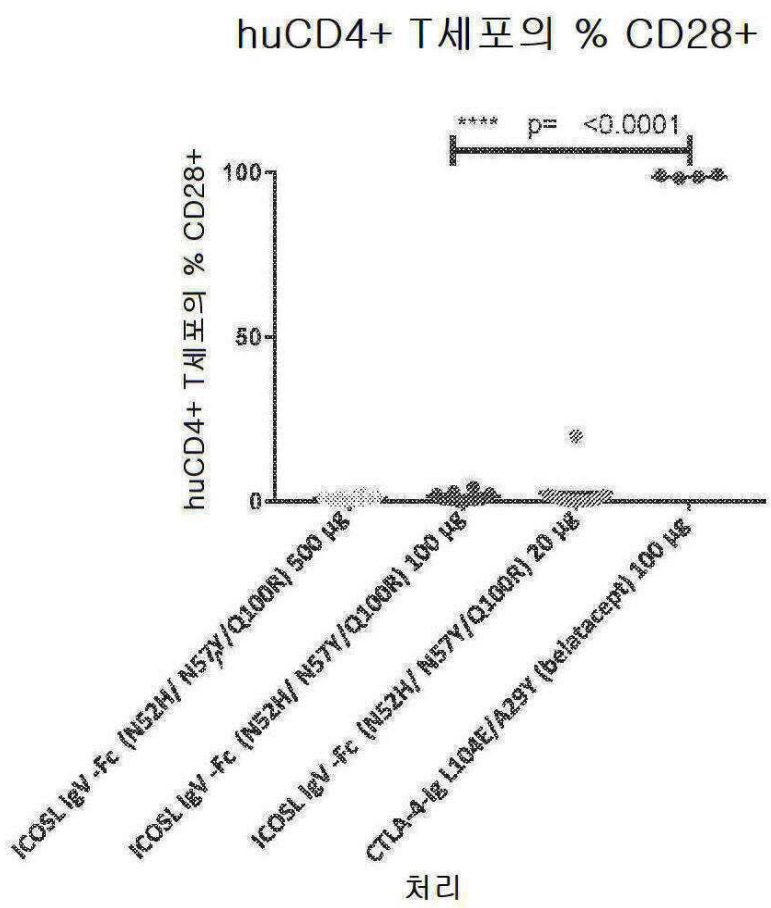
도면33c


huCD4+ T세포의 % ICOS+
huCD4+ T세포의 % ICOS+
p= 0.0001
100
80
60
40
20
0
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 μg
처리

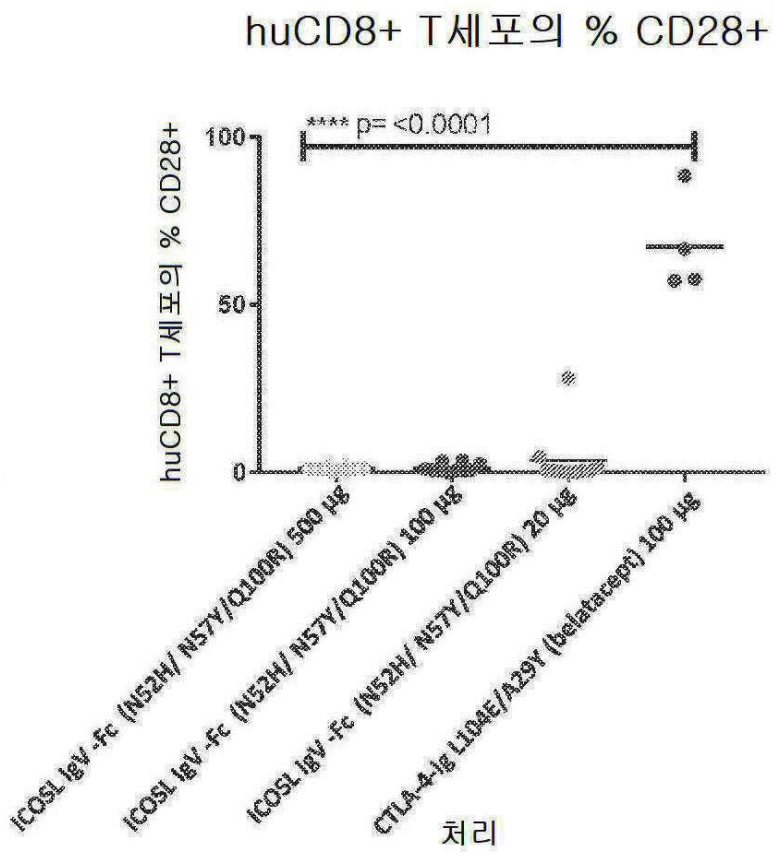
도면33d


huCD8+ T세포의 % ICOS+
huCD8+ T세포의 % ICOS+
p= <0.0001
80
60
40
20
0
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 μg
처리

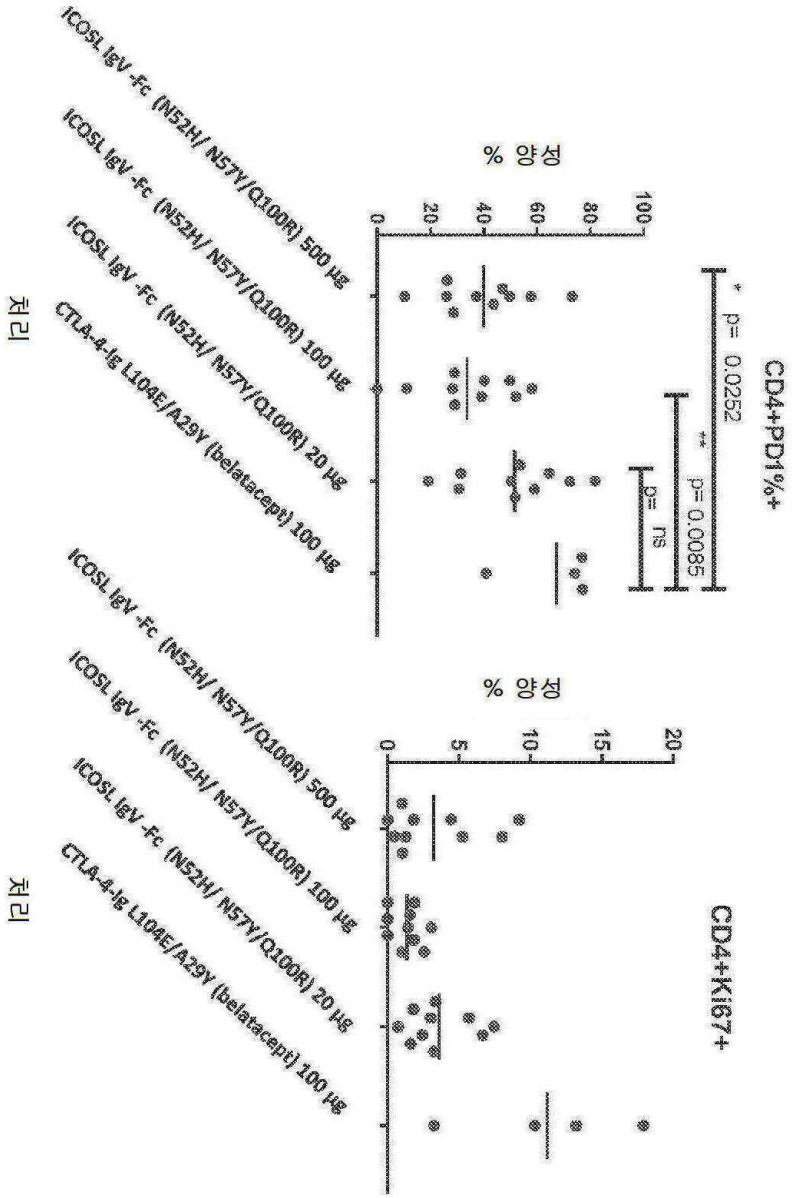
도면33e


huCD4+ T세포의 % CD28+
**** p= <0.0001
100
50
0
huCD4+ T세포의 % CD28+
hICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 µg
hICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 µg
hICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 µg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 µg
처리

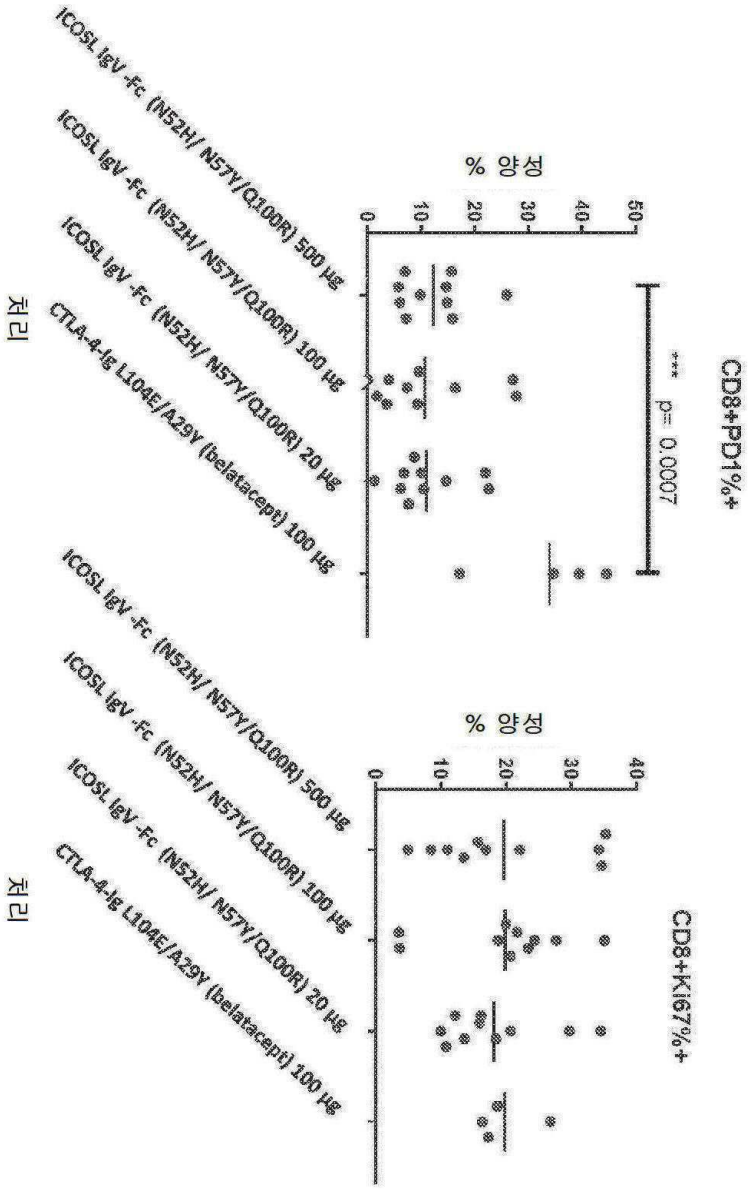
도면33f


huCD8+ T세포의 % CD28+
**** p= <0.0001
100
50
0
huCD8+ T세포의 % CD28+
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 µg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 µg
처리

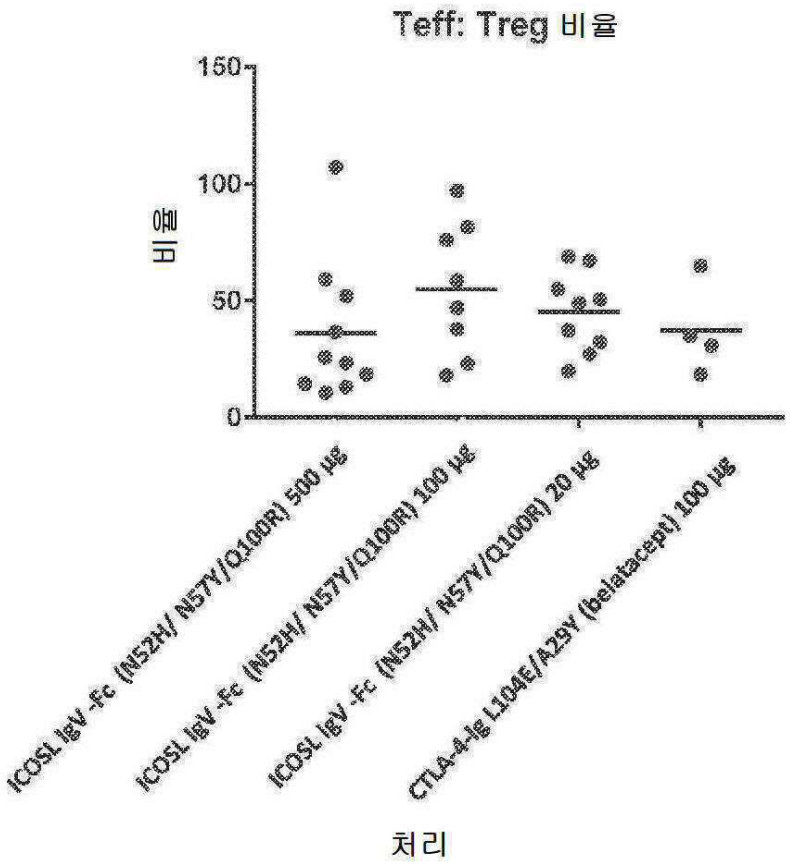
도면34a


CD4+PD1%+
% 양성
0
20
40
60
80
100
* p= 0.0252
** p= 0.0085
p= ns
처리
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 μg
CD4+KI67+
% 양성
0
5
10
15
20
처리
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 μg

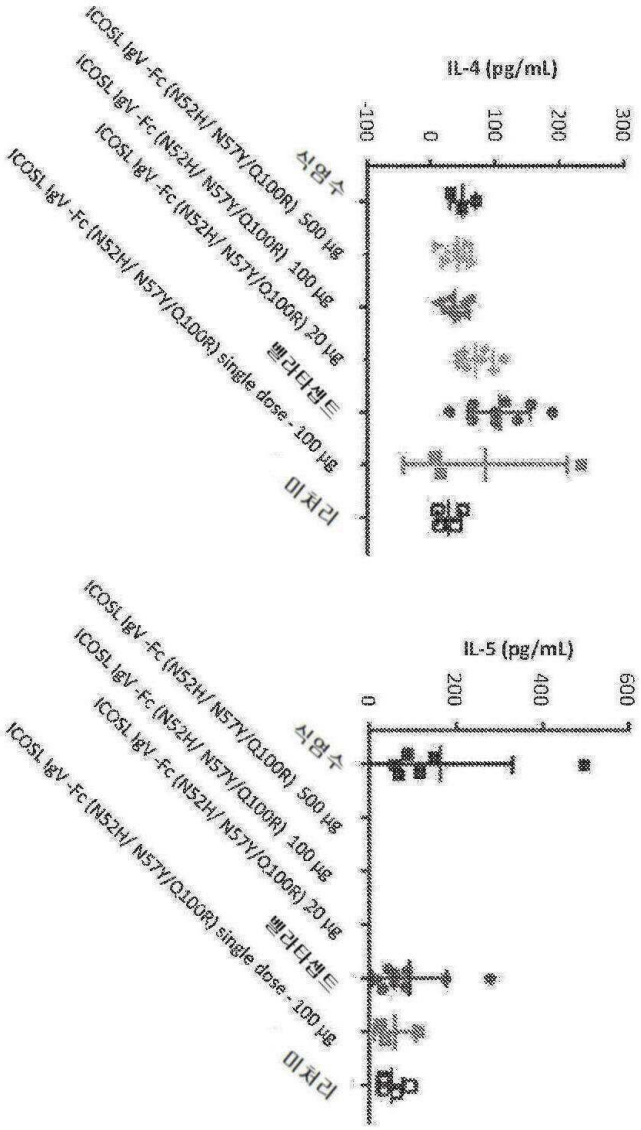
도면34b


CD8+PD1%+
% 양성
0
10
20
30
40
50
*** p= 0.0007
처리
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 µg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 µg
CD8+Ki67%+
% 양성
0
10
20
30
40
처리
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 µg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 µg

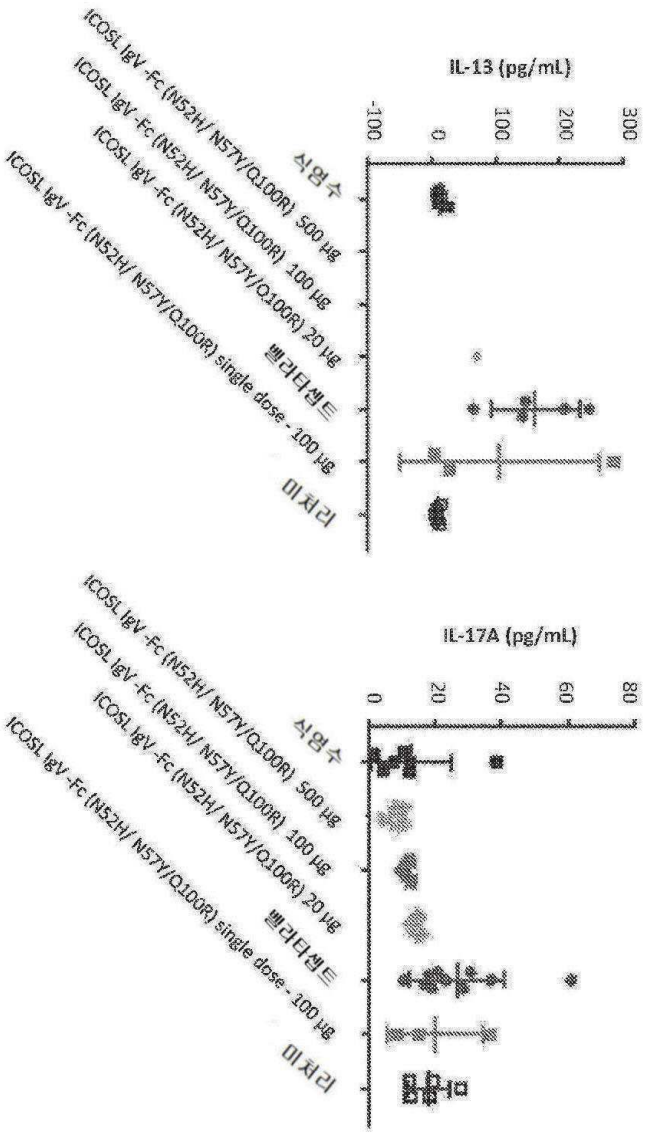
도면34c


Teff: Treg 비율
150
100
50
0
비율
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 µg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 µg
CTLA-4-Ig L104E/A29Y (belatacept) 100 µg
처리

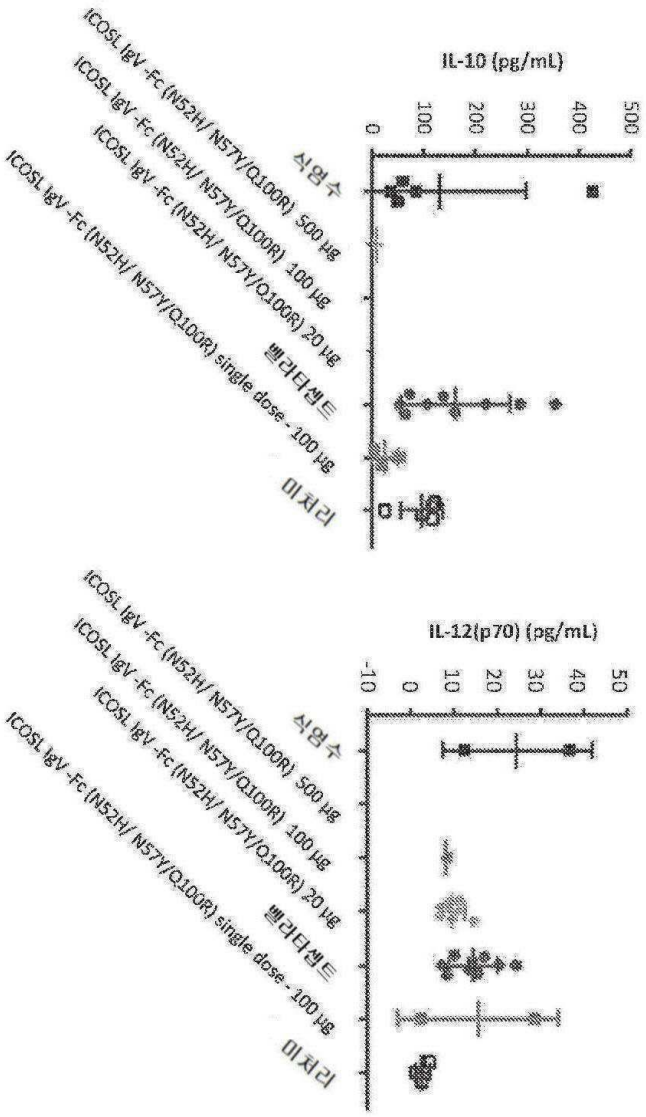
도면35a


IL-4 (pg/mL)
-100
0
100
200
300
식염수
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
벨리티십트
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) single dose - 100 μg
미지리
IL-5 (pg/mL)
0
200
400
600
식염수
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
벨리티십트
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) single dose - 100 μg
미지리

