

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3558369

a nome di:

Cephalon LLC

"Anticorpi che si legano specificamente a IL-15 umana e loro usi"

DESCRIZIONE

RIFERIMENTO A UN ELENCO DI SEQUENZE

Questa domanda include un Elenco delle sequenze intitolato 2873.273PC01_SequenceListing_ST25.text, generato il 18 dicembre 2017, con una dimensione di 215.523 byte.

CAMPO

La divulgazione riguarda generalmente il campo della produzione di anticorpi ricombinanti. Più particolarmente, la divulgazione riguarda anticorpi ricombinanti che si legano specificamente a IL-15 umana, non complessata o in un complesso con il recettore-alfa di IL-15.

STATO DELL'ARTE

Vari riferimenti, inclusi brevetti, domande di brevetto pubblicate, articoli tecnici, numeri di accessione di sequenza e altri riferimenti sono citati in tutta la specifica.

La citochina interleuchina 15 (IL-15) è un membro della superfamiglia di IL-2, la quale è secreta da un gran numero di tipi di cellule e tessuti, inclusi monociti, macrofagi, cellule dendritiche (DC), cheratinociti, fibroblasti e cellule nervose. IL-15 si lega a, e segnala attraverso, un complesso composto dalla catena beta del recettore di IL-2 (CD122) e dalla catena gamma comune (gamma-C, CD132). *In vitro*, IL-15 condivide svariate attività biologiche con IL-2. *In vivo*, la specificità per IL-15 rispetto a IL-2 è fornita da un peculiare recettore di catena- α (IL-15R α) privato che completa il complesso recettore di alta affinità eterotrimerico IL-15R α /IL-2R $\beta\gamma$.

IL-15 è stata isolata da tessuti sinoviali di pazienti con artrite reumatoide ed è stato riportato che induca citochine e chemochine infiammatorie, quali fattore di necrosi tumorale- α , IL-1 β (Waldman TA (2004) Arthritis Res. Ther. 6:174-177). Il blocco dell'attività di IL-15 in un modello murino di xenotrapianto di psoriasi umana è risultato in una risoluzione della psoriasi (Villadsen LS et al. (2003) J. Clin. Invest. 112:1571-80). Sono stati riportati livelli aumentati di complesso di IL-15 in pazienti con leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T, linfoma a cellule T $\gamma\Delta/\Delta$ (Chen J et al. (2012) Blood. 119:137-143).

Usando topi privi di IL-15, i ricercatori hanno anche mostrato che inibire la via di segnalazione di IL-15 può fornire un beneficio profilattico o terapeutico in svariate condizioni immunomediate, quali encefalomielite

autoimmune sperimentale (EAE; un modello di sclerosi multipla), colite, malattia infiammatoria intestinale, psoriasi e artrite.

In modelli murini, la sovraespressione di IL-15 in cellule epiteliali intestinali innesca un'enteropatia simile alla celiachia. Nell'uomo, la sovraregolazione dell'espressione di IL-15 è un segno distintivo di celiachia. IL-15 è sovraespressa sia nella lamina propria sia nell'epitelio intestinale di pazienti con celiachia attiva non trattata rispetto a controlli sani e pazienti celiaci trattati con dieta senza glutine e i livelli di IL-15 nell'intestino correlano al grado di danno mucosale (Abadie V et al. (2014) *Immunol. Rev.* 260:221-234).

DISC0280 è un potente anticorpo anti-IL-15 con meccanismi di azione opposti *in vitro* e *in vivo*. (Finch DK et al. (2011) *Br. J. Pharmacol.* 162:480-490). Sfavorevolmente, è stato trovato che DISC0280 si legava al sito di legame del recettore α di IL-15 su IL-15 che consentiva la trans-presentazione di IL-15 da parte di DISC0280 *in vivo*, simile alla trans-presentazione da parte del recettore α di IL-15 solubile. Pertanto, DISC0280 agisce come un agonista di IL-15 *in vivo*.

Due anticorpi anti-IL-15 sono stati descritti come in grado di neutralizzare l'attività di IL-15 senza competere con il legame di IL-15 a IL-15R α . Un anticorpo monoclonale interamente umano anti-IL-15, AMG 714 (Amgen), ha mostrato miglioramenti nell'attività della malattia in una sperimentazione di aumento della dose di fase I-II in pazienti con artrite reumatoide attiva (Baslund B et al. (2005) *Arthritis Rheum.* 52:2686-2692). È stato anche descritto che un anticorpo umanizzato chiamato huB-E29 blocca l'attività di IL-15 *in vitro* e *in vivo* in un modello murino senza competere con il legame di IL-15 a IL-15R α (WO 16/001275).