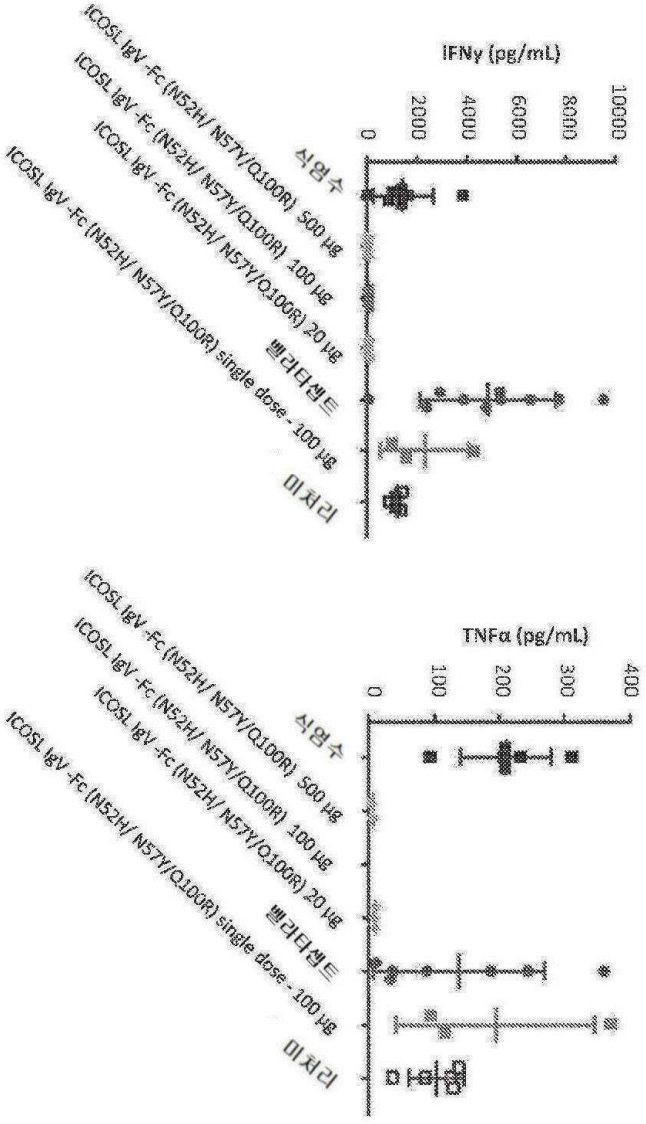
도면35b


IL-13 (pg/mL)
-100
0
100
200
300
식염수
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
벨리티셉트
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) single dose - 100 μg
미처리
IL-17A (pg/mL)
0
20
40
60
80
식염수
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
벨리티셉트
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) single dose - 100 μg
미처리

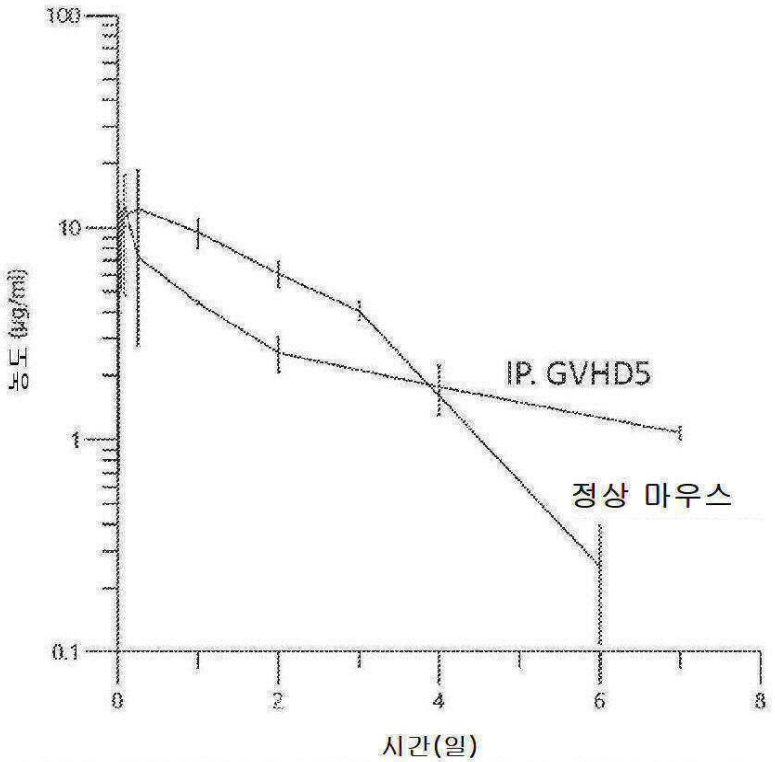
도면35c


IL-10 (pg/mL)
0
100
200
300
400
500
식염수
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
빌리더 셋트
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) single dose - 100 μg
미지리
IL-12(p70) (pg/mL)
-10
0
10
20
30
40
50
식염수
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
빌리더 셋트
ICOSL IgV-Fc (N52H/ N57Y/Q100R) single dose - 100 μg
미지리

도면35d

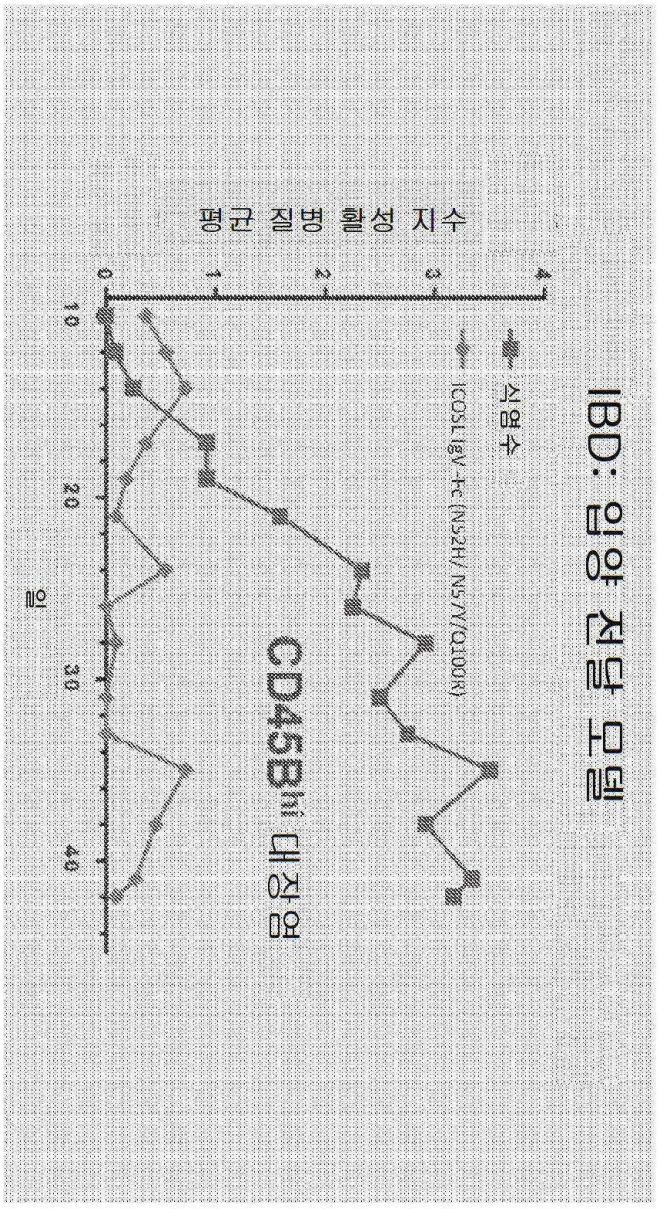

IFNγ (pg/mL)
0
2000
4000
6000
8000
10000
식염수
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
벨리티셉트
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) single dose - 100 μg
미처리
TNFα (pg/mL)
0
100
200
300
400
식염수
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 500 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 100 μg
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) 20 μg
벨리티셉트
ICOSL IgV -Fc (N52H/ N57Y/Q100R) single dose - 100 μg
미처리

도면35e

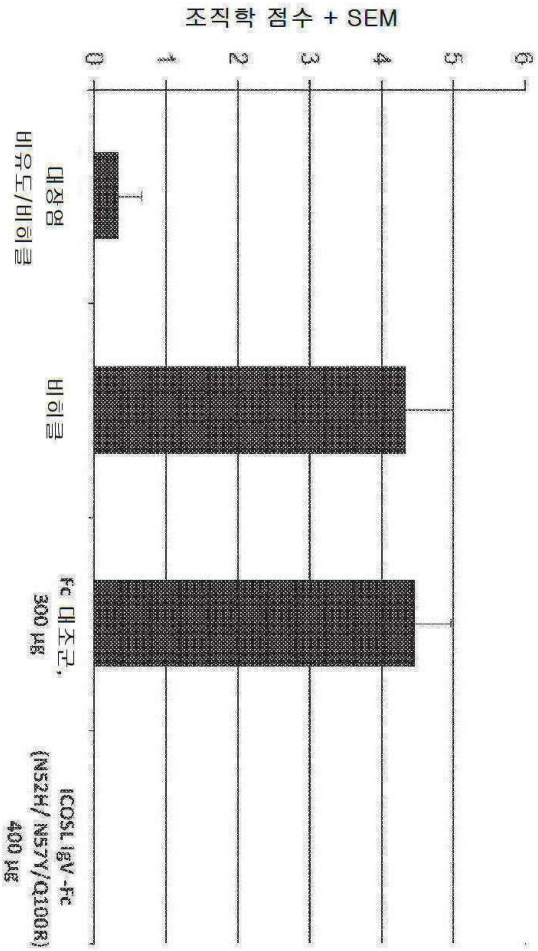


연구	Dose (μg)	Cmax (μg/mL)	T1/2 (day)	AUC (day*μg/mL)
GVHD5	100	12.94	4.02	18.97
정상 마우스	100	12.30	0.84	30.04

도면36a


IBD: 임상 전달 모델
CD45RBhi 대장염
평균 질병 활성 지수
식염수
ICOSL IgV-Fc (N52H/N57Y/Q100R)
일
0
1
2
3
4
10
20
30
40

도면36b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Alpine Immune Sciences, Inc.

EVANS, Lawrence

KORNACKER, Michael

SWANSON, Ryan

<120> Variant ICOS Ligand Immunomodulatory Proteins and Related Compositions and Methods

<130> 761612002240

<150> 62/574,161

<151> 2017-10-18

<160> 933

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD80(B7-1)

<400> 1

Met Gly His Thr Arg Arg Gln Gly Thr Ser Pro Ser Lys Cys Pro Tyr

1 5 10 15

Leu Asn Phe Phe Gln Leu Leu Val Leu Ala Gly Leu Ser His Phe Cys

20 25 30

Ser Gly Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu

35 40 45

Ser Cys Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile

50 55 60

Tyr Trp Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp

65 70 75 80

Met Asn Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr

85 90 95

Asn Asn Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly

100 105 110

Thr Tyr Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Asn Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp

180 185 190

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

195 200 205

Thr Thr Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg

210 215 220

Val Asn Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro

225 230 235 240

Asp Asn Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly

245 250 255

Ile Phe Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg

260 265 270

Glu Arg Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val

275 280 285

<210> 2

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD86(B7-2)

<400> 2

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

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe

20 25 30

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln

35 40 45

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val

50 55 60

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser

65 70 75 80

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg

85 90 95

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile

100 105 110

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

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

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

275 280 285
Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro
290 295 300
Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser
305 310 315 320
Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr Cys Phe
325

<210> 3

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD274 (PD-L1, B7-H1)

<400> 3

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

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

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

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

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240
Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270
Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285
Glu Thr
290

<210> 4
<211> 273
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> PDCD1LG2(PD-L2, CD273)
<400> 4
Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln
1 5 10 15

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

Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp
85 90 95
Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
100 105 110
Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr

115 120 125

His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln

130 135 140

Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val

145 150 155 160

Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val

165 170 175

Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys

180 185 190

Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp

195 200 205

Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His

210 215 220

Ile Phe Ile Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val

225 230 235 240

Ile Ala Leu Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp

245 250 255

Thr Thr Lys Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala

260 265 270

Ile

<210> 5

<211> 302

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)

<400> 5

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp

20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45

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

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

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

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly

275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

290 295 300

<210> 6

<211> 534

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD276(B7-H3)

<400> 6

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala

1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln

20 25 30

Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu

35 40 45

Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val

100 105 110

Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp

115 120 125

Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys

130 135 140

Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val

165 170 175

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

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

Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln
305 310 315 320
Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly
325 330 335
Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val
340 345 350
Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu
355 360 365

Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser
370 375 380
Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln
385 390 395 400
Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu
405 410 415

Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala
420 425 430

Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp
435 440 445

Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro
450 455 460

Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu
465 470 475 480

Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys
485 490 495

Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly
500 505 510

Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp
515 520 525

Asp Gly Gln Glu Ile Ala
530

<210> 7

<211> 282

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> VTCN1(B7-H4)

<400> 7

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val

65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 8

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD28

<400> 8

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
35 40 45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
50 55 60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser
65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
85 90 95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
100 105 110

Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
115 120 125

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
130 135 140

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
145 150 155 160

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
165 170 175

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
180 185 190

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
195 200 205

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
210 215 220

<210> 9

<211> 223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CTLA4

<400> 9

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
35 40 45

Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
50 55 60

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu

195 200 205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn

210 215 220

<210> 10

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PDCD1(PD-1)

<400> 10

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val

50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala

65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg

85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro

145 150 155 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly

165 170 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
180 185 190
Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
195 200 205
Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly

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

275 280 285

<210> 11
<211> 199
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> ICOS
<400> 11
Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
1 5 10 15
Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
20 25 30
Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
50 55 60
Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
65 70 75 80
Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu

85 90 95

Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser

100 105 110

Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu

115 120 125

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro

130 135 140

Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu

145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro

165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser

180 185 190

Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu

195

<210> 12

<211> 289

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> BTLA(CD272)

<400> 12

Met Lys Thr Leu Pro Ala Met Leu Gly Thr Gly Lys Leu Phe Trp Val

1 5 10 15

Phe Phe Leu Ile Pro Tyr Leu Asp Ile Trp Asn Ile His Gly Lys Glu

20 25 30

Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His Ser Ile

35 40 45

Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr Cys Ala

50 55 60

Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr Cys Val

65 70 75 80

Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn Ile Ser

85 90 95

Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn Gly Ser

100 105 110

Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser His Ser

115 120 125

Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg Pro Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu Phe Cys

165 170 175

Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp Thr Ala

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu Gly Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg Leu Ala

260 265 270

Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys Val Arg

275 280 285

Ser

<210> 13

<211> 458

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD4

<400> 13

Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys
20 25 30

Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser

35 40 45

Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn
50 55 60

Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala
65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile
85 90 95

Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu

100 105 110

Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn
115 120 125

Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu
130 135 140

Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly
145 150 155 160

Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu

165 170 175

Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys
180 185 190

Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser
195 200 205

Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro
210 215 220

Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp

225 230 235 240

Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu

245 250 255

Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu

260 265 270

Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu

275 280 285

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

290 295 300

Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile

385 390 395 400

Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile

405 410 415

Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met

420 425 430

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

435 440 445

His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile

450 455

<210> 14

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD8A(CD8-alpha)

<400> 14

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
85 90 95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
130 135 140

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
145 150 155 160

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
165 170 175

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
180 185 190

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His

195 200 205

Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
210 215 220
Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
225 230 235

<210> 15
<211> 210
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> CD8B(CD8-beta)
<400> 15

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15
His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln

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

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

145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu

165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His

180 185 190

Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe

195 200 205

Tyr Lys

210

<210> 16

<211> 525

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> LAG3

<400> 16

Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile

35 40 45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln

50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu

65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro

85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly

100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln

115 120 125

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

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

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

305 310 315 320
Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
325 330 335
Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
340 345 350
Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
355 360 365
Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser

370 375 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala

385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln

405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser

420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly

435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu

450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro

465 470 475 480

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

485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu

515 520 525

<210> 17

<211> 301

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> HAVCR2(TIM-3)

<400> 17

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln

20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu

35 40 45

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

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110
Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125
Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140
Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160

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

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

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro

290 295 300

<210> 18

<211> 526

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CEACAM1

<400> 18

Met Gly His Leu Ser Ala Pro Leu His Arg Val Arg Val Pro Trp Gln
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30

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

Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly
50 55 60

Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val
65 70 75 80

Gly Tyr Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser
85 90 95

Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val
100 105 110

Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp
115 120 125

Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu
130 135 140

Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys
145 150 155 160

Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr
165 170 175

Leu Trp Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn
195 200 205
Asp Thr Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn
210 215 220
Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro

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

290 295 300
Val Thr Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu
305 310 315 320
Leu Ser Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr
325 330 335
Val Thr Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp
340 345 350
Thr Gly Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser

355 360 365
Ser Glu Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn
370 375 380
Pro Val Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn
385 390 395 400
Pro Ile Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr
405 410 415
Asn Ala Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly

420 425 430
Ile Val Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu

435 440 445

Ala Cys Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg

450 455 460

Asp Leu Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His

465 470 475 480

Ser Asn Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu

485 490 495

Asn Phe Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser

500 505 510

Leu Thr Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln

515 520 525

<210> 19

<211> 244

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> TIGIT

<400> 19

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala

1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn

20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser

35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln

50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser

65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln

85 90 95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr

100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115 120 125
Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140

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

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220
Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240
Thr Glu Thr Gly

<210> 20
<211> 417
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> PVR(CD155)
<400> 20
Met Ala Arg Ala Met Ala Ala Ala Trp Pro Leu Leu Leu Val Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Leu Ser Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln
20 25 30
Ala Pro Thr Gln Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro
35 40 45
Cys Tyr Leu Gln Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu

50 55 60

Thr Trp Ala Arg His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln
65 70 75 80

Thr Gln Gly Pro Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala
85 90 95

Ala Arg Leu Gly Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly
100 105 110

Leu Arg Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe
115 120 125

Pro Gln Gly Ser Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys
130 135 140

Pro Gln Asn Thr Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro
145 150 155 160

Val Pro Met Ala Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln
165 170 175

Ile Thr Trp His Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val
180 185 190

Pro Gly Phe Leu Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu
195 200 205

Val Pro Ser Ser Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu
210 215 220

His Glu Ser Phe Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr
245 250 255

Leu Gly Gln Asn Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro
260 265 270

Glu Pro Thr Gly Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro
275 280 285

Phe Ala Val Ala Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys
290 295 300

Pro Ile Asn Thr Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala
305 310 315 320
Arg Gln Ala Glu Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu
325 330 335

His Ser Gly Ile Ser Arg Asn Ala Ile Ile Phe Leu Val Leu Gly Ile
340 345 350
Leu Val Phe Leu Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr Phe Tyr Trp Ser
355 360 365
Lys Cys Ser Arg Glu Val Leu Trp His Cys His Leu Cys Pro Ser Ser
370 375 380
Thr Glu His Ala Ser Ala Ser Ala Asn Gly His Val Ser Tyr Ser Ala
385 390 395 400

Val Ser Arg Glu Asn Ser Ser Ser Gln Asp Pro Gln Thr Glu Gly Thr
405 410 415
Arg

<210> 21
<211> 538
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> PVRL2(CD112)
<400> 21
Met Ala Arg Ala Ala Ala Leu Leu Pro Ser Arg Ser Pro Pro Thr Pro
1 5 10 15
Leu Leu Trp Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Glu Thr Gly Ala Gln
20 25 30

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

65 70 75 80

Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser Pro

85 90 95

Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser Thr

100 105 110

Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu His

115 120 125

Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala Thr

130 135 140

Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile Ala

145 150 155 160

Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln Asp

165 170 175

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

180 185 190

Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr Gln

195 200 205

Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe Thr

210 215 220

Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn Trp

260 265 270

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

275 280 285

Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val Gly
325 330 335
Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn Thr
340 345 350

Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala Ala
355 360 365
Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg Gln
370 375 380
Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp Leu
385 390 395 400
Glu Gly Pro Pro Ser Tyr Lys Pro Pro Thr Pro Lys Ala Lys Leu Glu
405 410 415

Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu His
420 425 430
Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr Glu
435 440 445
Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg Ser
450 455 460
Gly Pro Leu His Pro Gly Ala Thr Ser Leu Gly Ser Pro Ile Pro Val
465 470 475 480

Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu Asp
485 490 495
Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro Ile
500 505 510
Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Asp Ser Tyr Gln Gly Lys
515 520 525
Gly Phe Val Met Ser Arg Ala Met Tyr Val
530 535

<210> 22

<211> 336

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD226

<400> 22

Met Asp Tyr Pro Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu His Val Tyr Arg Ala
1 5 10 15

Leu Cys Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn
20 25 30

Met Ser Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val
35 40 45

Glu Trp Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser

50 55 60

Pro Thr His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr
65 70 75 80

Phe Leu Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg
85 90 95

Asn Ala Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr
100 105 110

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

115 120 125

Ser Phe Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro
130 135 140

Gly Lys Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val
145 150 155 160

Gln Ala Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu
165 170 175

Thr Tyr Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro

180 185 190

Arg Gln Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val
195 200 205

Ile Pro Asp Val Thr Val Ser Asp Ser Gly Leu Tyr Arg Cys Tyr Leu
210 215 220

Gln Ala Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val
225 230 235 240
Ala Glu Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala Gly Gly

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

305 310 315 320
Ile Tyr Val Asn Tyr Pro Thr Phe Ser Arg Arg Pro Lys Thr Arg Val
325 330 335
<210> 23
<211> 351
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> CD2
<400> 23
Met Ser Phe Pro Cys Lys Phe Val Ala Ser Phe Leu Leu Ile Phe Asn
1 5 10 15
Val Ser Ser Lys Gly Ala Val Ser Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu
20 25 30

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

85 90 95

Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr
100 105 110
Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu
115 120 125
Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu
130 135 140
Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln
145 150 155 160

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

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

Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val
290 295 300
Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val
305 310 315 320
His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys
325 330 335

Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn
340 345 350

<210> 24
<211> 180
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> CD160
<400> 24
Met Leu Leu Glu Pro Gly Arg Gly Cys Cys Ala Leu Ala Ile Leu Leu
1 5 10 15
Ala Ile Val Asp Ile Gln Ser Gly Gly Cys Ile Asn Ile Thr Ser Ser
20 25 30
Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu Ile Cys Thr Val Trp His
35 40 45

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

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

Ala Leu Gln Ala
180

<210> 25

<211> 278

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD200

<400> 25

Met Glu Arg Leu Val Ile Arg Met Pro Phe Ser His Leu Ser Thr Tyr
1 5 10 15

Ser Leu Val Trp Val Met Ala Ala Val Val Leu Cys Thr Ala Gln Val
20 25 30

Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro Ala Ser
35 40 45

Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val Thr Trp
50 55 60

Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe Ser Glu
65 70 75 80

Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile Asn Ile
85 90 95

Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn Ile Thr
100 105 110

Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe Gly Phe
115 120 125

Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln Pro Ile
130 135 140

Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile Thr Cys
145 150 155 160

Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val Pro Arg
165 170 175

Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn Gly Thr

180 185 190

Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn Gln Val

195 200 205

Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val Thr Asp

210 215 220

Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly Tyr Trp Phe Ser Val Pro Leu Leu

225 230 235 240

Leu Ser Ile Val Ser Leu Val Ile Leu Leu Val Leu Ile Ser Ile Leu

245 250 255

Leu Tyr Trp Lys Arg His Arg Asn Gln Asp Arg Gly Glu Leu Ser Gln

260 265 270

Gly Val Gln Lys Met Thr

275

<210> 26

<211> 325

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD200R1(CD200R)

<400> 26

Met Leu Cys Pro Trp Arg Thr Ala Asn Leu Gly Leu Leu Leu Ile Leu

1 5 10 15

Thr Ile Phe Leu Val Ala Ala Ser Ser Ser Leu Cys Met Asp Glu Lys

20 25 30

Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu Val Asn Thr Ser

35 40 45

Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys Cys Pro Pro Ile

50 55 60

Ala Leu Arg Asn Leu Ile Ile Ile Thr Trp Glu Ile Ile Leu Arg Gly

65 70 75 80

Gln Pro Ser Cys Thr Lys Ala Tyr Arg Lys Glu Thr Asn Glu Thr Lys

85 90 95

Glu Thr Asn Cys Thr Asp Glu Arg Ile Thr Trp Val Ser Arg Pro Asp
100 105 110
Gln Asn Ser Asp Leu Gln Ile Arg Pro Val Ala Ile Thr His Asp Gly
115 120 125
Tyr Tyr Arg Cys Ile Met Val Thr Pro Asp Gly Asn Phe His Arg Gly
130 135 140

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

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

Lys Leu Asn Lys Thr Glu Ser Thr Pro Val Val Glu Glu Asp Glu Met
275 280 285
Gln Pro Tyr Ala Ser Tyr Thr Glu Lys Asn Asn Pro Leu Tyr Asp Thr
290 295 300
Thr Asn Lys Val Lys Ala Ser Glu Ala Leu Gln Ser Glu Val Asp Thr
305 310 315 320
Asp Leu His Thr Leu
325
<210> 27
<211> 201

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> NC R3 (NKp30)

<400> 27

Met Ala Trp Met Leu Leu Leu Ile Leu Ile Met Val His Pro Gly Ser
1 5 10 15

Cys Ala Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly
20 25 30

Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu
35 40 45

Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu
65 70 75 80

Ala Ser Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg
85 90 95

Asp Val Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val
100 105 110

Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu
115 120 125

Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ala Gly Thr Val Leu Leu Leu Arg Ala
130 135 140

Gly Phe Tyr Ala Val Ser Phe Leu Ser Val Ala Val Gly Ser Thr Val
145 150 155 160

Tyr Tyr Gln Gly Lys Cys Leu Thr Trp Lys Gly Pro Arg Arg Gln Leu
165 170 175

Pro Ala Val Val Pro Ala Pro Leu Pro Pro Pro Cys Gly Ser Ser Ala
180 185 190

His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Gly
195 200

<210> 28

<211> 208

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD80(B7-1) ECD

<400> 28

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 29

<211> 224

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD86(B7-2) ECD

<400> 29

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 30

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD274 (PD-L1, B7-H1) ECD

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175
Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg

210 215 220

<210> 31
<211> 201
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> PDCD1LG2(PD-L2, CD273) ECD
<400> 31
Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
1 5 10 15
Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
20 25 30
Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser

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

100 105 110
Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
115 120 125
Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn

130 135 140

Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val

145 150 155 160

Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp

165 170 175

Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser

180 185 190

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr

195 200

<210> 32

<211> 238

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2) ECD

<400> 32

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 33
<211> 438
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> CD276(B7-H3) ECD
<400> 33
Leu Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr
1 5 10 15
Asp Ala Thr Leu Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu

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

Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val

85 90 95

Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro

130 135 140

Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly

145 150 155 160

Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val

165 170 175

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

180 185 190

Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr

195 200 205

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

210 215 220

Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys

225 230 235 240

Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile

245 250 255

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

260 265 270

Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp

275 280 285

Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val

290 295 300

Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly

305 310 315 320

Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser

325 330 335

Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr

340 345 350

Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp

355 360 365

Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Thr Phe Pro Pro Glu Ala

435

<210> 34

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> VTCN1(B7-H4) ECD

<400> 34

Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr

1 5 10 15

Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys

20 25 30

Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu

35 40 45

Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp

50 55 60

Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe

65 70 75 80

Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val

85 90 95

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

100 105 110

Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln

145 150 155 160

Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu

165 170 175

Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn

180 185 190

Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala

195 200 205

Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg

210 215 220

Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser

225 230 235

<210> 35

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD28 ECD

<400> 35

Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr Asp Asn

1 5 10 15

Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser Arg Glu

20 25 30

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

Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
100 105 110
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
115 120 125
Pro Gly Pro Ser Lys Pro
130

<210> 36
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> CTLA4 ECD
<400> 36
Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg
1 5 10 15

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

Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val

85 90 95

Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr

100 105 110

Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp

115 120 125

<210> 37

<211> 150

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PDCD1(PD-1) ECD

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

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

100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val

145 150

<210> 38

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> ICOS ECD

<400> 38

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr

35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu

100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
115 120

<210> 39

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> BTLA(CD272) ECD

<400> 39

Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His
1 5 10 15

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

20 25 30

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

His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg
100 105 110
Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg
115 120 125

<210> 40
<211> 371
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> CD4 ECD
<400> 40

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

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

85 90 95

Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln

100 105 110

Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val

115 120 125

Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu

130 135 140

Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr

145 150 155 160

Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val

165 170 175

Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu

180 185 190

Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr

195 200 205

Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys

210 215 220

Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg

225 230 235 240

Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His

245 250 255

Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu

260 265 270

Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn

275 280 285

Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu

290 295 300

Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu

305 310 315 320

Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu

325 330 335

Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln

340 345 350

Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro

355 360 365

Val Gln Pro

370

<210> 41

<211> 161

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD8A(CD8-alpha) ECD

<400> 41

Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe

35 40 45

Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala

85 90 95

Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu

100 105 110

Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

145 150 155 160

Asp

<210> 42

<211> 149

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD8B(CD8-beta) ECD

<400> 42

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val

1 5 10 15

Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr

20 25 30

Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe

35 40 45

Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser

100 105 110

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Pro Leu Cys Ser Pro

145

<210> 43

<211> 422

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> LAG3 ECD

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro

35 40 45

Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp

50 55 60

Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg

100 105 110

Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn

145 150 155 160

Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg

165 170 175

Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His

180 185 190

Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro

260 265 270

Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe

275 280 285

Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr

290 295 300

Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu

305 310 315 320

Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu

325 330 335

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

340 345 350

Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro

355 360 365

Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys

370 375 380

Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Pro Ala Gly His Leu

420

<210> 44

<211> 181

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> HAVCR2(TIM-3) ECD

<400> 44

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

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

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

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175

Thr Ile Arg Ile Gly
180

<210> 45

<211> 394

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CEACAM1 ECD

<400> 45

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

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser
20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr
35 40 45

Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg
50 55 60

Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val
85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala
115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp
130 135 140

Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr
165 170 175

Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser
180 185 190

Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile
195 200 205

Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser
210 215 220

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

275 280 285
Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr
290 295 300
Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp Thr Gly
305 310 315 320
Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu
325 330 335
Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val

340 345 350
Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile
355 360 365
Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala
370 375 380
Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly
385 390

<210> 46
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> TIGIT ECD

<400> 46
Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15
Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln

20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys

35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr

85 90 95

Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu

100 105 110

His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro

115 120

<210> 47

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PVR(CD155) ECD

<400> 47

Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln Ala Pro Thr Gln

1 5 10 15

Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro Cys Tyr Leu Gln

20 25 30

Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu Thr Trp Ala Arg

35 40 45

His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln Thr Gln Gly Pro

50 55 60

Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala Ala Arg Leu Gly

65 70 75 80

Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly Leu Arg Val Glu

85 90 95

Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe Pro Gln Gly Ser
100 105 110
Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys Pro Gln Asn Thr

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

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

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

305 310 315 320
Ser Arg Asn

<210> 48

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PVRL2(CD112) ECD

<400> 48

Gln Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu
20 25 30

Tyr Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His
35 40 45

Gln Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser
50 55 60

Pro Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser
65 70 75 80

Thr Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu
85 90 95

His Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala
100 105 110

Thr Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile
115 120 125

Ala Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln
130 135 140

Asp Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro
145 150 155 160

Ala Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr
165 170 175

Gln Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe
180 185 190

Thr Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys
195 200 205

Val Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu
210 215 220
Ser Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn

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

290 295 300
Gly Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn
305 310 315 320
Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly
325

<210> 49
<211> 236
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> CD226 ECD
<400> 49
Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn Met Ser
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val Ala Glu
210 215 220
Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala
225 230 235
<210> 50
<211> 185
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> CD2 ECD
<400> 50
Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp
1 5 10 15
Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp

20 25 30

Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg

35 40 45

Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe Lys

50 55 60

Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile

65 70 75 80

Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys

85 90 95

Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser

100 105 110

Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr

115 120 125

Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln Asp Gly Lys His Leu Lys Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro

165 170 175

Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp

180 185

<210> 51

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD160 ECD

<400> 51

Ile Asn Ile Thr Ser Ser Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu

1 5 10 15

Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val

20 25 30

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

Ser Gly Thr Tyr Gln Cys Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg
85 90 95
Leu Gln Gly His Phe Phe Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr
100 105 110
Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn
115 120 125
Glu Gly Thr Leu Ser
130

<210> 52
<211> 202
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221
> MISC_FEATURE
<223> CD200 ECD
<400> 52
Gln Val Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro
1 5 10 15
Ala Ser Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val
20 25 30
Thr Trp Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe
35 40 45
Ser Glu Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile

50 55 60
Asn Ile Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn
65 70 75 80
Ile Thr Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe

85 90 95

Gly Phe Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln

100 105 110

Pro Ile Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile

115 120 125

Thr Cys Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val

130 135 140

Pro Arg Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn

145 150 155 160

Gly Thr Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn

165 170 175

Gln Val Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val

180 185 190

Thr Asp Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly

195 200

<210> 53

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD200R1(CD200R) ECD

<400> 53

Met Asp Glu Lys Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu

1 5 10 15

Val Asn Thr Ser Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys

20 25 30

Cys Pro Pro Ile Ala Leu Arg Asn Leu Ile Ile Ile Thr Trp Glu Ile

35 40 45

Ile Leu Arg Gly Gln Pro Ser Cys Thr Lys Ala Tyr Arg Lys Glu Thr

50 55 60

Asn Glu Thr Lys Glu Thr Asn Cys Thr Asp Glu Arg Ile Thr Trp Val

65 70 75 80

Ser Arg Pro Asp Gln Asn Ser Asp Leu Gln Ile Arg Pro Val Ala Ile
85 90 95

Thr His Asp Gly Tyr Tyr Arg Cys Ile Met Val Thr Pro Asp Gly Asn
100 105 110
Phe His Arg Gly Tyr His Leu Gln Val Leu Val Thr Pro Glu Val Thr
115 120 125
Leu Phe Gln Asn Arg Asn Arg Thr Ala Val Cys Lys Ala Val Ala Gly
130 135 140
Lys Pro Ala Ala Gln Ile Ser Trp Ile Pro Glu Gly Asp Cys Ala Thr
145 150 155 160

Lys Gln Glu Tyr Trp Ser Asn Gly Thr Val Thr Val Lys Ser Thr Cys
165 170 175
His Trp Glu Val His Asn Val Ser Thr Val Thr Cys His Val Ser His
180 185 190
Leu Thr Gly Asn Lys Ser Leu Tyr Ile Glu Leu Leu Pro Val Pro Gly
195 200 205
Ala Lys Lys Ser Ala Lys Leu
210 215

<210> 54
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE
<223> NC R3 (NKp30) ECD
<400> 54
Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu Gly

115

<210

> 55

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v1 ECD

<400> 55

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 56

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v2 ECD

<400> 56

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 57

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v3 ECD

<400> 57

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ala Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 58

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v4 ECD

<400> 58

Val Ile His Met Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

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

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 59
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v5 ECD
<400> 59

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 60

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v6 ECD

<400> 60

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Leu Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ser Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

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

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 61
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v7 ECD
<400> 61
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Pro Gly Asp Met Asn

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 62

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v8 ECD

<400> 62

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Gly Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 63

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v9 ECD

<400> 63

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 64

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v10 ECD

<400> 64

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

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

<210> 65
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v11 ECD
<400> 65

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

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

65 70 75 80
Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Thr Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

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

195 200 205
<210> 66
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v12 ECD
<400> 66
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

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

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 67

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v13 ECD

<400> 67

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 68

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v14 ECD

<400> 68

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 69

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v15 ECD

<400> 69

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 70

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v16 ECD

<400> 70

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

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

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

<210> 71
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v17 ECD
<400> 71
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

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

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

180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 72
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v18 ECD
<400> 72
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

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

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Pro Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

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

<210> 73
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v19 ECD
<400> 73
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 74

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v20 ECD

<400> 74

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 75

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v21 ECD

<400> 75

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 76

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v22 ECD

<400> 76

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

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

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

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 77
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v23 ECD
<400> 77
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 78
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v24 ECD
<400> 78
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

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

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

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

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

<210> 79
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v25 ECD
<400> 79
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 80

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v26 ECD

<400> 80

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Ala Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 81

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v27 ECD

<400> 81

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu His Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Leu Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 82

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v28 ECD

<400> 82

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 83
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v29 ECD
<400> 83

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

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

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

145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 84
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v30 ECD
<400> 84
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

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

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 85
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v31 ECD
<400> 85
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 86

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v32 ECD

<400> 86

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 87

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v33 ECD

<400> 87

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Ala Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Pro Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 88

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v34 ECD

<400> 88

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp

20 25 30

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

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Leu His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 89
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v35 ECD
<400> 89
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 90

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v36 ECD

<400> 90

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

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

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

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 91
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v37 ECD
<400> 91
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 92

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v38 ECD

<400> 92

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp

20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Thr Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 93

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v39 ECD

<400> 93

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp

20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 94

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v40 ECD

<400> 94

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

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

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

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

<210> 95
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v41 ECD
<400> 95
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp

20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu Arg

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

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

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 96

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v42 ECD

<400> 96

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30

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

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

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

<210> 97
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v43 ECD
<400> 97
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Cys Val Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 98

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v44 ECD

<400> 98

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Ile Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 99

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v45 ECD

<400> 99

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Ser Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Ser His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 100

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v46 ECD

<400> 100

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

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

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

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 101
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v47 ECD
<400> 101

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

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

100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 102
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v48 ECD
<400> 102

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

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

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

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

<210> 103
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v49 ECD

<400> 103

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 104

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v50 ECD

<400> 104

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 105

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v51 ECD

<400> 105

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile His Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Gly Glu Asn Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 106

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v52 ECD

<400> 106

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Thr Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly Leu Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Val Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Lys Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Thr Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 107

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v53 ECD

<400> 107

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Phe Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Leu Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys Ile Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 108

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v54 ECD

<400> 108

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Met Ile Pro Ala Pro Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Glu Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 109

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v1 ECD

<400> 109

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 110

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v2 ECD

<400> 110

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

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

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

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 111

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v3 ECD

<400> 111

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 112

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v4 ECD

<400> 112

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

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

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 113
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v5 ECD
<400> 113
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

65 70 75 80

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

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

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 114
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v6 ECD
<400> 114
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 115
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v7 ECD
<400> 115
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 116

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v8 ECD

<400> 116

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Asp Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Ala Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 117

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v9 ECD

<400> 117

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Ala Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 118
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v10 ECD
<400> 118
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

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

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

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

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

<210> 119
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v11 ECD
<400> 119
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

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

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 120

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v12 ECD

<400> 120

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 121

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v13 ECD

<400> 121

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 122

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v14 ECD

<400> 122

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

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

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

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 123
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v15 ECD

<400> 123

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Gly Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 124

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v16 ECD

<400> 124

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

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

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 125

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v17 ECD

<400> 125

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 126

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v18 ECD

<400> 126

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 127

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v19 ECD

<400> 127

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

Pro Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 128

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v20 ECD

<400> 128

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

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

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 129
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v21 ECD
<400> 129
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

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

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

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

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 130
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v22 ECD

<400> 130

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ala Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 131

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v23 ECD

<400> 131

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

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

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

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 132

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v24 ECD

<400> 132

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 133
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v25 ECD
<400> 133

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

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

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

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

165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 134
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v26 ECD
<400> 134
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

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

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

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

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

<210> 135
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v27 ECD
<400> 135
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 136

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v28 ECD

<400> 136

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 137

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v29 ECD

<400> 137

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val His Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Ser Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 138

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v30 ECD

<400> 138

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 139
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v31 ECD
<400> 139

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

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

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 140
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v32 ECD
<400> 140
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

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

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser His Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

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

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 141
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v33 ECD
<400> 141
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

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

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 142

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v34 ECD

<400> 142

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 143

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v1 ECD

<400> 143

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu Gly

115

<210

> 144

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v2 ECD

<400> 144

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu Gly

115

<210

> 145

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v3 ECD

<400> 145

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu Gly

115

<210

> 146

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v4 ECD

<400> 146

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Pro

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu Gly

115

<210

> 147

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v5 ECD

<400> 147

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu Gly

115

<210

> 148

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD86 v1 ECD

<400> 148

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile Leu His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 149

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD86 v2 ECD

<400> 149

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

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

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220
<210> 150
<211> 224
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD86 v3 ECD
<400> 150
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

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

100 105 110
Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140
Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175
Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 151
<211> 224
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> CD86 v4 ECD
<400> 151
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
50 55 60

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

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

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

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220
<210> 152
<211> 101
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 152
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

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

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 153

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v1 IgV

<400> 153

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210

> 154

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v4 IgV

<400> 154

Val Ile His Met Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 155

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v6 IgV

<400> 155

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Leu Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ser Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 156

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v7 IgV

<400> 156

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Pro Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 157

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v9 IgV

<400> 157

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210

> 158

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v10 IgV

<400> 158

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 159

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v11 IgV

<400> 159

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 160

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v12 IgV

<400> 160

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 161

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v13 IgV

<400> 161

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210
> 162

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v14 IgV

<400> 162

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 163

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v15 IgV

<400> 163

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 164

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v16 IgV

<400> 164

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 165

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v17 IgV

<400> 165

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210

> 166

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v19 IgV

<400> 166

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 167

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v21 IgV

<400> 167

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 168

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v22 IgV

<400> 168

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 169

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v23 IgV

<400> 169

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 170

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v24 IgV

<400> 170

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 171

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v25 IgV

<400> 171

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 172

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v26 IgV

<400> 172

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Ala Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 173

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v27 IgV

<400> 173

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu His Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210

> 174

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v28 IgV

<400> 174

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 175

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v30 IgV

<400> 175

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 176

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v32 IgV

<400> 176

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 177

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v33 IgV

<400> 177

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Ala Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 178

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v34 IgV

<400> 178

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 179

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v35 IgV

<400> 179

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 180

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v36 IgV

<400> 180

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 181

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v37 IgV

<400> 181

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210

> 182

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v38 IgV

<400> 182

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp

20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 183

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v40 IgV

<400> 183

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp

20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Thr Arg Ser Gly Asp Thr Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 184

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v41 IgV

<400> 184

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp

20 25 30

His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu Arg

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 185

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v43 IgV

<400> 185

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys Val Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210

> 186

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v44 IgV

<400> 186

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Ile Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 187

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v45 IgV

<400> 187

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 188

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v47 IgV

<400> 188

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95

Leu Ala Gly Val Thr
100

<210> 189

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v48 IgV

<400> 189

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210

> 190

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v49 IgV

<400> 190

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 191

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v50 IgV

<400> 191

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 192

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v51 IgV

<400> 192

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile His Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Gly Glu Asn Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 193

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v52 IgV

<400> 193

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Thr Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly Leu Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Val Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Lys Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 194

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v53 IgV

<400> 194

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Phe Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Leu Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Cys Ile Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 195

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v54 IgV

<400> 195

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Met Ile Pro Ala Pro Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Glu Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 196

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT IgV

<400> 196

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 197

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v1 IgV

<400> 197

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 198

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v2 IgV

<400> 198

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 199

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v3 IgV

<400> 199

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

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

<210> 200
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v4 IgV
<400> 200
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

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

<210> 201

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v5 IgV

<400> 201

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

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

<210> 202

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v10 IgV

<400> 202

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

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

<210> 203
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v11 IgV
<400> 203
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Gly Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 204
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v12 IgV

<400> 204

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 205

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v13 IgV

<400> 205

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 206

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v14 IgV

<400> 206

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

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

100 105 110

<210> 207

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v22 IgV

<400> 207

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

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

<210> 208
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v23 IgV
<400> 208
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