Le sperimentazioni cliniche che esaminano nuove terapie per il trattamento della celiachia hanno come endpoint:

a) Attenuazione della lesione della mucosa dell'intestino tenue indotta da glutine misurata mediante il rapporto V/C. La V/C è la misura morfometrica della lunghezza dei villi dell'intestino tenue rispetto alla profondità delle cripte prelevate da un campione di biopsia intestinale. (b) Attenuazione dell'infiammazione della mucosa dell'intestino tenue indotta da glutine misurata mediante l'enumerazione di linfociti intraepiteliali (IEL) in sezioni istologiche. (c) Attenuazione di anticorpi indotti da glutine nel siero, quali anticorpi anti-gliadina e autoanticorpi contro la transglutaminasi. Attualmente nessun agente terapeutico si è mostrato efficace nel trattare la celiachia,

misurato mediante gli endpoint sopra menzionati. Questa divulgazione presenta anticorpi che attenuano una lesione di mucosa di intestino tenue indotta da glutine (rapporto V/C migliorato), attenuano un'inflammazione di mucosa di intestino tenue indotta da glutine (conte di IEL ridotte) e attenuano gli anticorpi indotti da glutine nel siero (anticorpi anti-gliadina ridotti), misurato in un modello di celiachia di macaco rhesus. Gli anticorpi di questa divulgazione rappresentano un nuovo trattamento per pazienti con celiachia e altre malattie infiammatorie nelle quali è coinvolta IL-15.

SOMMARIO

In un primo aspetto, la divulgazione presenta anticorpi comprendenti una catena pesante variabile e una catena leggera variabile, i quali anticorpi che si legano specificamente a un epitopo comprendente il residuo di Gln 108 di IL-15 umana (ad esempio, in cui IL-15 è complessato con IL-15R α). In alcune forme di realizzazione, IL-15 umana comprende la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 511. In alcune forme di realizzazione, l'epitopo può inoltre comprendere i residui Ser 7 e Asn 112 di IL-15 umana (ad esempio, in cui IL-15 è complessata con IL-15R α). In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo ha preferibilmente un'affinità per l'epitopo comprendente una KD inferiore a circa $1,8 \times 10^{-9}$ M, determinato mediante risonanza plasmonica di superficie. In alcune forme di realizzazione, la KD può essere inferiore a circa $1,0 \times 10^{-9}$ M. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo ha preferibilmente un'affinità per l'epitopo comprendente una KD inferiore a circa 2×10^{-10} M, determinato mediante risonanza plasmonica di superficie. In alcune forme di realizzazione, la KD può essere da circa $1,6 \times 10^{-10}$ M a circa $1,8 \times 10^{-10}$ M, determinato mediante risonanza plasmonica di superficie. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono inibire la proliferazione di cellule natural killer (NK), ad esempio cellule NK-92, a una IC₅₀ inferiore a circa 900 pM in un saggio di proliferazione di cellule NK, incluso da circa 0,1 pM a circa 900 pM. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono inibire la proliferazione di cellule NK a una IC₅₀ da circa 1 pM a circa 60 pM in un saggio di proliferazione di cellule NK. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono inibire la proliferazione di cellule NK a una IC₅₀ da circa 5 pM a circa 35 pM in un saggio di proliferazione di cellule NK. Gli anticorpi possono inibire la proliferazione di cellule NK a una IC₅₀ da circa 5 pM a circa 25 pM in un saggio di proliferazione di cellule NK. Gli anticorpi possono essere in

grado di neutralizzare IL-15. Gli anticorpi possono essere in grado di diminuire le cellule NK circolanti.