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

<210> 209

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v24 IgV

<400> 209

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

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

<210> 210

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v28 IgV

<400> 210

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Pro

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

<210> 211
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v30 IgV
<400> 211
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 212
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v33 IgV

<400> 212

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 213

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v34 IgV

<400> 213

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 214

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> NKp30 WT IgC-like

<400> 214

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

<210> 215

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v1 IgC-like

<400> 215

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val

100 105

<210> 216

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v2 IgC-like

<400> 216

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val

100 105

<210> 217

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v3 IgC-like

<400> 217

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

<210> 218

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v4 IgC-like

<400> 218

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Pro

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val

100 105

<210> 219

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v5 IgC-like

<400> 219

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val

100 105

<210> 220

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CD86 WT IgV

<400> 220

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
20 25 30

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
35 40 45

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
50 55 60

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
65 70 75 80

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
85 90 95

Glu Leu Ser

<210> 221

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD86 v1 IgV

<400> 221

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val
20 25 30

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
35 40 45

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
50 55 60

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
65 70 75 80
Leu His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser
85 90 95

Glu Leu Ser

<210> 222
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD86 v2 IgV
<400> 222
Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val
20 25 30
Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
35 40 45

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

<210> 223
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD86 v3 IgV

<400> 223

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

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

<210> 224
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD86 v4 IgV
<400> 224
Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15

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

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser
85 90 95

Glu Leu Ser

<210> 225

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> VH signal peptide

<400> 225

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

1 5 10 15

Val Ser Ala

<210> 226

<211> 232

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

220><221> MISC_FEATURE

<223> IgG1 Fc

<400> 226

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> 227

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> IgG2 Fc

<400> 227

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

20 25 30

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

35 40 45

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

50 55 60

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

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

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

<210> 228
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> IgV-IgV linker
<400> 228
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 229

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgV-Fc linker 1

<400> 229

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 230

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgV-Fc linker 2

<400> 230

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala

1 5 10

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 WT linker 1

<400> 231

Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro

1 5 10 15

<210> 232

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 WT linker 2

<400> 232

Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

1 5 10

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT linker 1

<400> 233

Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

1 5 10

<210> 234

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT linker 2

<400> 234

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

1 5 10 15

Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

20 25

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 WT linker 1

<400> 235

Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly

1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD86 WT linker 1

<400> 236

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe

1 5

<210> 237

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD86 WT linker 2

<400> 237

Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile
1 5 10 15

Thr Glu

<210> 238

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD86 WT linker 3

<400> 238

Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro
1 5 10 15

Pro Pro Asp His Ile Pro
20

<210> 239

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v35 ECD

<400> 239

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 240
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v35 IgV
<400> 240
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 241

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80-TIP I67T/L70Q/A91G/T120S

<400> 241

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly Ile Phe

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val

245 250

<210> 242

<211> 867

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80-TIP I67T/L70Q/A91G/T120S

<400> 242

atgggccaca cacggaggca gggaacatca ccatccaagt gtccatacct caatttcttt 60

cagctcttgg tgctggctgg tctttctcac ttctgttcag gtgttatcca cgtgaccaag 120

gaagtgaaag aagtggcaac gctgtcctgt ggtcacaatg tttctgttga agagctggca 180

caaactcgca tctactggca aaaggagaag aaaatggtgc tgactatgat gtctggggac 240

atgaatatat ggcccgagta caagaaccgg accatctttg atatcactaa taacctctcc 300

acagtgatcc aagctctgcg cccatctgac gagggcacat acgagtgtgt tgttctgaag 360

tatgaaaaag acggcttcaa gcgggaacac ctggctgaag tgacgttatc agtcaaagct 420

gacttcccta cacctagtat atctgacttt gaaattccat cttctaatat tagaaggata 480

atttgctcaa cctctggagg ttttccagag cctcacctct cctggttgga aaatggagaa 540

gaattaaatg ccatcaacac aacagtttcc caagatcctg aaactgagct ctatgctgtt 600

agcagcaaac tggatttcaa tatgacaacc aaccacagct tcatgtgtct catcaagtat 660

ggacatttaa gagtgaatca gaccttcaac tggaatacaa ccaagcaaga gcattttcct 720

gataacctgc tcccatcctg ggccattacc ttaatctcag taaatggaat ttttgtgata 780

tgctgcctga cctactgctt tgccccaaga tgcagagaga gaaggaggaa tgagagattg 840

agaagggaaa gtgtacgccc tgtataa 867

<210> 243

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL-TIP N52H/I143T

<400> 243

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn
130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser

225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly

245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp

260 265 270

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

275 280

<210> 244

<211> 909

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL-TIP N52H/I143T

<400> 244

atgcggctgg gcagtcctgg actgctcttc ctgctcttca gcagccttcg agctgatact 60

caggagaagg aagtcagagc gatggtaggc agcgacgtgg agctcagctg cgcttgccct 120

gaaggaagcc gttttgattt aaatgatgtt tacgtatatt ggcaaaccag tgagtcgaaa 180

accgtggtga cctaccacat cccacagcac agctccttgg aaaacgtgga cagccgctac 240

cggaaccgag ccctgatgtc accggccggc atgctgcggg gcgacttctc cctgcgcttg 300

ttcaacgtca ccccccagga cgagcagaag tttcactgcc tggtgttgag ccaatccctg 360

ggattccagg aggttttgag cgttgaggtt acactgcatg tggcagcaaa cttcagcgtg 420

cccgtcgtca gcgcccccca cagcccctcc caggatgagc tcaccttcac gtgtacatcc 480

accaacggct accccaggcc caacgtgtac tggatcaata agacggacaa cagcctgctg 540

gaccaggctc tgcagaatga caccgtcttc ttgaacatgc ggggcttgta tgacgtggtc 600

agcgtgctga ggatcgcacg gacccccagc gtgaacattg gctgctgcat agagaacgtg 660

cttctgcagc agaacctgac tgtcggcagc cagacaggaa atgacatcgg agagagagac 720

aagatcacag agaatccagt cagtaccggc gagaaaaacg cggccacgtg gagcatcctg 780

gctgtcctgt gcctgcttgt ggtcgtggcg gtggccatag gctgggtgtg cagggaccga 840

tgcctccaac acagctatgc aggtgcctgg gctgtgagtc cggagacaga gctcactggc 900

cacgtttga 909

<210> 245

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD19 scFv

<400> 245

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

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

225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
245

<210> 246
<211> 71
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD8-derived hinge and transmembrane domain
<400> 246
Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
1 5 10 15
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile
35 40 45
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
50 55 60
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
65 70
<210> 247
<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3zeta intracellular signaling domain

<400> 247

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

<210> 248

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> AntiCD19x8z chimeric antigen receptor

<220><221> misc_feature

<223> antiCD19x8z chimeric antigen receptor

nucleotide

<400> 248

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc 120

accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa 180

ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240

tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag 300

caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggtaata cgcttccgta cacgttcgga 360

gggggggacta agttggaaat aacaggctcc acctctggat ccggcaagcc cggatctggc 420

gagggatcca ccaagggcga ggtgaaactg caggagtcag gacctggcct ggtggcgccc 480

tcacagagcc tgtccgtcac atgcactgtc tcaggggtct cattacccga ctatggtgta 540

agctggattc gccagcctcc acgaaagggt ctggagtggc tgggagtaat atggggtagt 600

gaaaccacat actataattc agctctcaaa tccagactga ccatcatcaa ggacaactcc 660

aagagccaag ttttcttaaa aatgaacagt ctgcaaactg atgacacagc catttactac 720

tgtgccaaac attattacta cggtggtagc tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc 780

tcagtcaccg tctcctcagc ggccgcaaag cccaccacga cgccagcgcc gcgaccacca 840

acaccggcgc ccaccatcgc gtcgcagccc ctgtccctgc gcccagaggc gagccggcca 900

gcggcggggg gcgcagtgca cacgaggggg ctggacttcg ccagtgatat ctacatctgg 960

gcgcccctgg ccgggacttg tggggtcctt ctcctgtcac tggttatcac cctttactgc 1020

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 1080

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 1140

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 1200

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 1260

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 1320

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 1356

<210> 249

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> T2A

<400> 249

ggcagtggcg agggcagagg aagtctgcta acatgcggtg acgtcgagga gaatcctggc 60

cca 63

<210> 250

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T2A

<400> 250

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 251

<211> 867

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> CD80

<400> 251

atgggccaca cacggaggca gggaacatca ccatccaagt gtccatacct caatttcttt 60

cagctcttgg tgctggctgg tctttctcac ttctgttcag gtgttatcca cgtgaccaag 120

gaagtgaaag aagtggcaac gctgtcctgt ggtcacaatg tttctgttga agagctggca 180

caaactcgca tctactggca aaaggagaag aaaatggtgc tgactatgat gtctggggac 240

atgaatatat ggcccgagta caagaaccgg accatctttg atatcactaa taacctctcc 300

attgtgatcc tggctctgcg cccatctgac gagggcacat acgagtgtgt tgttctgaag 360

tatgaaaaag acgctttcaa gcgggaacac ctggctgaag tgacgttatc agtcaaagct 420

gacttcccta cacctagtat atctgacttt gaaattccaa cttctaatat tagaaggata 480

atttgctcaa cctctggagg ttttccagag cctcacctct cctggttgga aaatggagaa 540

gaattaaatg ccatcaacac aacagtttcc caagatcctg aaactgagct ctatgctgtt 600

agcagcaaac tggatttcaa tatgacaacc aaccacagct tcatgtgtct catcaagtat 660

ggacatttaa gagtgaatca gaccttcaac tggaatacaa ccaagcaaga gcattttcct 720

gataacctgc tcccatcctg ggccattacc ttaatctcag taaatggaat ttttgtgata 780

tgctgcctga cctactgctt tgccccaaga tgcagagaga gaaggaggaa tgagagattg 840

agaagggaaa gtgtacgccc tgtataa 867

<210> 252

<211> 909

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> ICOSL

<400> 252

atgcggctgg gcagtcctgg actgctcttc ctgctcttca gcagccttcg agctgatact 60

caggagaagg aagtcagagc gatggtaggc agcgacgtgg agctcagctg cgcttgccct 120

gaaggaagcc gttttgattt aaatgatgtt tacgtatatt ggcaaaccag tgagtcgaaa 180

accgtggtga cctaccacat cccacagaac agctccttgg aaaacgtgga cagccgctac 240

cggaaccgag ccctgatgtc accggccggc atgctgcggg gcgacttctc cctgcgcttg 300

ttcaacgtca ccccccagga cgagcagaag tttcactgcc tggtgttgag ccaatccctg 360

ggattccagg aggttttgag cgttgaggtt acactgcatg tggcagcaaa cttcagcgtg 420

cccgtcgtca gcgcccccca cagcccctcc caggatgagc tcaccttcac gtgtacatcc 480

ataaacggct accccaggcc caacgtgtac tggatcaata agacggacaa cagcctgctg 540

gaccaggctc tgcagaatga caccgtcttc ttgaacatgc ggggcttgta tgacgtggtc 600

agcgtgctga ggatcgcacg gacccccagc gtgaacattg gctgctgcat agagaacgtg 660

cttctgcagc agaacctgac tgtcggcagc cagacaggaa atgacatcgg agagagagac 720

aagatcacag agaatccagt cagtaccggc gagaaaaacg cggccacgtg gagcatcctg 780

gctgtcctgt gcctgcttgt ggtcgtggcg gtggccatag gctgggtgtg cagggaccga 840

tgcctccaac acagctatgc aggtgcctgg gctgtgagtc cggagacaga gctcactggc 900

cacgtttga 909

<210> 253

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD80(B7-1)

<400> 253

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly Ile Phe
210 215 220

Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg Glu Arg
225 230 235 240

Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
245 250

<210> 254

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD86(B7-2)

<400> 254

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

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

100 105 110
Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125
Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140
Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

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

225 230 235 240
Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser

245 250 255

Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr

260 265 270

Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln

275 280 285

Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr

290 295 300

Cys Phe

305

<210> 255

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD274 (PD-L1, B7-H1)

<400> 255

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr

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

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

<210> 256

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature PDCD1LG2(PD-L2, CD273)

<400> 256

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly

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

50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu

100 105 110

Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn

130 135 140

Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val

145 150 155 160

Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp

165 170 175

Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser

180 185 190

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His Ile Phe Ile

195 200 205

Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu

210 215 220

Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys

225 230 235 240

Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile

245 250

<210> 257

<211> 284

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220

><221> MISC_FEATURE

<223> Mature ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)

<400> 257

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly

245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp

260 265 270

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

275 280

<210> 258

<211> 506

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD276(B7-H3)

<400> 258

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val

35 40 45

His Ser Phe Ala Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg

50 55 60

Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg

65 70 75 80

Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val

85 90 95

Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro

130 135 140

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

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

Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp
275 280 285
Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val
290 295 300
Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly
305 310 315 320
Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser
325 330 335

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

385 390 395 400

Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val
405 410 415
Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met
420 425 430
Thr Phe Pro Pro Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys
435 440 445
Leu Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile
450 455 460

Lys Gln Ser Cys Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly
465 470 475 480
Glu Gly Glu Gly Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp
485 490 495
Ser Lys Glu Asp Asp Gly Gln Glu Ile Ala
500 505

<210> 259
<211> 258
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Mature VTCN1(B7-H4)
<400> 259
Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr

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

65 70 75 80

Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val

85 90 95

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

100 105 110

Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln

145 150 155 160

Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu

165 170 175

Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn

180 185 190

Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala

195 200 205

Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg

210 215 220

Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser

225 230 235 240

Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met

245 250 255

Leu Lys

<210> 260

<211> 202

<

212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD28

<400> 260

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

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

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

180 185 190
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
195 200
<210> 261
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Mature CTLA4

<400> 261

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

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

Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr
100 105 110
Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe Leu
115 120 125
Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr Ser Phe
130 135 140
Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys Arg Ser Pro
145 150 155 160

Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu Pro Glu Cys
165 170 175
Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
180 185

<210> 262

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature PDCD1(PD-1)

<400> 262

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

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

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

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

210 215 220
Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240
Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro

245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu

260 265

<210> 263

<211> 179

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature ICOS

<400> 263

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly

1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys

20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr

35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His

50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp

65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro

85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu

100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala

115 120 125

Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu

130 135 140

Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr

145 150 155 160

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp

165 170 175

Val Thr Leu

<210> 264

<211> 259

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature BTLA(CD272)

<400> 264

Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His
1 5 10 15

Ser Ile Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr
20 25 30

Cys Ala Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr
35 40 45

Cys Val Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn
50 55 60

Ile Ser Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn
65 70 75 80

Gly Ser Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser
85 90 95

His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg
100 105 110

Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu
115 120 125

Leu Pro Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu
130 135 140

Phe Cys Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp
145 150 155 160

Thr Ala Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu
165 170 175

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

180 185 190

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

Val Arg Ser

<210> 265
<211> 433
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Mature CD4
<400> 265
Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
1 5 10 15
Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
20 25 30
Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
35 40 45

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

100 105 110

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

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

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

Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu
305 310 315 320
Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu
325 330 335
Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln
340 345 350

Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro
355 360 365

Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu
370 375 380
Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg
385 390 395 400
Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu
405 410 415
Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro
420 425 430

Ile

<210> 266
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Mature CD8A(CD8-alpha)
<400> 266
Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly
20 25 30
Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe
35 40 45

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

100 105 110

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

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg
180 185 190
Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser
195 200 205
Leu Ser Ala Arg Tyr Val
210

<210> 267
<211> 189
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Mature CD8B(CD8-beta)
<400> 267
Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser

100 105 110

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Cys Arg Arg

165 170 175

Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe Tyr Lys

180 185

<210> 268

<211> 497

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature LAG3

<400> 268

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro

35 40 45

Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp

50 55 60

Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly

65 70 75 80

Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
85 90 95
Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg
100 105 110
Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg
115 120 125

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

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

Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
260 265 270
Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe
275 280 285
Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
290 295 300
Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
305 310 315 320

Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu

325 330 335

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

340 345 350

Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro

355 360 365

Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys

370 375 380

Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Pro Ala Gly His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser

420 425 430

Leu Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln

485 490 495

Leu

<210> 269

<211> 280

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature HAVCR2(TIM-3)

<400> 269

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro

1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30
Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45
Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

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

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

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

Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln Gln Pro Ser Gln Pro

260 265 270

Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro

275 280

<210> 270

<211> 492

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CEACAM1

<400> 270

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

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser

20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr

35 40 45

Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg

50 55 60

Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp

130 135 140

Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr

165 170 175

Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser
180 185 190
Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile
195 200 205
Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser

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

275 280 285
Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr
290 295 300
Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp Thr Gly
305 310 315 320
Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu
325 330 335
Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val

340 345 350
Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile
355 360 365
Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala
370 375 380
Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly Ile Val
385 390 395 400
Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu Ala Cys

405 410 415
Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg Asp Leu

420 425 430

Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His Ser Asn

435 440 445

Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu Asn Phe

450 455 460

Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser Leu Thr

465 470 475 480

Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln

485 490

<210> 271

<211> 222

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature TIGIT

<400> 271

Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln Val

20 25 30

Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys Asn

35 40 45

Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val Ala

50 55 60

Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn Asp

65 70 75 80

Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr

85 90 95

Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu His

100 105 110

Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr Leu

115 120 125

Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg Lys
130 135 140
Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg Lys
145 150 155 160

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

<210> 272
<211> 397
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Mature PVR(CD155)
<400> 272
Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln Ala Pro Thr Gln
1 5 10 15
Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro Cys Tyr Leu Gln
20 25 30
Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu Thr Trp Ala Arg
35 40 45

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

100 105 110

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

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

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

Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu His Ser Gly Ile
305 310 315 320
Ser Arg Asn Ala Ile Ile Phe Leu Val Leu Gly Ile Leu Val Phe Leu
325 330 335
Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr Phe Tyr Trp Ser Lys Cys Ser Arg
340 345 350

Glu Val Leu Trp His Cys His Leu Cys Pro Ser Ser Thr Glu His Ala
355 360 365

Ser Ala Ser Ala Asn Gly His Val Ser Tyr Ser Ala Val Ser Arg Glu
370 375 380
Asn Ser Ser Ser Gln Asp Pro Gln Thr Glu Gly Thr Arg
385 390 395

<210> 273
<211> 507
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Mature PVRL2(CD112)
<400> 273
Gln Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu

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

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

Asp Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro

145 150 155 160

Ala Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr

165 170 175

Gln Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe

180 185 190

Thr Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Trp Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser

245 250 255

Asn Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe

260 265 270

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

275 280 285

Asp Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val

290 295 300

Gly Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn

305 310 315 320

Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala

325 330 335

Ala Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg

340 345 350

Gln Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu

385 390 395 400

His Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr

405 410 415

Glu Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg

420 425 430

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

435 440 445

Val Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu

450 455 460

Asp Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro

465 470 475 480

Ile Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Asp Ser Tyr Gln Gly

485 490 495

Lys Gly Phe Val Met Ser Arg Ala Met Tyr Val

500 505

<210> 274

<211> 318

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD226

<400> 274

Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn Met Ser

1 5 10 15

Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val Glu Trp

20 25 30

Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser Pro Thr

35 40 45

His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr Phe Leu

50 55 60

Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg Asn Ala

65 70 75 80

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

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

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

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

<210> 275

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD2

<400> 275

Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp

1 5 10 15

Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp

20 25 30

Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg

35 40 45

Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe Lys

50 55 60

Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile

65 70 75 80

Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys

85 90 95

Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser

100 105 110

Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr

115 120 125

Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln Asp Gly Lys His Leu Lys Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro

165 170 175

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

180 185 190

Cys Gly Gly Gly Ser Leu Leu Met Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe

195 200 205

Tyr Ile Thr Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu

210 215 220

Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys

225 230 235 240

Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln

245 250 255

His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg

260 265 270

Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro

275 280 285

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

290 295 300

Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn

325

<210> 276

<211> 154

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD160

<400> 276

Ile Asn Ile Thr Ser Ser Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu

1 5 10 15

Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val

20 25 30

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

35 40 45

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

Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn
115 120 125
Glu Gly Thr Leu Ser Ser Gly Phe Leu Gln Glu Lys Val Trp Val Met
130 135 140
Leu Val Thr Ser Leu Val Ala Leu Gln Ala
145 150

<210> 277
<211> 248
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Mature CD200
<400> 277
Gln Val Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro

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

65 70 75 80
Ile Thr Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe

85 90 95

Gly Phe Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln

100 105 110

Pro Ile Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile

115 120 125

Thr Cys Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val

130 135 140

Pro Arg Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn

145 150 155 160

Gly Thr Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn

165 170 175

Gln Val Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val

180 185 190

Thr Asp Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly Tyr Trp Phe Ser Val Pro

195 200 205

Leu Leu Leu Ser Ile Val Ser Leu Val Ile Leu Leu Val Leu Ile Ser

210 215 220

Ile Leu Leu Tyr Trp Lys Arg His Arg Asn Gln Asp Arg Gly Glu Leu

225 230 235 240

Ser Gln Gly Val Gln Lys Met Thr

245

<210> 278

<211> 297

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature CD200R1(CD200R)

<400> 278

Met Asp Glu Lys Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu

1 5 10 15

Val Asn Thr Ser Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys

20 25 30

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

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

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

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

Glu Asp Glu Met Gln Pro Tyr Ala Ser Tyr Thr Glu Lys Asn Asn Pro
260 265 270
Leu Tyr Asp Thr Thr Asn Lys Val Lys Ala Ser Glu Ala Leu Gln Ser

275 280 285

Glu Val Asp Thr Asp Leu His Thr Leu

290 295

<210> 279

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature NC R3 (NKp30)

<400> 279

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu Gly Ala Gly Thr Val Leu Leu Leu Arg Ala Gly Phe