In un altro aspetto, la divulgazione presenta anticorpi che si legano specificamente a IL-15 umana e che comprendono una HCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una HCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 17, una HCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 25, una LCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28, e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 29. La IL-15 umana può essere complessata con il recettore alfa di IL-15. Gli anticorpi sono antagonisti di IL-15. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17, 20, 25, 28, e 29, rispettivamente) possono comprendere una HCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 25, 28, e 29, rispettivamente) possono comprendere una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27 e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo può comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8 e/o può comprendere una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 9. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 25, 28, e 29, rispettivamente) possono comprendere una FR3 di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO:13. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 25, 28, e

29, rispettivamente) possono comprendere una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 26 e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 25 o 26, 28, e 29 o 31, rispettivamente) possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 455 e/o può comprendere una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 456. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 25, 28, e 29, rispettivamente) possono comprendere una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27 e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 30. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 27, 28, e 30, rispettivamente) possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 457 e/o può comprendere una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 458. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 25, 28, e 29, rispettivamente) possono comprendere una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27, e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 29, in cui Xaa5 di SEQ ID NO: 29 è Phe (ad esempio, SEQ ID NO: 519). In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 27, 28, e 519, rispettivamente) possono comprendere una regione

variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 459 e/o può comprendere una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 460. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 25, 28, e 29, rispettivamente, e facoltativamente una HFR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:12 o 13) possono comprendere una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 26 e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 30. In alcune forme di realizzazione (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 26, 28, e 30, rispettivamente), gli anticorpi possono comprendere una HCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18, e una FR3 di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 13. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 26, 28, e 30, rispettivamente, e facoltativamente una HFR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:12 o 13) possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17 o 18, 20, 26, 28, e 30, rispettivamente, e facoltativamente una HFR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:12 o 13 o anticorpi comprendenti una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4) possono comprendere una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5 e/o può comprendere una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 6. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3,

LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 17, 20, 25, 28, e 29, rispettivamente, e facoltativamente una HFR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:12) possono comprendere una HCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 19, una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27, una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31, e una FR3 di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 14. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, anticorpi comprendenti HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, e LCDR3 comprendenti le sequenze di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, 19, 20, 27, 28, e 31, e una HFR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:14) possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 7 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8 e/o può comprendere una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 9. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

In un altro aspetto, la divulgazione presenta anticorpi che si legano specificamente a IL-15 umana (ad esempio, IL-15 complessata con IL-15R α) e che comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 2. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo può comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo può comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo può comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 455. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo può comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 457. In

alcune forme di realizzazione, l'anticorpo può comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 459. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

In un altro aspetto, la divulgazione presenta anticorpi che si legano specificamente a IL-15 umana (ad esempio, IL-15 complessata con IL-15R α) e che comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:8; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:503; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:505; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:507; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:509; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:510; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:455; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:503; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:457; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di

amminoacidi di SEQ ID NO:505; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:506; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:507; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:5; una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:509; o una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:510. Sono inoltre forniti polinucleotidi codificanti tali anticorpi.

La sequenza consenso per la VH di anticorpo è SEQ ID NO: 1, e racchiude la sequenza di VH di SEQ ID NO: 4 e SEQ ID NO: 454. La sequenza consenso per la VL di anticorpo è SEQ ID NO: 2, e racchiude la sequenza di VL di SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457 e SEQ ID NO: 459. La sequenza consenso per la catena L di anticorpo è SEQ ID NO: 3, e racchiude la sequenza di catena L di SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458 e SEQ ID NO: 460. La sequenza consenso per la FR3 di VH di anticorpo è SEQ ID NO: 12, e racchiude la sequenza di FR3 di VH di SEQ ID NO: 13 e SEQ ID NO: 14. La sequenza consenso per la CDR1 di VH di anticorpo è SEQ ID NO: 17, e racchiude la sequenza di VH di SEQ ID NO: 18 e SEQ ID NO: 19. La sequenza consenso per la CDR1 di VL di anticorpo è SEQ ID NO: 25, e racchiude la sequenza di VH di SEQ ID NO: 26 e SEQ ID NO: 27. La sequenza consenso per la CDR3 di VL di anticorpo è SEQ ID NO: 29, e racchiude la sequenza di VH di SEQ ID NO: 30 e SEQ ID NO: 31 e SEQ ID NO:519.