115 120 125

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

130 135 140

Gln Gly Lys Cys Leu Thr Trp Lys Gly Pro Arg Arg Gln Leu Pro Ala

145 150 155 160

Val Val Pro Ala Pro Leu Pro Pro Pro Cys Gly Ser Ser Ala His Leu

165 170 175

Leu Pro Pro Val Pro Gly Gly

180

<210> 280

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v36 ECD

<400> 280

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 281

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v37 ECD

<400> 281

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 282

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v38 ECD

<400> 282

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 283

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v39 ECD

<400> 283

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

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

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 284
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v40 ECD
<400> 284
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

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

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235
<210> 285
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v41 ECD
<400> 285
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 286
<211> 238
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v42 ECD

<400> 286

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Gly Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 287

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v43 ECD

<400> 287

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Val Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Gly Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 288
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v44 ECD
<400> 288

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

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

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 289
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v45 ECD
<400> 289
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 290
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v46 ECD
<400> 290
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

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

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 291

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v47 ECD

<400> 291

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 292

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v48 ECD

<400> 292

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 293

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v49 ECD

<400> 293

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 294

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v50 ECD

<400> 294

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Ala Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 295

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v51 ECD

<400> 295

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Arg Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 296
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v52 ECD
<400> 296

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

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

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 297
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v53 ECD
<400> 297
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 298

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v54 ECD

<400> 298

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr His His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ala Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 299

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v55 ECD

<400> 299

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

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

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Phe Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

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

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 300
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v56 ECD

<400> 300

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 301

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v57 ECD

<400> 301

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

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

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

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 302

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v58 ECD

<400> 302

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 303

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v59 ECD

<400> 303

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Ala Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

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

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 304
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v60 ECD
<400> 304

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

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

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 305
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v61 ECD
<400> 305
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 306
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v62 ECD
<400> 306
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Leu His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 307

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v63 ECD

<400> 307

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Thr Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Cys Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Leu Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 308

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v64 ECD

<400> 308

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Glu Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95

Val Phe Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Ala Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Thr Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 309

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v65 ECD

<400> 309

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Met Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

<210> 310
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v66 ECD
<400> 310
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

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

115 120 125

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

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

<210> 311
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v67 ECD

<400> 311
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

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

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Arg Ala Pro
115 120 125

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

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Phe Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 312
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v68 ECD
<400> 312
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Lys Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 313

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v69 ECD

<400> 313

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 314

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v70 ECD

<400> 314

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

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

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

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

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 315

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v71 ECD

<400> 315

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 316

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v72 ECD

<400> 316

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Cys Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Lys Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Ser Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 317

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v73 ECD

<400> 317

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Ile Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 318

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v74 ECD

<400> 318

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Met Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 319

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v75 ECD

<400> 319

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Cys Phe Arg Asn

50 55 60

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

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

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 320
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v76 ECD
<400> 320
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

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

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

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

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 321
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v77 ECD
<400> 321

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

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

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

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 322

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v78 ECD

<400> 322

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

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

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

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

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 323

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v79 ECD

<400> 323

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Ala Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 324

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v80 ECD

<400> 324

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 325

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v81 ECD

<400> 325

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

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

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

<210> 326
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v36 IgV
<400> 326
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

<210> 327
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v37 IgV
<400> 327
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

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

<210> 328
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v38 IgV
<400> 328

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 329

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v39 IgV

<400> 329

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 330

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v40 IgV

<400> 330

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 331

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v41 IgV

<400> 331

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

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

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 332
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v43 IgV
<400> 332
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Val Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

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

100 105 110

<210> 333

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v44 IgV

<400> 333

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

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

<210> 334

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v48 IgV

<400> 334

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

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

<210> 335
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v50 IgV
<400> 335
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

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

<210> 336
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v51 IgV

<400> 336

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 337

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v60 IgV

<400> 337

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu
100 105 110

<210> 338
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v78 IgV
<400> 338

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

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

85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 339
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v79 IgV
<400> 339

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Ala Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 340

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v80 IgV

<400> 340

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 341

<211> 414

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> VSIG8

<400> 341

Met Arg Val Gly Gly Ala Phe His Leu Leu Leu Val Cys Leu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Ala Val Arg Ile Asn Gly Asp Gly Gln Glu Val Leu
20 25 30

Tyr Leu Ala Glu Gly Asp Asn Val Arg Leu Gly Cys Pro Tyr Val Leu
35 40 45

Asp Pro Glu Asp Tyr Gly Pro Asn Gly Leu Asp Ile Glu Trp Met Gln
50 55 60

Val Asn Ser Asp Pro Ala His His Arg Glu Asn Val Phe Leu Ser Tyr
65 70 75 80

Gln Asp Lys Arg Ile Asn His Gly Ser Leu Pro His Leu Gln Gln Arg
85 90 95

Val Arg Phe Ala Ala Ser Asp Pro Ser Gln Tyr Asp Ala Ser Ile Asn
100 105 110

Leu Met Asn Leu Gln Val Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Glu Cys Arg Val
115 120 125

Lys Lys Thr Thr Met Ala Thr Arg Lys Val Ile Val Thr Val Gln Ala
130 135 140

Arg Pro Ala Val Pro Met Cys Trp Thr Glu Gly His Met Thr Tyr Gly
145 150 155 160

Asn Asp Val Val Leu Lys Cys Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gln Pro Leu
165 170 175

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

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

Tyr Gly Asn Gly Gly Gly Val Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asp Leu Ala
305 310 315 320
Ser Glu Ile Arg Glu Asp Ala Val Ala Pro Gly Cys Lys Ala Ser Gly
325 330 335
Arg Gly Ser Arg Val Thr His Leu Leu Gly Tyr Pro Thr Gln Asn Val
340 345 350
Ser Arg Ser Leu Arg Arg Lys Tyr Ala Pro Pro Pro Cys Gly Gly Pro
355 360 365

Glu Asp Val Ala Leu Ala Pro Cys Thr Ala Ala Ala Ala Cys Glu Ala
370 375 380
Gly Pro Ser Pro Val Tyr Val Lys Val Lys Ser Ala Glu Pro Ala Asp
385 390 395 400
Cys Ala Glu Gly Pro Val Gln Cys Lys Asn Gly Leu Leu Val
405 410

<210> 342

<211> 393

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature VSIG8

<400> 342

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

1 5 10 15

Asp Asn Val Arg Leu Gly Cys Pro Tyr Val Leu Asp Pro Glu Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asn His Gly Ser Leu Pro His Leu Gln Gln Arg Val Arg Phe Ala Ala

65 70 75 80

Ser Asp Pro Ser Gln Tyr Asp Ala Ser Ile Asn Leu Met Asn Leu Gln

85 90 95

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

100 105 110

Ala Thr Arg Lys Val Ile Val Thr Val Gln Ala Arg Pro Ala Val Pro

115 120 125

Met Cys Trp Thr Glu Gly His Met Thr Tyr Gly Asn Asp Val Val Leu

130 135 140

Lys Cys Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gln Pro Leu Ser Tyr Lys Trp Ala

145 150 155 160

Lys Ile Ser Gly His His Tyr Pro Tyr Arg Ala Gly Ser Tyr Thr Ser

165 170 175

Gln His Ser Tyr His Ser Glu Leu Ser Tyr Gln Glu Ser Phe His Ser

180 185 190

Ser Ile Asn Gln Gly Leu Asn Asn Gly Asp Leu Val Leu Lys Asp Ile

195 200 205

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

260 265 270
Ser Gly Ala Gly Gly Ala Arg Gly Ala Phe Gly Tyr Gly Asn Gly Gly
275 280 285
Gly Val Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asp Leu Ala Ser Glu Ile Arg Glu
290 295 300
Asp Ala Val Ala Pro Gly Cys Lys Ala Ser Gly Arg Gly Ser Arg Val
305 310 315 320
Thr His Leu Leu Gly Tyr Pro Thr Gln Asn Val Ser Arg Ser Leu Arg

325 330 335
Arg Lys Tyr Ala Pro Pro Pro Cys Gly Gly Pro Glu Asp Val Ala Leu
340 345 350
Ala Pro Cys Thr Ala Ala Ala Ala Cys Glu Ala Gly Pro Ser Pro Val
355 360 365
Tyr Val Lys Val Lys Ser Ala Glu Pro Ala Asp Cys Ala Glu Gly Pro
370 375 380
Val Gln Cys Lys Asn Gly Leu Leu Val
385 390

<210> 343
<211> 242
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> VSIG8 ECD
<400> 343
Val Arg Ile Asn Gly Asp Gly Gln Glu Val Leu Tyr Leu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Asp Asn Val Arg Leu Gly Cys Pro Tyr Val Leu Asp Pro Glu Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asn His Gly Ser Leu Pro His Leu Gln Gln Arg Val Arg Phe Ala Ala

65 70 75 80

Ser Asp Pro Ser Gln Tyr Asp Ala Ser Ile Asn Leu Met Asn Leu Gln

85 90 95

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

100 105 110

Ala Thr Arg Lys Val Ile Val Thr Val Gln Ala Arg Pro Ala Val Pro

115 120 125

Met Cys Trp Thr Glu Gly His Met Thr Tyr Gly Asn Asp Val Val Leu

130 135 140

Lys Cys Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gln Pro Leu Ser Tyr Lys Trp Ala

145 150 155 160

Lys Ile Ser Gly His His Tyr Pro Tyr Arg Ala Gly Ser Tyr Thr Ser

165 170 175

Gln His Ser Tyr His Ser Glu Leu Ser Tyr Gln Glu Ser Phe His Ser

180 185 190

Ser Ile Asn Gln Gly Leu Asn Asn Gly Asp Leu Val Leu Lys Asp Ile

195 200 205

Ser Arg Ala Asp Asp Gly Leu Tyr Gln Cys Thr Val Ala Asn Asn Val

210 215 220

Gly Tyr Ser Val Cys Val Val Glu Val Lys Val Ser Asp Ser Arg Arg

225 230 235 240

Ile Gly

<210> 344

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD33 Signal Peptide

<400> 344

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala

1 5 10 15

<210> 345

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgGkappa light chain

<400> 345

Met Asp Met Arg Val Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys

1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 346

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSA signal peptide

<400> 346

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 347

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ig kappa light chain

<400> 347

Met Asp Met Arg Ala Pro Ala Gly Ile Phe Gly Phe Leu Leu Val Leu

1 5 10 15

Phe Pro Gly Tyr Arg Ser

20

<210> 348

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human azurocidin preprotein signal sequence

<400> 348

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser

1 5 10 15

Ser Arg Ala

<210> 349

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 349

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Leu Ala Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 350

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 350

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

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 351

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 351

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 352

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 352

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 353

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 353

Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val Gln Ser

<210> 354

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 354

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 355

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 355

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

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 356

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 356

Met Asp Leu Leu His Lys Asn Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu

1 5 10 15

Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser

20 25

<210> 357

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> IgG Kappa light chain signal sequences

<400> 357

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

1 5 10 15

Leu Ser Gly Ala Arg Cys

20

<210> 358

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG Kappa light chain signal sequences

<400> 358

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala

20

<210> 359

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gaussia luciferase

<400> 359

Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu

1 5 10 15

Ala

<210> 360

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human albumin

<400> 360

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 361

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human chymotrypsinogen

<400> 361

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr

1 5 10 15

Phe Gly

<210> 362

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human interleukin-2

<400> 362

Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ile Leu Ala Leu Val

1 5 10

<210> 363

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human trypsinogen-2

<400> 363

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala

1 5 10 15

<210> 364

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v81 ECD

<400> 364

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

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

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

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

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 365

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v82 ECD

<400> 365

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 366

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v83 ECD

<400> 366

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

225 230 235

<210> 367
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v84 ECD
<400> 367
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

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

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

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

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

<210> 368
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v85 ECD
<400> 368
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

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

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 369

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v86 ECD

<400> 369

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Pro Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 370

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v87 ECD

<400> 370

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Val Thr

100 105 110

Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His

115 120 125

Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly

130 135 140

Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu

145 150 155 160

Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly

165 170 175

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

180 185 190

Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr

195 200 205

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

210 215 220

Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 371

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v88 ECD

<400> 371

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

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

Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val
85 90 95
Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr
100 105 110
Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His
115 120 125
Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly
130 135 140

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

Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr
210 215 220
Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 372
<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v89 ECD

<400> 372

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Thr Ser Ile Asn Gly
130 135 140

Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu

145 150 155 160

Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly

165 170 175

Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val
180 185 190

Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr
195 200 205

Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Ala

210 215 220

Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 373

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v90 ECD

<400> 373

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 374

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v91 ECD

<400> 374

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 375

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v92 ECD

<400> 375

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

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

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

<210> 376
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v93 ECD
<400> 376
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Gly Val Pro Val Val Ser Ala Pro

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

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

<210> 377
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v94 ECD

<400> 377
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

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

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

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Lys Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 378
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v96 ECD
<400> 378
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Ala Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 379

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v96 ECD

<400> 379

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Ala Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Gly Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 380

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v97 ECD

<400> 380

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Phe Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Thr Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 381
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v98 ECD
<400> 381
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

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

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ile Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Phe Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

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

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 382
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v85 IgV
<400> 382

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

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

100 105 110

<210> 383

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v86 IgV

<400> 383

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

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

<210> 384

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v87 IgV

<400> 384

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

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
100 105 110

<210> 385

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v88 IgV

<400> 385

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile
35 40 45

Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg
50 55 60

Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg
65 70 75 80

Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val
85 90 95

Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 386

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v91 IgV

<400> 386

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 387

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v99 ECD

<400> 387

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 388
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v100 ECD
<400> 388
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

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

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

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

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 389
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v101 ECD
<400> 389

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

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

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

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

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 390

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v102 ECD

<400> 390

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 391

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v103 ECD

<220><221> VARIANT

<222> (207)..(207)

<223> X = N or Q

<400> 391

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Xaa Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 392

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v104 ECD

<220><221> VARIANT

<222> (168)..(168)

<223> X = N or Q

<220><221> VARIANT

<222> (207)..(207)

<223> X = N or Q

<400> 392

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

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

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 393
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v105 ECD
<400> 393
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 394

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v106 ECD

<400> 394

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 395

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v107 ECD

<400> 395

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 396

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v108 ECD

<400> 396

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 397
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v109 ECD
<400> 397

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

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

130 135 140

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

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 398
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v110 ECD
<220><221> VARIANT
<222> (155)..(155)
<223> X = N or Q
<400> 398
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

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

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Xaa Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 399

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v111 ECD

<400> 399

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 400

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v112 ECD

<400> 400

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 401

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v113 ECD

<400> 401

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 402

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 402

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 403

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v115 ECD

<400> 403

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

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

<210> 404
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v116 ECD
<400> 404
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

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

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 405

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v117 ECD

<400> 405

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 406

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v118 ECD

<400> 406

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile His Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 407

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v119 ECD

<400> 407

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

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

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

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

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 408
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v120 ECD

<400> 408

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 409

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v121 ECD

<400> 409

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

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

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 410

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v122 ECD

<400> 410

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 411

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v123 ECD

<400> 411

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile His Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 412

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v124 ECD

<400> 412

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 413

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v125 ECD

<400> 413

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

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

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

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 414
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v126 ECD
<400> 414
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

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

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

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

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 415
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v127 ECD

<220><221> VARIANT

<222> (168)..(168)

<223> X = N or Q

<220><221> VARIANT

<222> (207)..(207)

<223> X = N or Q

<400> 415

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Xaa Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Xaa Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 416
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v128 ECD
<220><221> VARIANT
<222> (155)..(155)

<223> X = N or Q
<220><221> VARIANT
<222> (168)..(168)
<223> X = N or Q
<400> 416

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

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

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Xaa Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Xaa Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

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

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 417

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v129 ECD

<400> 417

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 418
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v131 ECD
<400> 418
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 419
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v131 ECD
<400> 419

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 420

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v132 ECD

<400> 420

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 421

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v133 ECD

<400> 421

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 422

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v134 ECD

<400> 422

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 423

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v135 ECD

<400> 423

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 424
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v136 ECD
<400> 424
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 425
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v99 IgV
<400> 425
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 426
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v111 IgV
<400> 426
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 427
<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v137 ECD

<400> 427

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 428

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v138 ECD

<400> 428

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 429

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v139 ECD

<400> 429

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 430
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v140 ECD
<400> 430
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235
<210> 431
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v141 ECD
<400> 431
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 432
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v142 ECD
<400> 432
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 433

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v143 ECD

<400> 433

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 434

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v137 IgV

<400> 434

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 435

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v144 ECD

<400> 435

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 436
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v145 ECD
<400> 436
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 437
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v146 ECD
<400> 437

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 438

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v147 ECD

<400> 438

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 439

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v148 ECD

<400> 439

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 440
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v149 ECD
<400> 440
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 441
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v150 ECD

<400> 441
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 442
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v151 ECD
<400> 442
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 443

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v152 ECD

<400> 443

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 444

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v153 ECD

<400> 444

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 445

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v154 ECD

<400> 445

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 446
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v155 ECD
<400> 446

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Val
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 447
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v156 ECD
<400> 447
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 448
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v157 ECD
<400> 448
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 449

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v158 ECD

<400> 449

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 450

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v159 ECD

<400> 450

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 451

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v160 ECD

<400> 451

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 452
<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v161 ECD

<400> 452

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 453

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v162 ECD

<400> 453

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 454

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v163 ECD

<400> 454

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 455

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v164 ECD

<400> 455

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 456
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v165 ECD
<400> 456
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Ile Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 457
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v166 ECD
<400> 457
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 458
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v167 ECD
<400> 458
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 459

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v168 ECD

<400> 459

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 460

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v169 ECD

<400> 460

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 461
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v170 ECD
<400> 461
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 462
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v171 ECD
<400> 462
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg

165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235
<210> 463
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v172 ECD
<400> 463
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 464
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v173 ECD
<400> 464
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 465

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v174 ECD

<400> 465

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 466

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v175 ECD

<400> 466

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 467

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v176 ECD

<400> 467

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 468
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v177 ECD
<220><221> VARIANT
<222> (115)..(115)
<223> X is H or Q
<400> 468
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Xaa Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 469
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v178 ECD
<400> 469
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 470
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v179 ECD
<400> 470
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 471
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 WT linker 1 (including first 3 aa)
<400> 471
Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu
1 5 10 15
Ile Pro

<210> 472

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Knob Fc

<400> 472

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro 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 Cys Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp 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> 473

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hole Fc

<400> 473

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val

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> 474

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc region

<400> 474

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 475

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Stuffer

<400> 475

His Met Ser Ser Val Ser Ala Gln

1 5

<210> 476

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C))

<400> 476

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys 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> 477

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc with C220S/L234A/L235E/G237A

<400> 477

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro 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> 478

<211> 231

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> Fc with C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K

<400> 478

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 479
<211> 431
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> antiCD19z chimeric antigen receptor
<400> 479
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

260 265 270

Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg

305 310 315 320

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln

325 330 335

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp

340 345 350

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro

355 360 365

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp

370 375 380

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg

385 390 395 400

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr

405 410 415

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

420 425 430

<210> 480

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD8-derived signal sequence

<400> 480

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 481

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD8-derived signal sequence

<400> 481

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Ser

20

<210> 482

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-CD19 scFv

<400> 482

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 483

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD8-derived hinge and transmembrane domain

<400> 483

Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

1 5 10 15

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro

20 25 30

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

35 40 45

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

50 55 60

Ser Leu Val Ile Thr

65

<210> 484

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4-1BB-derived costimulatory domain

<400> 484

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 485

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD28-derived costimulatory domain

<400> 485

Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro

1 5 10 15

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro

20 25 30

Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 486

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD28-derived costimulatory domain

<400> 486

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 487

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD28-derived costimulatory domain

<400> 487

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
1 5 10 15

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
20 25 30

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 488

<211>

20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T2A protein

<400> 488

Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu
1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro

20

<210> 489

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Blue fluorescent protein

<400> 489

Ser Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met Glu Gly

1 5 10 15

Thr Val Asp Asn His His Phe Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu Gly Lys

20 25 30

Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr Met Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly

35 40 45

Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Leu Tyr Gly

50 55 60

Ser Lys Thr Phe Ile Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys

65 70 75 80

Gln Ser Phe Pro Glu Gly Phe Thr Trp Glu Arg Val Thr Thr Tyr Glu

85 90 95

Asp Gly Gly Val Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly

100 105 110

Cys Leu Ile Tyr Asn Val Lys Ile Arg Gly Val Asn Phe Thr Ser Asn

115 120 125

Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Leu Gly Trp Glu Ala Phe Thr Glu

130 135 140

Thr Leu Tyr Pro Ala Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Asn Asp Met Ala

145 150 155 160

Leu Lys Leu Val Gly Gly Ser His Leu Ile Ala Asn Ile Lys Thr Thr

165 170 175

Tyr Arg Ser Lys Lys Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Val Tyr

180 185 190

Tyr Val Asp Tyr Arg Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asn Asn Glu Thr
195 200 205
Tyr Val Glu Gln His Glu Val Ala Val Ala Arg Tyr Cys Asp Leu Pro

210 215 220
Ser Lys Leu Gly His Lys Leu Asn
225 230

<210> 490
<211> 472
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 2nd Gen CAR (without signal sequence or T2A or BFP)
<400> 490
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 491

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 2nd Gen CAR with T2A

<400> 491

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser

130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Lys Arg

305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser

420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Gly Arg Ser Gly Glu Gly Arg

465 470 475 480

Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Ser

485 490 495

Arg

<210> 492

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 2nd Gen CAR with CD28-derived costimulatory domain (without signal sequence or T2A or BFP)

<400> 492

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Arg Ser
305 310 315 320
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
325 330 335
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
340 345 350
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 493
<211> 270
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nkp30 stack
<400> 493
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140

Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160
Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175
Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190
Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220
Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Glu Pro Lys

260 265 270

<210> 494

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v1

<400> 494

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190

Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285
Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

<210> 495
<211> 284
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v1 without Signal Peptide

<400> 495
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser

225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly

245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp

260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

275 280

<210> 496

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v2

<400> 496

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95
Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

<210> 497

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v2 without Signal Peptide

<400> 497

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser

225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly

245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp

260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

275 280

<210> 498

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v3

<400> 498

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp

20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn

35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr

50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr

65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe

85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His

100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val

115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser

130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser

145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp

165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn

180 185 190

Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr

195 200 205

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln

210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp

225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala

260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly

275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

290 295 300

<210> 499

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v3 without Signal Peptide

<400> 499

```
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1               5                  10                  15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
            20                  25                  30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
        35                  40                  45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
    50                  55                  60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
                85                  90                  95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
            100                 105                 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
        115                 120                 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
    130                 135                 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145                 150                 155                 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
            180                 185                 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
        195                 200                 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
    210                 215                 220
```

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

<210> 500

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v4

<400> 500

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30

Val Val Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr

65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp
115 120 125

Glu Val Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser

130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser

145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp

165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn

180 185 190

Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr

195 200 205

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln

210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp

225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala

260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly

275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

290 295 300

<210> 501

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v4 without Signal Peptide

<400> 501

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser

225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly

245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp

260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

275 280

<210> 502

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v5

<400> 502

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn

35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His

100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp

165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190

Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln

210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp

225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala

260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly

275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

290 295 300

<210> 503

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIP v5 without Signal Peptide

<400> 503

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser

225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly

245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp

260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

275 280

<210> 504

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v1 IgV-like

<400> 504

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu

115

<210> 505

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> IgG4 Fc

<400> 505

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 506

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc S228P

<400> 506

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 507
<211> 232
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> IgG1 Fc C220S
<400> 507
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg 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> 508

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v55 ECD

<400> 508

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asp
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 509
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v56 ECD
<400> 509

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ala Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 510
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v57 ECD

<400> 510

Val Ile His Met Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 511

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v58 ECD

<400> 511

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 512

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v59 ECD

<400> 512

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Ser
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 513

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v60 ECD

<400> 513

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Leu Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 514

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v61 ECD

<400> 514

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Gly Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 515

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v62 ECD

<400> 515

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 516

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v63 ECD

<400> 516

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Ser Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 517

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v64 ECD

<400> 517

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Thr Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 518

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v65 ECD

<400> 518

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Asn Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 519

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v66 ECD

<400> 519

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Thr Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly Asp Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 520

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v67 ECD

<400> 520

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Glu Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 521

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v68 ECD

<400> 521

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asn Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 522

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v69 ECD

<400> 522

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Glu Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 523

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v70 ECD

<400> 523

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 524

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v71 ECD

<400> 524

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu His Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly Asp Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 525

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v72 ECD

<400> 525

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 526

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v73 ECD

<400> 526

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Leu Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 527

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v74 ECD

<400> 527

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
His Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser

100 105 110
Ile Ser Asp Leu Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 528

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v75 ECD

<400> 528

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 529

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v76 ECD

<400> 529

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 530

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v77 ECD

<400> 530

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe His Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 531

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v78 ECD

<400> 531

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 532

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v79 ECD

<400> 532

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Gly Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Gly Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 533

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v80 ECD

<400> 533

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Leu Val Leu Gly Met Leu Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Leu His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asp Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 534

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v81 ECD

<400> 534

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Phe Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 535

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v82 ECD

<400> 535

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 536

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v83 ECD

<400> 536

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Leu Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 537
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD80 v84 ECD
<400> 537
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Ser Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Ser His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 538

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v85 ECD

<400> 538

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 539

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v86 ECD

<400> 539

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His

85 90 95

Leu Ala Gly Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 540

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v87 ECD

<400> 540

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 541

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v85 IgV

<400> 541

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr

100

<210> 542

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v87 IgV

<220><221> VARIANT

<222> (94)..(94)

<223> X is R or Q

<400> 542

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100

<210> 543

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v85 IgV

<400> 543

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp

100 105

<210> 544

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD80 v87 IgV

<400> 544

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp

100 105

<210> 545

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 545

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 546

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v1 IgV

<400> 546

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 547

<211> 122

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v2 IgV

<400> 547

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 548

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v3 IgV

<400> 548

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 549

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v5 IgV

<400> 549

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 550

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v10 IgV

<400> 550

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Arg Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 551

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v11 IgV

<400> 551

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Gly Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 552

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v12 IgV

<400> 552

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 553

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v13 IgV

<400> 553

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 554

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v14 IgV

<400> 554

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 555

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v21 IgV

<400> 555

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Glu Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 556
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v22 IgV
<400> 556

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ala Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 557

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v23 IgV

<400> 557

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 558

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v28 IgV

<400> 558

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Pro

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 559

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v33 IgV

<400> 559

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe

85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 560
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v34 IgV
<400> 560

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val
115 120

<210> 561
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v35 IgV
<400> 561

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 562

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v36 IgV

<400> 562

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 563

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v37 IgV

<400> 563

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 564

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v38 IgV

<400> 564

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 565

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v39 IgV

<400> 565

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 566

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v40 IgV

<400> 566

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 567

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v41 IgV

<400> 567

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 568

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v42 IgV

<400> 568

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Gly Val

115 120

<210> 569

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v43 IgV

<400> 569

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Val Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Gly Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 570

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v44 IgV

<400> 570

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 571

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v46 IgV

<400> 571

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala
115 120

<210> 572
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v48 IgV
<400> 572

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 573

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v49 IgV

<400> 573

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val
115 120

<210> 574

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v50 IgV

<400> 574

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Ala Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 575

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v51 IgV

<400> 575

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Arg Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 576
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v52 IgV
<400> 576

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Thr Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 577
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v54 IgV
<400> 577

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr His His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ala Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val

115 120

<210> 578

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v60 IgV

<400> 578

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 579

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v65 IgV

<400> 579

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Met

115 120

<210> 580

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v78 IgV

<400> 580

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Leu

85 90 95

Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 581

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v79 IgV

<400> 581

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Ala Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 582

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v80 IgV

<400> 582

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 583

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v85 IgV

<400> 583

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 584

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v86 IgV

<400> 584

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Pro Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 585

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v87 IgV

<400> 585

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Val Thr

100 105 110

Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 586

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v88 IgV

<400> 586

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile
35 40 45

Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg

50 55 60

Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg
65 70 75 80

Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val
85 90 95

Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr
100 105 110

Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 587

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v91 IgV

<400> 587

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 588

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v99 IgV

<400> 588

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 589

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v100 IgV

<400> 589

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val
115 120

<210> 590

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v111 IgV

<400> 590

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 591

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v112 IgV

<400> 591

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val

115 120

<210> 592

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v113 IgV

<400> 592

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val

115 120

<210> 593

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v126 IgV

<400> 593

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val

115 120

<210> 594

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v137 IgV

<400> 594

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 595

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v153 IgV

<400> 595

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 596

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v154 IgV

<400> 596

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 597

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v163 IgV

<400> 597

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 598

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v164 IgV

<400> 598

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 599

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v173 IgV

<400> 599

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 600

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT ECD Truncation 2

<400> 600

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

<210> 601

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT ECD Truncation 3

<400> 601

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln
210

<210> 602

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT ECD Truncation 4

<400> 602

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn
195 200 205

<210> 603
<211> 206
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL WT ECD Truncation 5
<400> 603

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
195 200 205

<210> 604
<211> 204
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT ECD Truncation 6
<400> 604
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu
195 200

<210> 605

<211> 201

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT ECD Truncation 7

<400> 605

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn

195 200

<210> 606

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT ECD Truncation 8

<400> 606

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr

<210> 607

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A ECD Truncation 2

<400> 607

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Leu

195 200 205

<210> 608

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207G ECD Truncation 2

<400> 608

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Leu

195 200 205
<210> 609
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL L208G ECD Truncation 2
<400> 609
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Gly

195 200 205

<210> 610

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A ECD Truncation 3

<400> 610

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln

210

<210> 611

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207G ECD Truncation 3

<400> 611

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln
210

<210> 612

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL L208G ECD Truncation 3

<400> 612

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Gly

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln

210

<210> 613

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A ECD Truncation 4

<400> 613

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala
195 200 205

<210> 614

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207G ECD Truncation 4

<400> 614

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly

195 200 205

<210> 615

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A ECD Truncation 8

<400> 615

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Leu

195 200 205

Thr

<210> 616

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207G ECD Truncation 8

<400> 616

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Leu

195 200 205

Thr

<210> 617

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL L208G ECD Truncation 8

<400> 617

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Gly

195 200 205

Thr

<210> 618

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A/L208G ECD Truncation 2

<400> 618

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Gly

195 200 205

<210> 619

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207G/L208G ECD Truncation 2

<400> 619

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Gly

195 200 205

<210> 620

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A/L208G ECD Truncation 3

<400> 620

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Gly

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln

210

<210> 621
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL N207G/L208G ECD Truncation 3
<400> 621
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Gly

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln

210

<210> 622

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A/L208G ECD Truncation 8

<400> 622

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Gly

195 200 205

Thr

<210> 623

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207G/L208G ECD Truncation 8

<400> 623

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Gly

195 200 205

Thr

<210> 624

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A Full ECD

<400> 624

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 625

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207G Full ECD

<400> 625

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 626
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL L208G Full ECD

<400> 626

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Gly
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 627

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207A/L208G Full ECD

<400> 627

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Ala Gly

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 628

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL N207G/L208G Full ECD

<400> 628

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gly Gly

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 629

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EAAAK Linker

<400> 629

Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 630

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3x EAAAK Linker

<400> 630

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

<210> 631

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> 5x EAAAK Linker

<400> 631

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15
Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
20 25

<210> 632

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C), L232del (K447del))

<400> 632

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys 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

225 230

<210> 633

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc with C220S/L234A/L235E/G237A/K447del

<400> 633

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro 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

225 230

<210> 634

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc with C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del

<400> 634

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 635

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 635

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 636

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4GS Linker

<400> 636

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 637

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc region

<400> 637

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 638

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v180 ECD

<400> 638

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 639

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v181 ECD

<400> 639

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 640

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v182 ECD

<400> 640

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 641

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v183 ECD

<400> 641

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 642
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v184 ECD
<400> 642
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 643
<211> 238
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v185 ECD

<400> 643

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 644

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v186 ECD

<400> 644

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 645

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v187 ECD

<400> 645

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 646

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v188 ECD

<400> 646

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 647

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v189 ECD

<400> 647

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 648
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v190 ECD
<400> 648

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235
<210> 649
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v191 ECD
<400> 649
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 650
<211> 238
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v192 ECD

<400> 650

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 651

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v193 ECD

<400> 651

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 652
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v194 ECD
<400> 652

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 653
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v195 ECD
<400> 653
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Glu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 654
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v196 ECD
<400> 654
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 655

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v197 ECD

<400> 655

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Met Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 656

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v198 ECD

<400> 656

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 657

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v199 ECD

<400> 657

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Met Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 658

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v200 ECD

<400> 658

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Val Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 659

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v201 ECD

<400> 659

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 660
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v202 ECD
<400> 660

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 661
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v203 ECD
<400> 661
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 662

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v204 ECD

<400> 662

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 663

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v205 ECD

<400> 663

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 664
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v206 ECD

<400> 664

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 665

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v207 ECD

<400> 665

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 666

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v208 ECD

<400> 666

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Asn Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 667

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v209 ECD

<400> 667

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 668
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> N52R, N57F, Q100R
<400> 668

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 669
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v211 ECD
<400> 669
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Thr Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 670
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v212 ECD
<400> 670
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 671

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v213 ECD

<400> 671

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 672

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v214 ECD

<400> 672

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 673
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v215 ECD
<400> 673
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 674
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v216 ECD
<400> 674
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 675
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v217 ECD
<400> 675
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Cys Ser Ser Leu Glu Glu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 676
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v218 ECD
<400> 676
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Asp Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 677

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v219 ECD

<400> 677

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 678

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v220 ECD

<400> 678

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 679

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v221 ECD

<400> 679

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 680

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v222 ECD

<400> 680

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 681

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v223 ECD

<400> 681

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

<210> 682

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v224 ECD

<400> 682

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 683

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v225 ECD

<400> 683

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Lys Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 684
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v226 ECD
<400> 684
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Thr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Leu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 685
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v227 ECD
<400> 685

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Gln Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
<210> 686

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v180 IgV

<400> 686

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 687

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v181 IgV

<400> 687

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 688

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v182 IgV

<400> 688

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 689

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v183 IgV

<400> 689

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 690

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v184 IgV

<400> 690

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 691

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v185 IgV

<400> 691

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 692

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v186 IgV

<400> 692

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 693

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v187 IgV

<400> 693

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 694

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v188 IgV

<400> 694

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 695

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v189 IgV

<400> 695

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 696

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v190 IgV

<400> 696

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 697

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v191 IgV

<400> 697

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 698

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v192 IgV

<400> 698

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 699

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v193 IgV

<400> 699

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 700

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v194 IgV

<400> 700

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 701

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v195 IgV

<400> 701

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Glu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 702

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v196 IgV

<400> 702

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 703

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v197 IgV

<400> 703

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Met Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 704

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v198 IgV

<400> 704

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 705

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v199 IgV

<400> 705

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Met Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 706

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v200 IgV

<400> 706

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Val Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 707

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v201 IgV

<400> 707

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 708

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v202 IgV

<400> 708

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 709

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v203 IgV

<400> 709

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 710

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v204 IgV

<400> 710

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 711

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v205 IgV

<400> 711

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 712

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v206 IgV

<400> 712

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 713

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v207 IgV

<400> 713

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 714

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v208 IgV

<400> 714

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Asn Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 715

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v209 IgV

<400> 715

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 716

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v210 IgV

<400> 716

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 717

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v211 IgV

<400> 717

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Thr Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 718

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v212 IgV

<400> 718

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 719

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v213 IgV

<400> 719

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 720

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v214 IgV

<400> 720

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 721

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v215 IgV

<400> 721

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 722

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v216 IgV

<400> 722

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 723

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v217 IgV

<400> 723

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Cys Ser Ser Leu Glu Glu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 724

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v218 IgV

<400> 724

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Asp Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 725

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v219 IgV

<400> 725

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 726

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v220 IgV

<400> 726

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 727

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v221 IgV

<400> 727

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 728

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v222 IgV

<400> 728

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 729

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v223 IgV

<400> 729

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 730

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v224 IgV

<400> 730

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 731

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v225 IgV

<400> 731

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Lys Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 732

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v226 IgV

<400> 732

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Thr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Leu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 733

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v227 IgV

<400> 733

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Gln Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 734

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v180 IgV

<400> 734

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 735

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v181 IgV

<400> 735

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 736

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v182 IgV

<400> 736

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ala Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 737

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v183 IgV

<400> 737

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 738

<211> 122

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v184 IgV

<400> 738

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 739

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v185 IgV

<400> 739

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 740

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v186 IgV

<400> 740

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 741

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v187 IgV

<400> 741

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 742

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v188 IgV

<400> 742

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Met Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 743

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v189 IgV

<400> 743

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 744

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v190 IgV

<400> 744

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 745

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v191 IgV

<400> 745

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 746

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v192 IgV

<400> 746

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 747

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v193 IgV

<400> 747

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 748

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v194 IgV

<400> 748

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Ala Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 749

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v195 IgV

<400> 749

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Glu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 750

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v196 IgV

<400> 750

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 751

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v197 IgV

<400> 751

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Met Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 752
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v198 IgV
<400> 752
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 753

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v199 IgV

<400> 753

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Met Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 754

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v200 IgV

<400> 754

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Val Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 755

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v201 IgV

<400> 755

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 756

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v202 IgV

<400> 756

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 757

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v203 IgV

<400> 757

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 758

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v204 IgV

<400> 758

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ala Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 759

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v205 IgV

<400> 759

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 760

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v206 IgV

<400> 760

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 761

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v207 IgV

<400> 761

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 762

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v208 IgV

<400> 762

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Asn Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 763

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v209 IgV

<400> 763

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 764

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v210 IgV

<400> 764

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 765
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v211 IgV
<400> 765

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Phe Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Thr Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 766

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v212 IgV

<400> 766

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 767

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v213 IgV

<400> 767

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 768

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v214 IgV

<400> 768

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 769

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v215 IgV

<400> 769

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Trp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 770

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v216 IgV

<400> 770

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Arg Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 771

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v217 IgV

<400> 771

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Cys Ser Ser Leu Glu Glu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Ser Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 772

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v218 IgV

<400> 772

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Asp Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 773

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v219 IgV

<400> 773

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 774

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v220 IgV

<400> 774

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gly Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 775

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v221 IgV

<400> 775

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu Val Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 776

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v222 IgV

<400> 776

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Pro Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 777

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v223 IgV

<400> 777

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Pro Ser Ser Leu Glu Ser Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 778

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v224 IgV

<400> 778

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 779

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v225 IgV

<400> 779

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Thr Ser Ser Leu Glu Lys Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 780

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v226 IgV

<400> 780

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Val Ser Ser Leu Glu Thr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Leu Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 781
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v227 IgV
<400> 781

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Gln Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 782

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v4 IgV

<400> 782

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 783

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v4 IgV

<400> 783

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 784

<211> 111

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v21 IgV

<400> 784

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 785

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v24 IgV

<400> 785

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 786

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v24 IgV

<400> 786

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 787

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v30 IgV

<400> 787

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 788

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v30 IgV

<400> 788

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 789

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v34 IgV

<400> 789

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 790
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v96 IgV
<400> 790
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Ala Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Gly Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 791
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v45 IgV

<400> 791

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Ser Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 792

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v45 IgV

<400> 792

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Ser Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 793

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v52 IgV

<400> 793

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Thr Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 794

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v54 IgV

<400> 794

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr His His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ala Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 795
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v56 IgV
<400> 795
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 796

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v56 IgV

<400> 796

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 797

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v57 IgV

<400> 797

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Arg Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu

100 105 110

<210> 798

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v57 IgV

<400> 798

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Arg Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 799

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v59 IgV

<400> 799

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 800

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v59 IgV

<400> 800

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Ala Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 801
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v61 IgV
<400> 801
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Asn Val Glu

100 105 110

<210> 802

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v61 IgV

<400> 802

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Asn Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 803

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v62 IgV

<400> 803

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Leu His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 804

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v62 IgV

<400> 804

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Leu His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 805

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v63 IgV

<400> 805

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Thr Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 806

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v63 IgV

<400> 806

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Thr Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 807
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v64 IgV
<400> 807
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Glu Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile

85 90 95

Val Phe Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 808

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v64 IgV

<400> 808

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Glu Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile

85 90 95

Val Phe Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 809

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v65 IgV

<400> 809

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 810

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v66 IgV

<400> 810

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 811

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v66 IgV

<400> 811

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ile Ser Val

115 120

<210> 812

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v67 IgV

<400> 812

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 813

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v67 IgV

<400> 813

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 814

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v68 IgV

<400> 814

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 815

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v68 IgV

<400> 815

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val

115 120

<210> 816

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v69 IgV

<400> 816

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Pro Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 817

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v69 IgV

<400> 817

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Pro Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 818

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v70 IgV

<400> 818

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 819

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v72 IgV

<400> 819

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Cys Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 820

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v72 IgV

<400> 820

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Cys Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 821

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v73 IgV

<400> 821

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu

100 105 110

<210> 822

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v73 IgV

<400> 822

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 823

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v74 IgV

<400> 823

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu

100 105 110

<210> 824

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v74 IgV

<400> 824

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 825
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v75 IgV
<400> 825
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Cys Phe Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu

100 105 110

<210> 826

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v75 IgV

<400> 826

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Cys Phe Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val

115 120

<210> 827

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v76 IgV

<400> 827

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 828

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v81 IgV

<400> 828

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 829

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v81 IgV

<400> 829

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 830

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v84 IgV

<400> 830

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 831

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v84 IgV

<400> 831

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 832
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v92 IgV
<400> 832
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

<210> 833
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v92 IgV
<400> 833
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 834

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v96 IgV

<400> 834

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Ala Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Gly Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 835

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v98 IgV

<400> 835

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ile Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 836

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v98 IgV

<400> 836

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ile Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 837
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v103 IgV
<400> 837
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 838
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v103 IgV
<400> 838

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 839
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v126 IgV

<400> 839

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 840

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v106 IgV

<400> 840

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 841

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v127 IgV

<400> 841

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 842

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v108 IgV

<400> 842

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val

115 120

<210> 843

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v129 IgV

<400> 843

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val
115 120

<210> 844

<211> 111

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v140 IgV

<400> 844

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 845

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v140 IgV

<400> 845

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 846

<211> 111

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v142 IgV

<400> 846

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 847

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v142 IgV

<400> 847

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 848

<211> 122

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v177 IgV

<220><221> VARIANT

<222> (115)..(115)

<223> x is H or Q

<400> 848

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Xaa Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 849

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v148 IgV

<400> 849

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 850

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v148 IgV

<400> 850

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 851

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v149 IgV

<400> 851

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala

115 120

<210> 852

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v158 IgV

<400> 852

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 853
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v169 IgV
<400> 853
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
115 120

<210> 854

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v160 IgV

<400> 854

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

<210> 855

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v160 IgV

<400> 855

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 856

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v164 IgV

<400> 856

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 857

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v168 IgV

<400> 857

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Ser Ser Val

115 120

<210> 858

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> eGFP

<400> 858

Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu

1 5 10 15

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly
20 25 30
Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr
35 40 45
Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr
50 55 60
Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
65 70 75 80

Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr
85 90 95
Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys
100 105 110
Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
115 120 125
Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr
130 135 140

Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile
145 150 155 160
Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln
165 170 175
Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val
180 185 190
Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys
195 200 205

Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr
210 215 220
Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235
<210> 859
<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Green fluorescent protein

<400> 859

Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu
1 5 10 15

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly
20 25 30

Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr
35 40 45

Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Phe Ser
50 55 60

Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
65 70 75 80

Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr
85 90 95

Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys
100 105 110

Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
115 120 125

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr
130 135 140

Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile
145 150 155 160

Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln
165 170 175

Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val
180 185 190

Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys
195 200 205

Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr

210 215 220

Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

225 230 235

<210> 860

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T2A protein

<400> 860

Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu

1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro

20

<210> 861

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T2A protein

<400> 861

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 862

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T2A protein

<400> 862

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 863

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2A protein

<400> 863

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 864

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> His tag

<400> 864

His His His His His His

1 5

<210> 865

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Flag tag

<400> 865

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 866

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab Heavy Chain

<400> 866

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 867

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab Light Chain

<400> 867

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 868
<211> 580
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT IgV - Atezolizumab HC
<400> 868

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

340 345 350

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

355 360 365

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

370 375 380

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

385 390 395 400

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

405 410 415

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr

420 425 430

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

435 440 445

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

450 455 460

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

465 470 475 480

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

485 490 495

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

500 505 510

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

515 520 525

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

530 535 540

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

545 550 555 560

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

565 570 575

Ser Pro Gly Lys

580

<210> 869

<211> 580

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v56 IgV - Atezolizumab HC

<400> 869

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys

195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

340 345 350

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

355 360 365

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

370 375 380

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

385 390 395 400

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

405 410 415

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr

420 425 430

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

435 440 445

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

450 455 460

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

465 470 475 480

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

485 490 495

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

500 505 510

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

515 520 525

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

530 535 540

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

545 550 555 560

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

565 570 575

Ser Pro Gly Lys

580

<210> 870

<211> 580

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v39 IgV - Atezolizumab HC

<400> 870

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

340 345 350

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

355 360 365

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

370 375 380

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

385 390 395 400

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

405 410 415

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr

420 425 430

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

435 440 445

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

450 455 460

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

465 470 475 480

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

485 490 495

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

500 505 510

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

515 520 525

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

530 535 540

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

545 550 555 560

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

565 570 575

Ser Pro Gly Lys

580

<210> 871

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT IgV - Atezolizumab LC

<400> 871

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp

145 150 155 160

Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu

210 215 220

Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230 235 240

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

245 250 255

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

260 265 270

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

275 280 285

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

290 295 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

305 310 315 320

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

325 330 335

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

340 345

<210> 872

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v56 IgV - Atezolizumab LC

<400> 872

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp

145 150 155 160

Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu
210 215 220

Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
245 250 255
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
260 265 270
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
275 280 285

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
290 295 300
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
305 310 315 320
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
325 330 335
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 873

<211> 346

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v39 IgV - Atezolizumab LC

<400> 873

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
145 150 155 160
Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu
210 215 220
Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

245 250 255
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

260 265 270

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

275 280 285

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

290 295 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

305 310 315 320

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

325 330 335

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

340 345

<210> 874

<211> 580

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab HC - ICOSL WT IgV

<400> 874

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro
465 470 475 480
Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr
485 490 495
Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser
500 505 510
Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro
515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr
530 535 540
Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu
545 550 555 560
Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala
565 570 575
Asn Phe Ser Val
580

<210> 875
<211> 580
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab HC - ICOSL v56 IgV

<400> 875

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu

450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val Leu Ser Cys Ala Cys Pro

465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr
485 490 495
Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser
500 505 510

Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro
515 520 525
Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr
530 535 540
Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu
545 550 555 560
Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val Thr Leu Arg Val Ala Ala
565 570 575

Asn Phe Ser Val
580

<210> 876
<211> 580
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Atezolizumab HC - ICOSL v39 IgV
<400> 876
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu

450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro

465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr

485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser

500 505 510

Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro

515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr

530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu

545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala

565 570 575

Asn Phe Ser Val

580

<210> 877

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab LC - ICOSL WT IgV

<400> 877

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
225 230 235 240
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
245 250 255
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
260 265 270
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
290 295 300
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
305 310 315 320
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
325 330 335
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
340 345

<210> 878

<211> 346

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab LC - ICOSL v56 IgV

<400> 878

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val

225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

260 265 270

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

305 310 315 320

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

325 330 335

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

340 345

<210> 879

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab LC - ICOSL v39 IgV

<400> 879

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

260 265 270

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

305 310 315 320

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

325 330 335

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

340 345

<210> 880

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT ECD - Atezolizumab HC

<400> 880

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly

290 295 300
Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
305 310 315 320
Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly
340 345 350
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

355 360 365
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
370 375 380
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
385 390 395 400
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
405 410 415
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

420 425 430
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
435 440 445
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
450 455 460
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
465 470 475 480
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

485 490 495
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

500 505 510

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

515 520 525

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

530 535 540

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

545 550 555 560

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

565 570 575

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

580 585 590

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

595 600 605

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

610 615 620

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

625 630 635 640

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

645 650 655

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

660 665 670

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

675 680 685

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

690 695

<210> 881

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v56 ECD - Atezolizumab HC

<400> 881

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly
290 295 300
Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
305 310 315 320
Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly
340 345 350

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
355 360 365
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
370 375 380
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
385 390 395 400
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
405 410 415

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
420 425 430
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
435 440 445
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
450 455 460
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
465 470 475 480

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
485 490 495
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

500 505 510

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

515 520 525

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

530 535 540

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

545 550 555 560

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

565 570 575

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

580 585 590

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

595 600 605

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

610 615 620

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

625 630 635 640

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

645 650 655

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

660 665 670

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

675 680 685

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

690 695

<210> 882

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v39 ECD - Atezolizumab HC

<400> 882

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly
290 295 300
Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
305 310 315 320
Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly

340 345 350
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
355 360 365
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
370 375 380
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
385 390 395 400
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

405 410 415
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
420 425 430
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
435 440 445
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
450 455 460
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

465 470 475 480
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
485 490 495
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

500 505 510

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

515 520 525

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

530 535 540

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

545 550 555 560

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

565 570 575

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

580 585 590

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

595 600 605

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

610 615 620

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

625 630 635 640

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

645 650 655

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

660 665 670

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

675 680 685

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

690 695

<210> 883

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL WT ECD - Atezolizumab LC

<400> 883

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly
225 230 235 240
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
245 250 255

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
260 265 270

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
275 280 285
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
290 295 300
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
305 310 315 320
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
325 330 335

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
340 345 350
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
355 360 365
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
370 375 380
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
385 390 395 400

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
405 410 415
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
420 425 430
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
435 440 445
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
450 455 460

<210> 884
<211> 462
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ICOSL v56 ECD - Atezolizumab LC

<400> 884

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
245 250 255
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
260 265 270
Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
275 280 285
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
290 295 300

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
305 310 315 320
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
325 330 335
Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
340 345 350
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
355 360 365

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
370 375 380
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
385 390 395 400
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
405 410 415
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
420 425 430

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
435 440 445
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
450 455 460

<210> 885
<211> 462
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v39 ECD - Atezolizumab LC

<400> 885

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

245 250 255

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

260 265 270

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

275 280 285

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

290 295 300

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

305 310 315 320

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

325 330 335

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

340 345 350

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

355 360 365

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

370 375 380

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

385 390 395 400

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

405 410 415

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

420 425 430

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

435 440 445

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

450 455 460

<210> 886

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab HC - ICOSL WT ECD

<400> 886

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
450 455 460
Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro

465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr

485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser

500 505 510

Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro

515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr

530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu

545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala

565 570 575

Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp

580 585 590

Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn

595 600 605

Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu

610 615 620

Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val

625 630 635 640

Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys

645 650 655

Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr

660 665 670

Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser

675 680 685

Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

690 695

<210> 887

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab HC - ICOSL v56 ECD

<400> 887

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val Leu Ser Cys Ala Cys Pro

465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr

485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser

500 505 510

Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro

515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr

530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu

545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val Thr Leu Arg Val Ala Ala

565 570 575

Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp

580 585 590

Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn

595 600 605

Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu

610 615 620

Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val

625 630 635 640

Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Arg

645 650 655

Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr

660 665 670

Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser

675 680 685

Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

690 695

<210> 888

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab HC - ICOSL v39 ECD

<400> 888

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu

450 455 460

Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro

465 470 475 480

Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr

485 490 495

Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser

500 505 510

Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro

515 520 525

Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr

530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu

545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala

565 570 575

Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp

580 585 590

Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn

595 600 605

Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu

610 615 620

Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val

625 630 635 640

Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys

645 650 655

Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr

660 665 670

Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser

675 680 685

Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

690 695

<210> 889

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab LC - ICOSL WT ECD

<400> 889

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
225 230 235 240
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
245 250 255
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
260 265 270
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
290 295 300
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
305 310 315 320
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
325 330 335
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
340 345 350

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
355 360 365
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
370 375 380
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
385 390 395 400
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
405 410 415

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
420 425 430
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
435 440 445
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
450 455 460

<210> 890

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab LC - ICOSL v56 ECD

<400> 890

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val

225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

260 265 270

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

305 310 315 320

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

325 330 335

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

340 345 350

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

355 360 365

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser

370 375 380

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

385 390 395 400

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

405 410 415

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

420 425 430

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

435 440 445

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

450 455 460

<210> 891

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab LC - ICOSL v39 ECD

<400> 891

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

225 230 235 240

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

260 265 270

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

275 280 285

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

290 295 300

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

305 310 315 320

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

325 330 335

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

340 345 350

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

355 360 365

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

370 375 380

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

385 390 395 400

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

405 410 415

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

420 425 430

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
435 440 445

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
450 455 460

<210> 892

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v5 IgV - Atezolizumab HC

<400> 892

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr
180 185 190
Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
245 250 255
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
260 265 270

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
275 280 285
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
290 295 300
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
305 310 315 320
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
325 330 335

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
340 345 350
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
355 360 365
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
370 375 380
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
385 390 395 400

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
405 410 415
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala

420 425 430

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

435 440 445

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

450 455 460

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

465 470 475 480

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

485 490 495

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

500 505 510

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

515 520 525

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

530 535 540

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

545 550 555 560

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

565 570 575

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

580

<210> 893

<211> 580

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab HC - ICOSL v5 IgV

<400> 893

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Gln Glu Lys Glu
450 455 460
Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro
465 470 475 480
Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr
485 490 495
Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser

500 505 510
Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro
515 520 525
Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr

530 535 540

Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val Leu Ser Pro Ser Leu

545 550 555 560

Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala

565 570 575

Asn Phe Ser Val

580

<210> 894

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v5 IgV - Atezolizumab LC

<400> 894

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

145 150 155 160

Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val

180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

210 215 220

Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

225 230 235 240

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

340 345

<210> 895

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Atezolizumab LC - ICOSL v5 IgV