Qualsiasi degli anticorpi che si legano a IL-15 (ad esempio, IL-15 umana complessata con IL-15R α), come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, può comprendere un dominio costante di IgG. In alcune forme di realizzazione, il dominio costante di IgG può comprendere un dominio costante di IgG1. In alcune forme di realizzazione, il dominio costante di IgG1 può comprendere SEQ

ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 o SEQ ID NO: 39. In alcune forme di realizzazione, il dominio costante di IgG può comprendere un dominio costante di IgG2. In alcune forme di realizzazione, il dominio costante di IgG2 può comprendere SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 o SEQ ID NO: 43. In alcune forme di realizzazione, il dominio costante di IgG può comprendere un dominio costante di IgG4. In alcune forme di realizzazione, il dominio costante di IgG4 può comprendere SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50 o SEQ ID NO: 51.

Qualsiasi degli anticorpi che si legano a IL-15 (ad esempio, IL-15 umana complessata con IL-15R α), come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, può essere formulato come una composizione con un trasportatore o un eccipiente. Il trasportatore può comprendere un trasportatore farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di realizzazione, un metodo di trattamento di celiachia comprende somministrare un anticorpo che si lega a IL-15 (ad esempio, IL-15 umana complessata con IL-15R α) a un soggetto che ne necessita. Una somministrazione dell'anticorpo anti-IL-15 può riparare la mucosa dell'intestino tenue nel soggetto. Una somministrazione dell'anticorpo anti-IL-15 può aumentare il rapporto medio altezza dei villi/profondità delle cripte (V/C) nel soggetto. Una somministrazione dell'anticorpo anti-IL-15 può aumentare l'altezza di villi di intestino tenue nel soggetto. Una somministrazione dell'anticorpo anti-IL-15 può diminuire gli anticorpi anti-gliadina nel soggetto. Una somministrazione dell'anticorpo anti-IL-15 può riparare una lesione di mucosa di intestino tenue indotta da glutine in un soggetto.

Qualsiasi degli anticorpi che si legano a IL-15 (ad esempio, IL-15 umana complessata con IL-15R α), come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, può essere somministrato come parte di un regime di trattamento a un soggetto che ne necessita. Perciò, in un altro aspetto, la divulgazione presenta metodi per trattare un soggetto che ne necessita con un anticorpo anti-IL-15. Il soggetto è preferibilmente un essere umano. Gli anticorpi possono essere somministrati come parte di un regime di trattamento per trattare qualsiasi malattia o condizione autoimmune o infiammatoria dove IL-15 è alterata, in

particolare dove IL-15 è sovraregolata.

In alcune forme di realizzazione dettagliate, il metodo può essere per il trattamento di celiachia e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, un metodo per riparare la mucosa di un intestino tenue in un soggetto avente sensibilità al glutine, allergia al glutine o celiachia comprende somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, un metodo per aumentare il rapporto medio altezza dei villi/ profondità delle cripte (V/C) in un soggetto avente sensibilità al glutine, allergia al glutine o celiachia comprende somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, un metodo per aumentare l'altezza di villi di intestino tenue in un soggetto avente sensibilità al glutine, allergia al glutine o celiachia comprende somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, un metodo per diminuire anticorpi anti-gliadina in un soggetto che ne necessita comprende somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, un

metodo per riparare una lesione di mucosa di intestino tenue indotta da glutine comprende somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha sensibilità al glutine, un'allergia al glutine o celiachia. In alcune forme di realizzazione, il metodo può essere per il trattamento di celiachia refrattaria e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il metodo può essere per il trattamento di artrite reumatoide e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il metodo può essere per il trattamento di psoriasi e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il metodo può essere per il trattamento di malattia infiammatoria intestinale e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il metodo può essere per il trattamento di diabete di tipo 1 e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-

15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il metodo può essere per il trattamento di alopecia areata e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il metodo può essere per il trattamento di leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con il recettore alfa di IL-15), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il metodo può essere per il trattamento o l'inibizione di sintomi di esposizione a glutine, ad esempio esposizione a glutine in un paziente che ha una sensibilità o un'allergia al glutine, e comprendere somministrare al soggetto qualsiasi anticorpo come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, che si lega a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), il quale anticorpo può essere in una composizione, la quale può includere un trasportatore o un eccipiente farmaceuticamente accettabile. L'uno o più sintomi di esposizione a glutine possono includere uno o più tra dolore muscolare, dolore corporeo, dolore alle articolazioni, affaticamento, gonfiore, gas, nausea, crampi, stitichezza, diarrea, eruzione cutanea, cefalea, emicrania, cefalea, depressione, ansia, nebbia cognitiva e/o irritabilità. *Si veda*, Biesiekierski JR (2015) United European Gastroenterol. J. 3:160-165.