<400> 895

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    210                 215                 220
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
225                 230                 235                 240
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
```

245 250 255

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
260 265 270
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
275 280 285
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
290 295 300
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
305 310 315 320

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
325 330 335
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
340 345

<210> 896
<211> 239
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> eGFP
<400> 896
Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu
1 5 10 15
Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly

20 25 30
Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile
35 40 45
Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr
50 55 60
Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys
65 70 75 80
Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu

85 90 95

Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu
100 105 110
Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly
115 120 125
Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr
130 135 140
Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn

145 150 155 160
Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser
165 170 175
Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly
180 185 190
Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu
195 200 205
Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe

210 215 220
Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235
<210> 897
<211> 68
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD8 hinge and transmembrane domain
<400> 897
Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
1 5 10 15
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala

20 25 30
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
35 40 45
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
50 55 60

Leu Val Ile Thr

65

<210> 898

<211> 431

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antiCD19 chimeric antigen receptor CAR-2

<400> 898

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser

130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

260 265 270

Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg

305 310 315 320

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln

325 330 335

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp

340 345 350

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro

355 360 365

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp

370 375 380

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg

385 390 395 400

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr

405 410 415

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

420 425 430

<210> 899

<211> 707

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antiCD19 chimeric antigen receptor CAR-2

<400> 899

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu

20 25 30

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr

50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr

115 120 125

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

130 135 140

Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro

145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro

165 170 175

Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu

180 185 190

Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala

195 200 205

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
210 215 220
Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
225 230 235 240
Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
245 250 255
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr

260 265 270
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile

325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
340 345 350
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
355 360 365
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
370 375 380
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

385 390 395 400
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
405 410 415
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
420 425 430
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
435 440 445
Leu Pro Pro Arg Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys

450 455 460

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Ser Arg Ser Glu Leu Ile Lys

465 470 475 480

Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met Glu Gly Thr Val Asp Asn His

485 490 495

His Phe Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Thr

500 505 510

Gln Thr Met Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala

515 520 525

Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Leu Tyr Gly Ser Lys Thr Phe Ile

530 535 540

Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu

545 550 555 560

Gly Phe Thr Trp Glu Arg Val Thr Thr Tyr Glu Asp Gly Gly Val Leu

565 570 575

Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly Cys Leu Ile Tyr Asn

580 585 590

Val Lys Ile Arg Gly Val Asn Phe Thr Ser Asn Gly Pro Val Met Gln

595 600 605

Lys Lys Thr Leu Gly Trp Glu Ala Phe Thr Glu Thr Leu Tyr Pro Ala

610 615 620

Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Asn Asp Met Ala Leu Lys Leu Val Gly

625 630 635 640

Gly Ser His Leu Ile Ala Asn Ile Lys Thr Thr Tyr Arg Ser Lys Lys

645 650 655

Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Val Tyr Tyr Val Asp Tyr Arg

660 665 670

Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asn Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln His

675 680 685

Glu Val Ala Val Ala Arg Tyr Cys Asp Leu Pro Ser Lys Leu Gly His

690 695 700

Lys Leu Asn

705

<210> 900

<211>

8708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-CD19 chimeric antigen receptor CAR-2

<400> 900

agcttaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 60

caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattggtgga agtaaggtgg 120

tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 180

gaattgccgc attgcagaga tattgtattt aagtgcctag ctcgatacaa taaacgggtc 240

tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300

taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360

ctctggtaac tagagatccc tcagacccct ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420

cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480

cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa 540

attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg 600

gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc caggggggaaa gaaaaaatat 660

aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720

ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780

acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840

caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gctttagaca agatagagga agagcaaaac 900

aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960

gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020

agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat 1080

aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcctcaat 1140

gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt 1200

gctgagggct attgaggcgc aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca 1260

gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat 1320

ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag 1380

taataaatct ctggaacaga tttggaatca cacgacctgg atggagtggg acagagaaat 1440

taacaattac acaagcttaa tacactcctt aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa 1500

gaatgaacaa gaattattgg aattagataa atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat 1560

aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt cataatgata gtaggaggct tggtaggttt 1620

aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt gaatagagtt aggcagggat attcaccatt 1680

atcgtttcag acccacctcc caaccccgag gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga 1740

agaaggtgga gagagagaca gagacagatc cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta 1800

tcggttaact tttaaaagaa aaggggggat tgggggtac agtgcagggg aaagaatagt 1860

agacataata gcaacagaca tacaaactaa agaattacaa aaacaaatta caaaaattca 1920

aaattttatc gatcacgaga ctagcctcga gaagcttgat atcgaattcc cacggggttg 1980

gacgcgtagg aacagagaaa caggagaata tgggccaaac aggatatctg tggtaagcag 2040

ttcctgcccc ggctcagggc caagaacagt tggaacagca gaatatgggc caaacaggat 2100

atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc cccagatgcg 2160

gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct 2220

gaaatgaccc tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgct tctgttcgcg 2280

cgcttctgct ccccgagctc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcgcct 2340

ggagacgcca tccacgctgt tttgacttcc atagaaggat cccctgcagg taatacgact 2400

cactataggg tccactgccg ccaccatggc tctgcctgtg acagctctgc tgctgcctct 2460

ggccctgctg ctccatgccg ccagacccgg atccgatatc cagatgaccc agaccaccag 2520

cagcctgagc gccagcctgg gcgatagagt gaccatcagc tgcagagcca gccaggacat 2580

cagcaagtac ctgaactggt atcagcagaa acccgacggc accgtgaagc tgctgatcta 2640

ccacaccagc agactgcaca gcggcgtgcc cagcagattt tctggcagcg gctccggcac 2700

cgactacagc ctgaccatct ccaacctgga acaggaagat atcgctacct acttctgtca 2760

gcaaggcaac accctgccct acaccttcgg cggaggcacc aagctggaaa tcaccggcag 2820

cacaagcggc agcggcaagc ctggatctgg cgagggaagc accaagggcg aagtgaaact 2880

gcaggaaagc ggccctggac tggtggcccc aagccagtct ctgagcgtga cctgtaccgt 2940

gtccggcgtg tccctgcctg actatggcgt gtcctggatc agacagccac ccagaaaggg 3000

cctggaatgg ctgggagtga tctggggcag cgagacaacc tactacaaca gcgccctgaa 3060

gtcccggctg accatcatca aggacaactc caagagccag gtgttcctga agatgaacag 3120

cctgcagacc gacgacaccg ccatctacta ctgcgccaag cactactact acggcggcag 3180

ctacgccatg gactactggg gccagggcac aagcgtgacc gtgtccagcg ctagcgccaa 3240

gcccaccacg acgccagcgc cgcgaccacc aacaccggcg cccaccatcg cgtcgcagcc 3300

cctgtccctg cgcccagagg cgagccggcc agcggcgggg ggcgcagtgc acacgagggg 3360
gctggacttc gccagtgata tctacatctg ggcgcccctg gccgggactt gtggggtcct 3420
tctcctgtca ctggttatca ccctttactg cagagtgaag ttcagcagga gcgcagacgc 3480
ccccgcgtac cagcagggcc agaaccagct ctataacgag ctcaatctag gacgaagaga 3540
ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg ccgggaccct gagatggggg gaaagccgag 3600
aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa tgaactgcag aaagataaga tggcggaggc 3660
ctacagtgag attgggatga aaggcgagcg ccggaggggc aaggggcacg atggccttta 3720

ccagggtctc agtacagcca ccaaggacac ctacgacgcc cttcacatgc aggccctgcc 3780
ccctcgcggc agtggcgagg gcagaggaag tctgctaaca tgcggtgacg tggaggagaa 3840
tccgggcccc tctagaagcg agctgattaa ggagaacatg cacatgaagc tgtacatgga 3900
gggcaccgtg gacaaccatc acttcaagtg cacatccgag ggcgaaggca agccctacga 3960
gggcacccag accatgagaa tcaaggtggt cgagggcggc cctctcccct tcgccttcga 4020
catcctggct actagcttcc tctacggcag caagaccttc atcaaccaca cccagggcat 4080
ccccgacttc ttcaagcagt ccttccctga gggcttcaca tgggagagag tcaccacata 4140

cgaagacggg ggcgtgctga ccgctaccca ggacaccagc ctccaggacg gctgcctcat 4200
ctacaacgtc aagatcagag gggtgaactt cacatccaac ggccctgtga tgcagaagaa 4260
aacactcggc tgggaggcct tcaccgagac gctgtacccc gctgacggcg gcctggaagg 4320
cagaaacgac atggccctga agctcgtggg cgggagccat ctgatcgcaa acatcaagac 4380
cacatataga tccaagaaac ccgctaagaa cctcaagatg cctggcgtct actatgtgga 4440
ctacagactg gaaagaatca aggaggccaa caacgagacc tacgtcgagc agcacgaggt 4500
ggcagtggcc agatactgcg acctccctag caaactgggg cacaagctta attgagtcga 4560

caatcaacct ctggattaca aaatttgtga aagattgact ggtattctta actatgttgc 4620
tccttttacg ctatgtggat acgctgcttt aatgcctttg tatcatgcta ttgcttcccg 4680
tatggctttc attttctcct ccttgtataa atcctggttg ctgtctcttt atgaggagtt 4740
gtggcccgtt gtcaggcaac gtggcgtggt gtgcactgtg tttgctgacg caacccccac 4800
tggttggggc attgccacca cctgtcagct cctttccggg actttcgctt tcccccctccc 4860
tattgccacg gcggaactca tcgccgcctg ccttgcccgc tgctggacag gggctcggct 4920
gttgggcact gacaattccg tggtgttgtc ggggaagctg acgtcctttc catggctgct 4980

cgcctgtgtt gccacctgga ttctgcgcgg gacgtccttc tgctacgtcc cttcggccct 5040

caatccagcg gaccttcctt cccgcggcct gctgccggct ctgcggcctc ttccgcgtct 5100

tcgccttcgc cctcagacga gtcggatctc cctttgggcc gcctccccgc ctggaattcg 5160

agctcggtac ctttaagacc aatgacttac aaggcagctg tagatcttag ccacttttta 5220

aaagaaaagg ggggactgga agggctaatt cactcccaac gaagacaaga tctgcttttt 5280

gcttgtactg ggtctctctg gttagaccag atctgagcct gggagctctc tggctaacta 5340

gggaacccac tgcttaagcc tcaataaagc ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc 5400

cgtctgttgt gtgactctgg taactagaga tccctcagac ccttttagtc agtgtggaaa 5460

atctctagca gtagtagttc atgtcatctt attattcagt atttataact tgcaaagaaa 5520

tgaatatcag agagtgagag gaacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc 5580

aatagcatca caaatttcac aaataaagca ttttttttcac tgcattctag ttgtggtttg 5640

tccaaactca tcaatgtatc ttatcatgtc tggctctagc tatcccgccc ctaactccgc 5700

ccagttccgc ccattctccg ccccatggct gactaatttt ttttatttat gcagaggccg 5760

aggccgcctc ggcctctgag ctattccaga agtagtgagg aggctttttt ggaggcctag 5820

gcttttgcgt cgagacgtac ccaattcgcc ctatagtgag tcgtattacg cgcgctcact 5880

ggccgtcgtt ttacaacgtc gtgactggga aaaccctggc gttacccaac ttaatcgcct 5940

tgcagcacat ccccctttcg ccagctggcg taatagcgaa gaggcccgca ccgatcgccc 6000

ttcccaacag ttgcgcagcc tgaatggcga atggcgcgac gcgccctgta gcggcgcatt 6060

aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct acacttgcca gcgccctagc 6120

gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg ttcgccggct ttccccgtca 6180

agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt gctttacggc acctcgaccc 6240

caaaaaactt gattagggtg atggttcacg tagtgggcca tcgccctgat agacggtttt 6300

tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga ctcttgttcc aaactggaac 6360

aacactcaac cctatctcgg tctattcttt tgatttataa gggattttgc cgatttcggc 6420

ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac gcgaatttta acaaaatatt 6480

aacgtttaca atttcccagg tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt 6540

ttatttttct aaatacattc aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg 6600

cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac atttccgtgt cgcccttatt 6660

ccctttttttg cggcattttg ccttcctgtt tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta 6720

aaagatgctg aagatcagtt gggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc 6780

ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cacttttaaa 6840

gttctgctat gtggcgcggt attatcccgt attgacgccg ggcaagagca actcggtcgc 6900

cgcatacact attctcagaa tgacttggtt gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt 6960

acggatggca tgacagtaag agaattatgc agtgctgcca taaccatgag tgataacact 7020

gcggccaact tacttctgac aacgatcgga ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgcac 7080

aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat cgttgggaac cggagctgaa tgaagccata 7140

ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct gtagcaatgg caacaacgtt gcgcaaacta 7200

ttaactggcg aactacttac tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg 7260

gataaagttg caggaccact tctgcgctcg gcccttccgg ctggctggtt tattgctgat 7320

aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt 7380

aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga 7440

aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa 7500

gtttactcat atatacttta gattgattta aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag 7560

gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac 7620

tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc 7680

gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat 7740

caagagctac caactctttt tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat 7800

actgtccttc tagtgtagcc gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct 7860

acatacctcg ctctgctaat cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt 7920

cttaccgggt tggactcaag acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg 7980

gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag cgaacgacct acaccgaact gagataccta 8040

cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg 8100

gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg 8160

tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc 8220

tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg 8280

gccttttgct ggccttttgc tcacatgttc tttcctgcgt tatcccctga ttctgtggat 8340

aaccgtatta ccgcctttga gtgagctgat accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc 8400

agcgagtcag tgagcgagga agcggaagag cgcccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg 8460

cgttggccga ttcattaatg cagctggcac gacaggtttc ccgactggaa agcgggcagt 8520

gagcgcaacg caattaatgt gagttagctc actcattagg caccccaggc tttacacttt 8580

atgcttccgg ctcgtatgtt gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac 8640

agctatgacc atgattacgc caagcgcgca attaaccctc actaaaggga acaaaagctg 8700

gagctgca 8708

<210> 901

<211> 428

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antiCD19 chimeric antigen receptor CAR-1

<400> 901

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Arg Val Lys Phe
305 310 315 320
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
325 330 335
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
340 345 350
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
355 360 365

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
370 375 380
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
385 390 395 400
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
405 410 415
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
420 425
<210> 902
<

211> 706

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antiCD19 chimeric antigen receptor CAR-1

<400> 902

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser
20 25 30
Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala
35 40 45

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp
50 55 60
Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125
Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
130 135 140
Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160
Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly
180 185 190
Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
195 200 205
Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser

210 215 220

Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys
260 265 270

Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
275 280 285

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
290 295 300

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
305 310 315 320

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
325 330 335

Val Ile Thr Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
340 345 350

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
355 360 365

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
370 375 380

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
405 410 415

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
420 425 430

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
435 440 445

Pro Pro Arg Gly Gly Arg Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr
450 455 460

Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Ser Arg Ser Glu Leu Ile
465 470 475 480
Lys Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met Glu Gly Thr Val Asp Asn
485 490 495

His His Phe Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly
500 505 510
Thr Gln Thr Met Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe
515 520 525
Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Leu Tyr Gly Ser Lys Thr Phe
530 535 540
Ile Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys Gln Ser Phe Pro
545 550 555 560

Glu Gly Phe Thr Trp Glu Arg Val Thr Thr Tyr Glu Asp Gly Gly Val
565 570 575
Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly Cys Leu Ile Tyr
580 585 590
Asn Val Lys Ile Arg Gly Val Asn Phe Thr Ser Asn Gly Pro Val Met
595 600 605
Gln Lys Lys Thr Leu Trp Glu Ala Phe Thr Glu Thr Leu Tyr Pro Ala
610 615 620

Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Asn Asp Met Ala Leu Lys Leu Val Gly
625 630 635 640
Gly Ser His Leu Ile Ala Asn Ile Lys Thr Thr Tyr Arg Ser Lys Lys
645 650 655
Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Val Tyr Tyr Val Asp Tyr Arg
660 665 670
Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asn Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln His
675 680 685

Glu Val Ala Ala Arg Tyr Cys Asp Leu Pro Ser Lys Leu Gly His Lys
690 695 700
Leu Asn

705

<210> 903

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Blue fluorescent protein

<400> 903

Ser Arg Ser Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met
1 5 10 15
Glu Gly Thr Val Asp Asn His His Phe Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu
20 25 30

Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr Met Arg Ile Lys Val Val Glu
35 40 45
Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Leu
50 55 60
Tyr Gly Ser Lys Thr Phe Ile Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe
65 70 75 80
Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Phe Thr Trp Glu Arg Val Thr Thr
85 90 95

Tyr Glu Asp Gly Gly Val Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln
100 105 110
Asp Gly Cys Leu Ile Tyr Asn Val Lys Ile Arg Gly Val Asn Phe Thr
115 120 125
Ser Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Leu Trp Glu Ala Phe Thr
130 135 140
Glu Thr Leu Tyr Pro Ala Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Asn Asp Met
145 150 155 160

Ala Leu Lys Leu Val Gly Gly Ser His Leu Ile Ala Asn Ile Lys Thr
165 170 175
Thr Tyr Arg Ser Lys Lys Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Val
180 185 190
Tyr Tyr Val Asp Tyr Arg Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asn Asn Glu

195 200 205

Thr Tyr Val Glu Gln His Glu Val Ala Ala Arg Tyr Cys Asp Leu Pro

210 215 220

Ser Lys Leu Gly His Lys Leu Asn

225 230

<210> 904

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PAS

<400> 904

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro

1 5 10 15

Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala

20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro

35 40 45

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala

50 55 60

Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala

65 70 75 80

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro

85 90 95

Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala

100 105 110

Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro

115 120 125

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala

130 135 140

Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala

145 150 155 160

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro

165 170 175

Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala
180 185 190
Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
195 200 205
Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala
210 215 220
Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala
225 230 235 240

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
245 250 255
Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala
260 265 270
Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala
290 295 300

Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala
305 310 315 320
Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
325 330 335
Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala
340 345 350
Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro
355 360 365

Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ser Pro Ala
370 375 380
Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ala
385 390 395 400
<210> 905
<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v228 ECD

<400> 905

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Phe Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Ala Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 906

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v228 IgV

<400> 906

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Phe Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu

100 105 110

<210> 907

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v228 IgV

<400> 907

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Phe Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 908

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v229 ECD

<400> 908

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Ser Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Ala Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235

<210> 909

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v229 IgV

<400> 909

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Ser Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu

100 105 110

<210> 910

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL v229 IgV

<400> 910

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Ser Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val

115 120

<210> 911

<211> 1530

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 1

<400> 911

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag gacagctcct tggaaaacgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcatgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtgtt gagccaatcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc 660

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720

gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctaggat ccggtggagg agggtcagag 840

cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc cccccttgtc cagcgcctga agctgagggt 900

gcgccctctg tcttcctttt ccccccctaag ccgaaagata ccctgatgat ctcccgcact 960

cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac 1020

tggtatgtag acggggtcga agttcataat gctaagacta agccacgaga agagcaatac 1080

aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg acggttctgc accaagattg gcttaatgga 1140

aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt 1200

tccaaagcga aaggccaacc tagggaaccg caagtttaca ctttgccccc gtcaagagac 1260

gaacttacca agaatcaagt ttccctgacg tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat 1320

atagcagttg agtgggaatc taacggccag cccgaaaata attataagac tactccgccc 1380

gtgctggaca gtgatggttc atttttcctg tattcaaaac tcactgtgga caaatctaga 1440

tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca gttatgcacg aggcattgca caatcactat 1500

acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1530

<210> 912

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 1

<400> 912

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140

Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175

Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn

225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
260 265 270
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
485 490

<210> 913

<211> 1923

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 2

<400> 913

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag gacagctcct tggaaaacgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcatgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtgtt gagccaatcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc 660

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720

gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctaggtg gaggaggtag cgggggagga 840

ggcagcggtg gtggcgggtc attgtgggtt tcacagcctc cagaaatacg gaccctcgag 900

ggttcctctg cttttctgcc ctgtagcttt aatgcttctc agggacgcgt ggctattggc 960

tccgttacgt ggtttcggga cgaggtggtc cctgggaagg aggtacggaa tggaacacct 1020

gagtttcggg gccgcctcgt tccgctcgct ccaagccgct tccttcacga ccaccaagcg 1080

gaacttcata taagggacgt gaggggggcat gacgcgggta tatatgtctg ccgcgtcgag 1140

gtgctgggtc ttggggtggg tacgggcaat ggcacccgat tggtcgttga gaaagaacac 1200

cctcagctgg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 1260

tgcccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttcct tttccccccct 1320

aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 1380

gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagttcat 1440

aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 1500

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 1560

aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 1620

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 1680

acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 1740

cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 1800

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 1860

tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctccg 1920

ggg 1923

<210> 914

<211> 622

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 2

<400> 914

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140
Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160
Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175
Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205
Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220
Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser
260 265 270
Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro
275 280 285
Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr
290 295 300
Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr
305 310 315 320

Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu
325 330 335
His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp
340 345 350
Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly
355 360 365

Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
385 390 395 400
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
405 410 415
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
420 425 430
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
435 440 445

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
450 455 460
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
465 470 475 480
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
485 490 495
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
500 505 510

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
515 520 525
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
530 535 540
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
545 550 555 560
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
565 570 575

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
580 585 590
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
595 600 605
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

610 615 620

<210> 915

<211> 1530

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 3

<400> 915

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag cacagctcct tggaaaacgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcatgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtgtt gagccgatcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc 660

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720

gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctaggat ccggtggagg agggtcagag 840

cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc ccccccttgtc cagcgcctga agctgagggt 900

gcgccctctg tcttcctttt ccccccctaag ccgaaagata ccctgatgat ctcccgcact 960

cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac 1020

tggtatgtag acggggtcga agttcataat gctaagacta agccacgaga agagcaatac 1080

aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg acggttctgc accaagattg gcttaatgga 1140

aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt 1200

tccaaagcga aaggccaacc tagggaaccg caagtttaca ctttgccccc gtcaagagac 1260

gaacttacca agaatcaagt ttccctgacg tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat 1320

atagcagttg agtgggaatc taacggccag cccgaaaata attataagac tactccgccc 1380

gtgctggaca gtgatggttc atttttcctg tattcaaaac tcactgtgga caaatctaga 1440

tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca gttatgcacg aggcattgca caatcactat 1500

acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1530

<210> 916

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 3

<400> 916

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140

Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175

Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

485 490

<210> 917

<211> 1923

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 4

<400> 917

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag cacagctcct tggaaaacgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcatgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtgtt gagccgatcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc 660

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720

gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctaggtg gaggaggtag cgggggagga 840

ggcagcggtg gtggcgggtc attgtgggtt tcacagcctc cagaaatacg gaccctcgag 900

ggttcctctg cttttctgcc ctgtagcttt aatgcttctc agggacgcgt ggctattggc 960

tccgttacgt ggtttcggga cgaggtggtc cctgggaagg aggtacggaa tggaacacct 1020

gagtttcggg gccgcctcgt tccgctcgct ccaagccgct tccttcacga ccaccaagcg 1080

gaacttcata taagggacgt gaggggggcat gacgcgggta tatatgtctg ccgcgtcgag 1140

gtgctgggtc ttggggtggg tacgggcaat ggcacccgat tggtcgttga gaaagaacac 1200

cctcagctgg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 1260

tgccccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttcct tttccccccct 1320

aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 1380

gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagttcat 1440

aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 1500

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 1560

aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 1620

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 1680

acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 1740

cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 1800

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 1860

tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctccgg 1920

ggg 1923

<210> 918

<211> 622

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 4

<400> 918

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140
Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175
Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190
Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205
Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser
260 265 270
Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro
275 280 285

Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr
290 295 300
Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr
305 310 315 320
Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu
325 330 335

His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp
340 345 350

Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly
355 360 365

Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
385 390 395 400

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
405 410 415

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
420 425 430

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
435 440 445

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
450 455 460

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
465 470 475 480

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
485 490 495

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
500 505 510

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
515 520 525

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
530 535 540

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
545 550 555 560

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
565 570 575

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

580 585 590

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

595 600 605

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

610 615 620

<210> 919

<211> 1530

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 5

<400> 919

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aagaccgtgg tgacctacca catcccacag cacagctcct tggaatacgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcatgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtgtt gagccgatcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc 660

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720

gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctaggat ccggtggagg agggtcagag 840

cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc ccccccttgtc cagcgcctga agctgagggt 900

gcgccctctg tcttcctttt ccccccctaag ccgaaagata ccctgatgat ctcccgcact 960

cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac 1020

tggtatgtag acggggtcga agttcataat gctaagacta agccacgaga agagcaatac 1080

aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg acggttctgc accaagattg gcttaatgga 1140

aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt 1200

tccaaagcga aaggccaacc tagggaaccg caagtttaca ctttgccccc gtcaagagac 1260

gaacttacca agaatcaagt ttccctgacg tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat 1320

atagcagttg agtgggaatc taacggccag cccgaaaata attataagac tactccgccc 1380

gtgctggaca gtgatggttc atttttcctg tattcaaaac tcactgtgga caaatctaga 1440

tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca gttatgcacg aggcattgca caatcactat 1500

acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1530

<210> 920

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 5

<400> 920

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro

130 135 140

Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe

145 150 155 160

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg

165 170 175

Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe

180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His

195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile

210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn

225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe

275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

485 490

<210> 921

<211> 1923

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 6

<400> 921

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aagaccgtgg tgacctacca catcccacag cacagctcct tggaatacgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcatgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtgtt gagccgatcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc 660

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720

gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctaggtg gaggaggtag cgggggagga 840

ggcagcggtg gtggcgggtc attgtgggtt tcacagcctc cagaaatacg gaccctcgag 900

ggttcctctg cttttctgcc ctgtagcttt aatgcttctc agggacgcgt ggctattggc 960

tccgttacgt ggtttcggga cgaggtggtc cctgggaagg aggtacggaa tggaacacct 1020

gagtttcggg gccgcctcgt tccgctcgct ccaagccgct tccttcacga ccaccaagcg 1080

gaacttcata taagggacgt gaggggcat gacgcgggta tatatgtctg ccgcgtcgag 1140

gtgctgggtc ttggggtggg tacgggcaat ggcacccgat tggtcgttga gaaagaacac 1200

cctcagctgg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 1260

tgccccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttcct tttcccccct 1320

aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 1380

gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagttcat 1440

aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 1500

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 1560

aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 1620

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 1680

acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 1740

cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 1800

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 1860

tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctccg 1920

ggg 1923

<210> 922

<211> 622

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 6

<400> 922

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140
Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160
Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175
Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190

Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205
Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220
Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser
260 265 270
Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro
275 280 285
Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr
290 295 300

Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr
305 310 315 320

Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu
325 330 335
His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp
340 345 350
Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly
355 360 365
Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
385 390 395 400
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
405 410 415
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
420 425 430
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
435 440 445

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
450 455 460
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
465 470 475 480
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
485 490 495
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
500 505 510

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
515 520 525
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
530 535 540
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

545 550 555 560

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

565 570 575

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

580 585 590

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

595 600 605

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

610 615 620

<210> 923

<211> 1530

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 7

<400> 923

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag ctgagctcct tggaacatgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcatgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtgtt gagccggtcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc 660

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720

gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctaggat ccggtggagg agggtcagag 840

cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc ccccccttgtc cagcgcctga agctgagggt 900

gcgccctctg tcttcctttt ccccccctaag ccgaaagata ccctgatgat ctcccgcact 960

cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac 1020

tggtatgtag acggggtcga agttcataat gctaagacta agccacgaga agagcaatac 1080

aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg acggttctgc accaagattg gcttaatgga 1140

aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt 1200

tccaaagcga aaggccaacc tagggaaccg caagtttaca ctttgccccc gtcaagagac 1260

gaacttacca agaatcaagt ttccctgacg tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat 1320

atagcagttg agtgggaatc taacggccag cccgaaaata attataagac tactccgccc 1380

gtgctggaca gtgatggttc atttttcctg tattcaaaac tcactgtgga caaatctaga 1440

tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca gttatgcacg aggcattgca caatcactat 1500

acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1530

<210> 924

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 7

<400> 924

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140

Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160
Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175
Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190
Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205

Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220
Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
485 490

<210> 925

<211> 1923

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 8

<400> 925

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt cagcgctgat 60

actcaggaga aggaagtcag agcgatggta ggcagcgacg tggagctcag ctgcgcttgc 120

cctgaaggaa gccgttttga tttaaatgat gtttacgtat attggcaaac cagtgagtcg 180

aaaaccgtgg tgacctacca catcccacag ctgagctcct tggaacatgt ggacagccgc 240

taccggaacc gagccctgat gtcaccggcc ggcatgctgc ggggcgactt ctccctgcgc 300

ttgttcaacg tcacccccca ggacgagcag aagtttcact gcctggtgtt gagccggtcc 360

ctgggattcc aggaggtttt gagcgttgag gttacactgc atgtggcagc aaacttcagc 420

gtgggaggtg gtggatcagg cggtggaggt tccggaggag gtggatctct ctgggtgtcc 480

cagccccctg agattcgtac cctggaagga tcctctgcct tcctgccctg ctccttcaat 540

gccagccaag ggagagtggc cattggctcc gtcacgtggt tccgagatga ggtggttcca 600

gggaaggagg tgaggaatgg aaccccagag ttcaggggcc gcctggtccc acttgctccc 660

tcccgtttcc tccatgacca ccaggctgag ctgcacatcc gggacgtgcg aggccatgac 720

gccggtatct acgtgtgcag agtggaggtg ctgggccttg gtgtcgggac agggaatggg 780

actcggctgg tggtggagaa agaacatcct cagctaggtg gaggaggtag cgggggagga 840

ggcagcggtg gtggcgggtc attgtgggtt tcacagcctc cagaaatacg gaccctcgag 900

ggttcctctg cttttctgcc ctgtagcttt aatgcttctc agggacgcgt ggctattggc 960

tccgttacgt ggtttcggga cgaggtggtc cctgggaagg aggtacggaa tggaacacct 1020

gagtttcggg gccgcctcgt tccgctcgct ccaagccgct tccttcacga ccaccaagcg 1080

gaacttcata taagggacgt gaggggggcat gacgcgggta tatatgtctg ccgcgtcgag 1140

gtgctgggtc ttggggtggg tacgggcaat ggcacccgat tggtcgttga gaaagaacac 1200

cctcagctgg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 1260

tgccccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttcct tttcccccct 1320

aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 1380

gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagttcat 1440

aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 1500

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 1560

aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 1620

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 1680

acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 1740

cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 1800

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 1860

tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctccgg 1920

ggg 1923

<210> 926

<211> 622

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ICOSL/NKp30 Stack 8

<400> 926

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Leu Ser Ser Leu Glu His Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140
Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160

Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175
Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190
Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205
Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220

Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser
260 265 270

Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro
275 280 285

Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr
290 295 300
Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr
305 310 315 320
Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu
325 330 335
His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp
340 345 350

Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly
355 360 365
Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu
370 375 380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
385 390 395 400
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
405 410 415

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
420 425 430
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
435 440 445
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
450 455 460
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
465 470 475 480

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
485 490 495
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
500 505 510
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

515 520 525

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

530 535 540

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

545 550 555 560

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

565 570 575

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

580 585 590

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

595 600 605

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

610 615 620

<210> 927

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc with C220S/E356D/M358L/K447del

<400> 927

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 928

<211> 363

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variant ICOSL IgV-Fc

<400> 928

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
130 135 140

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
145 150 155 160

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
180 185 190

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
195 200 205

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
210 215 220

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
225 230 235 240

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
245 250 255

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
260 265 270

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
275 280 285

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
290 295 300

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
305 310 315 320
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
325 330 335
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
340 345 350
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
355 360

<210> 929

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 WT IgV-like

<400> 929

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser

50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu
115

<210> 930

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v2 IgV-like

<400> 930

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu
115

<210> 931

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v3 IgV-like

<400> 931

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Ser

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu

115

<210> 932

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v4 IgV-like

<400> 932

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile

20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val

35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Pro

50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val

65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly

85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu

100 105 110

His Pro Gln Leu

115

<210> 933

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NKp30 v5 IgV-like

<400> 933

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30

Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45

Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80

Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110

His Pro Gln Leu
115