Qualsiasi degli anticorpi che si legano a IL-15 (ad esempio, IL-15 umana complessata con IL-15R α), come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, può essere usato nella produzione di un medicinale. Qualsiasi di tali anticorpi può essere usato per trattare qualsiasi malattia o condizione autoimmune o infiammatoria nella quale IL-15 è alterata. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono essere usati per trattare una celiachia o nella produzione di un medicinale per trattare una

celiachia. Gli anticorpi possono essere usati per trattare una celiachia refrattaria o nella produzione di un medicinale per trattare una celiachia refrattaria. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono essere usati per trattare un'artrite reumatoide o nella produzione di un medicinale per trattare un'artrite reumatoide. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono essere usati per trattare una psoriasi o nella produzione di un medicinale per trattare una psoriasi. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono essere usati per trattare una malattia infiammatoria intestinale o nella produzione di un medicinale per trattare una malattia infiammatoria intestinale. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono essere usati per trattare un diabete di tipo 1 o nella produzione di un medicinale per trattare un diabete di tipo 1. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono essere usati per trattare una alopecia areata o nella produzione di un medicinale per trattare una alopecia areata. In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi possono essere usati per trattare una leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T o nella produzione di un medicinale per trattare una leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T.

Qualsiasi degli anticorpi che si legano a IL-15 (ad esempio, IL-15 umana complessata con IL-15R α), come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, può essere usato in un metodo *in vitro* per rilevare IL-15 (facoltativamente complessata con IL-15R α) in un campione di tessuto isolato da un soggetto, il metodo comprendendo mettere a contatto l'anticorpo con un campione di tessuto isolato da un soggetto per formare un complesso anticorpo-IL-15 (facoltativamente inoltre complessato con il recettore alfa di IL-15) e rilevare il complesso nel campione di tessuto. Qualsiasi degli anticorpi che si legano a IL-15, come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, può essere usato in un metodo *in vitro* per rilevare il complesso di IL-15 con il recettore-alfa di IL-15 in un campione di tessuto isolato da un soggetto, comprendente mettere a contatto l'anticorpo con un campione di tessuto isolato da un soggetto per formare un complesso anticorpo-antigene dell'anticorpo con complesso di IL-15-recettore α di IL-15 e rilevare il complesso anticorpo-antigene nel campione di tessuto.

In un altro aspetto, la divulgazione presenta inoltre cellule trasformate che esprimono qualsiasi degli anticorpi che si legano a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α), come descritto o esemplificato nella

presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti. In alcune forme di realizzazione, la cellula trasformata può essere una cellula di mammifero. In alcune forme di realizzazione, la cellula di mammifero può essere una cellula ovarica di criceto cinese.

In un altro aspetto, la divulgazione presenta inoltre polinucleotidi che codificano qualsiasi degli anticorpi che si legano a IL-15 (ad esempio, IL-15 umana complessata con IL-15R α), come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti. In alcune forme di realizzazione, un polinucleotide codificante una regione variabile di catena pesante di anticorpo comprende la sequenza di acido nucleico di SEQ ID NO: 517. In alcune forme di realizzazione, un polinucleotide codificante una regione variabile di catena leggera di anticorpo comprende la sequenza di acido nucleico di SEQ ID NO: 518. Sono forniti anche vettori comprendenti questi polinucleotidi. Sono fornite anche cellule comprendenti questi polinucleotidi o vettori. Sono fornite anche cellule comprendenti un polinucleotide comprendente un acido nucleico che codifica la catena pesante variabile di un anticorpo che si lega a IL-15(ad esempio, IL-15 umana complessata con IL-15R α), come descritto o esemplificato nella presente, inclusi quelli di qualsiasi dei paragrafi precedenti, e un acido nucleico che codifica la catena leggera variabile dell'anticorpo. L'acido nucleico che codifica la catena pesante variabile e l'acido nucleico che codifica la catena leggera variabile possono essere sullo stesso vettore o su vettori differenti.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La Figura 1 mostra il legame di anticorpi anti-IL-15 al complesso di IL-15 umana con il recettore alfa di IL-15 o IL-15R α non complessato. Il legame di surnatanti di ibridoma rappresentativi a IL-15R α ricombinante umano non complessato o complesso di IL-15 ricombinante con il recettore alfa di IL-15 è stato determinato mediante ELISA su cellule (cELISA) ed ELISA. I risultati sono espressi in unità di fluorescenza relative.

Le Figure 2A e 2B mostrano l'inibizione dose-risposta della proliferazione di CTLL-2 mediata da IL-15 da parte di anticorpi anti-IL-15. La Figura 2A mostra l'inibizione della proliferazione di CTLL-2 mediata da IL-15 da parte di anticorpi anti-IL-15 rappresentativi diluiti a 2000, 200 e 20 pM, e la Figura 2B mostra l'inibizione dose-risposta completa per 72 ore. I risultati sono espressi come unità di luminescenza relative.

La Figura 3 mostra l'inibizione della proliferazione di NK-92 mediata da IL-15 da parte di anticorpi anti-IL-15

rappresentativi, AMG714 o controllo di isotipo (IgG1 anti-KLH C3). La lettura è stata presa a 72 ore ed è espressa come unità di luminescenza relative. I risultati sono espressi come media \pm errore di 3 replicati.

Le Figure 4-33 mostrano profili BIACORE® di varianti anti-IL-15 illustrando in dettaglio livelli di cattura di anticorpi, misurazioni di affinità a singolo punto e cambiamenti di sequenza rispetto all'anticorpo originario, Anticorpo 4.

Le Figure 34A, 34B e 34C mostrano varianti di anticorpi anti-IL-15 illustrando in dettaglio le loro sostituzioni di amminoacidi di catena pesante e leggera rispetto all'anticorpo originario, Anticorpo 4.

La Figura 35 mostra varianti di Anticorpo 4 con inibizione migliorata della proliferazione di NK-92 mediata da IL-15 rispetto all'anticorpo originario, Anticorpo 4, e altri anticorpi anti-IL-15. La lettura è stata presa dopo 72 ore ed è espressa come unità di luminescenza relative.

La Figura 36 mostra la cinetica di legame di varianti di Anticorpo 4 e il legame di AMG714 a IL-15 complessata con il recettore alfa di IL-15. La cinetica di legame è stata determinata usando la risonanza plasmonica di superficie su un sistema Biacore T200 (GE Healthcare). Le varianti di Anticorpo 4 si sono legate al complesso di IL-15 con affinità superiore rispetto ad AMG714.

La Figura 37 mostra un confronto tra anticorpi anti-IL-15 in un saggio basato su cellule NK-92. L'inibizione di 25 pM di proliferazione di NK-92 mediata dal complesso di IL-15 da parte di anticorpi anti-IL-15 per 48 ore è espressa come unità di luminescenza relative. Le varianti di Anticorpo 70 hanno una potenza simile tra loro e hanno un valore di IC₅₀ inferiore rispetto ad AMG-714.

La Figura 38 mostra che i residui esposti in superficie su IL-15 sono stati convertiti in alanina mediante mutagenesi sito diretta ed erano co-espressi con IL-15R α umano in cellule EXP1293® F. Il legame di anticorpi anti-IL-15 a varianti di IL-15 purificate è stato valutato usando la risonanza plasmonica di superficie su un sistema BIACORE® T200 (GE Healthcare). AMG714 aveva un legame significativamente ridotto o nullo a E98A, Q101A, H105A o Q108A, caratterizzato da dissociazione rapida o un tasso di dissociazione più veloce. L'Anticorpo 70a aveva un basso legame a Q108A, caratterizzato da un tasso di associazione ridotto e una dissociazione rapida.

Le Figure 39A e 39B mostrano le strutture cristalline del complesso Anticorpo 70a.FAb/IL-15 e del complesso quaternario del recettore di IL-15. (Figura 39A) Rappresentazione a disegni della regione variabile di Anticorpo 70a.FAb che si lega a IL-15 umana, viste frontale e laterale. (Figura 39B) La struttura quaternaria del complesso funzionale di IL-15. Rappresentazione a disegni di IL-15 umana legata a IL-15R α , IL-2R β e IL-2R γ (codice pdb, 4GS7). L'anticorpo 70a.FAb interrompe il legame di IL-15 a IL-2R β e IL-2R γ . L'anticorpo 70a FAb si lega a IL-15 distalmente a IL-15R α ed è in grado di legarsi al complesso IL-15/IL-15R α .

Le Figure 39C, 39D, e 39E mostrano residui di legame chiave di IL-15 che interagiscono con Anticorpo 70a, IL-2R γ e IL-2R β . Sono raffigurati e numerati solo i residui di IL-15 che entrano in contatto con le rispettive proteine partner tramite legame idrogeno. (Figura 39C) Residui usati da IL-15 per le interazioni con Anticorpo 70a FAb. (Figura 39D) Residui di IL-15 selezionati che mediano il legame idrogeno con IL-2R γ , inclusi Q108, N112. (Figura 39E) Il residuo di IL-15 S7 forma un legame idrogeno con IL-2R β .

Le Figure 39F, 39G e 39H mostrano la struttura cristallina di IL-15 umana con Anticorpo 70a. (Figura 39F) Rappresentazione a disegni che mostra il FAb dell'anticorpo che si lega a IL-15 umana. (Figura 39G) Un motivo a tripla tirosina comprendente Y52/54/56 in CDRH2 è un determinante di legame chiave dell'anticorpo con IL-15 umana. (Figura 39H) Un primo piano del motivo YYY dall'Anticorpo 70a che media le interazioni con IL-15 umana. Questo motivo copre e protegge i residui idrofobi attorno all'elica 4 di IL-15 impedendo la solvatazione. Le catene laterali di IL-15 e CDRH2 di residui coinvolti in questa interazione sono indicate rispettivamente con aste bianche e nere.

La Figura 40 mostra il legame di varianti di Anticorpo 70 a IL-15 umana. Il legame di IL-15 extracellulare e intracellulare da parte di mAb anti-IL-15 è stato valutato su sottoinsiemi di monociti umani: monociti classici, intermedi e non classici. Il controllo di isotipo di IgG1 anti-KLH C3 è stato incluso nell'analisi (riempimento). Sono mostrati dati rappresentativo del Donatore A.

La Figura 41 mostra l'inibizione dell'attività di IL-15 nei topi da parte di un anticorpo anti-IL-15 esemplificativo. I risultati presentati sono un'enumerazione di cellule NK circolanti nella milza di topi a cui è stato iniettato controllo di veicolo o complesso IL-15/IL-15R α -Fc seguito da anticorpo anti-IL-15 esemplificativo o un

controllo di isotipo di IgG1 anti-KLH C3. I risultati sono espressi come media \pm deviazione standard di 8 animali per gruppo.

La Figura 42 mostra l'inibizione dei numeri di cellule NK circolanti mediane in scimmie cinomolgo da parte di anticorpi anti-IL-15 esemplificativi. Enumerazione di cellule NK circolanti mediane in scimmie cinomolgo cui sono stati iniettati anticorpi anti-IL-15 esemplificativi testati a 10 mg/kg o 1 mg/kg. I numeri di cellule NK circolanti mediane sono stati quantificati mediante espressione del marcatore delle cellule NK CD159a (NKG2A) e CD16. I risultati sono espressi come punti temporali individuali per ciascuna scimmia con la linea continua che indica i numeri di cellule NK mediane per gruppo (n=4).

Le Figure 43A, 43B e 43C mostrano varie combinazioni di HCDR1, HCDR2 e HCDR3.

Le Figure 44A, 44B e 44C mostrano varie combinazioni di LCDR1, LCDR2 e LCDR2.

La Figura 45A mostra il disegno dello studio del modello di celiachia di macaco rhesus che indica stadi, endpoint e trattamento con anticorpo anti-IL-15 in due gruppi.

La Figura 45B mostra l'attenuazione di una lesione di mucosa di intestino tenue indotta da glutine mediante trattamento anti-IL-15, misurato mediante il rapporto altezze di villi di intestino tenue/profondità delle cripte (V/C). Biopsie a cuneo di digiuno prelevate da due gruppi di macachi in punti temporali corrispondenti a 6 mesi di dieta GD, 35 giorni di trattamento anti-IL-15 in macachi del gruppo 1 (TD35), e 61 giorni di trattamento in macachi del gruppo 2 (TD61) sono state usate per determinare i rapporti V/C.

La Figura 45C mostra l'attenuazione dell'infiammazione della mucosa dell'intestino tenue indotta da glutine mediante trattamento anti-IL-15, misurato mediante l'enumerazione di linfociti intraepiteliali (IEL) in sezioni istologiche. I punti temporali riflettono 6 mesi di dieta di GD, 3 mesi di dieta di GFD, 35 giorni dopo trattamento anti-IL-15 in macachi del gruppo 1 (TD35) e 61 giorni di trattamento in macachi del gruppo 2 (TD61). Le linee blu tratteggiate indicano basali di controlli sani.

La Figura 45D mostra l'attenuazione di anticorpi indotti da glutine nel siero (anticorpi anti-gliadina) mediante trattamento anti-IL-15. AGA è anticorpi anti-gliadina; TG2 è autoanticorpi anti-transglutaminasi 2. Le distanze tra punti temporali corrispondono a intervalli di due settimane. I livelli di basali negativi sono indicati da linee

tratteggiate. L'inizio del trattamento anti-IL-15 è indicato da una freccia.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Vari termini relativi ad aspetti della divulgazione sono usati in tutta la specifica e nelle rivendicazioni. A tali termini devono essere attribuiti i loro significati ordinari nell'arte, salvo diversa indicazione. Altri termini specificamente definiti devono essere considerati in una maniera coerente con la definizione fornita nella presente.

Secondo l'uso fattone nella presente, le forme singolari "una/un/un/uno" e "il/lo/la" includono referenti plurali, salvo chiaramente espresso diversamente.

I termini "soggetto" e "paziente" sono usati in modo intercambiabile e includono qualsiasi animale. I mammiferi sono preferiti, inclusi mammiferi da compagnia (ad esempio, gatto, cane), mammiferi di fattoria (ad esempio, maiale, cavallo, bovino), roditori (ad esempio, topi, conigli, ratti, porcellini d'India) e primati non umani. Gli esseri umani sono altamente preferiti.

Secondo l'uso fattone nella presente, "complesso di IL-15" si riferisce all'interazione tra IL-15 e il recettore alfa di IL-15 (IL-15R α).

"Specificità", nel contesto di interazioni anticorpo-antigene, non è necessariamente una designazione assoluta, ma può costituire un termine relativo che sta a significare il grado di selettività di un anticorpo per un antigene. La specificità di un anticorpo per un antigene è mediata dalle regioni variabili dell'anticorpo e solitamente dalle regioni determinanti la complementarità (CDR) dell'anticorpo.

La divulgazione fornisce anticorpi prodotti in modo ricombinante che si legano specificamente a interleuchina 15 (IL-15) umana libera (non complessata), nonché a IL-15 che si è legata al recettore alfa di IL-15 (IL-15 R α), il complesso di IL-15. Gli anticorpi si legano al loro antigene con alta affinità e riducono significativamente la proliferazione mediata da IL-15 di cellule immunitarie. Gli anticorpi antagonizzano IL-15.

In aspetti preferiti, gli anticorpi si legano a un epitopo su IL-15 umana (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) che include almeno la glutammina in posizione 108. L'epitopo può includere inoltre una o più tra la serina in posizione 7 e l'asparagina in posizione 112 di IL-15 umana (ad esempio IL-15 umana complessata

con IL-15R α).

L'epitopo per una data interazione anticorpo/antigene può essere delucidato usando una varietà di metodi sperimentali di mappatura di epitopi. I metodi sperimentali includono mutagenesi (inclusa scansione con alanina), cristallografia a raggi X e vari altri metodi che sono ben noti nell'arte.

Un epitopo per l'interazione tra l'antigene e l'anticorpo può includere le coordinate spaziali che definiscono i contatti atomici presenti nell'interazione antigene-anticorpo. L'epitopo può essere caratterizzato dalle coordinate spaziali che definiscono i contatti atomici tra l'antigene e l'anticorpo. L'epitopo può essere caratterizzato dai residui di amminoacidi definiti da un criterio specifico, ad esempio la distanza tra atomi (ad esempio, atomi non di idrogeno).

Nel contesto di una struttura cristallina derivata da raggi X definita mediante coordinate spaziali di un complesso tra un anticorpo, ad esempio un frammento FAb, e il suo antigene, il termine epitopo include residui di IL-15 caratterizzati dall'avere legami idrogeno mediati da acqua tra coppie di atomi; legami idrogeno di eteroatomi tra 2,5-3,5 Å; o un legame idrogeno corrispondente a un atomo donatore/accettore all'interno di un anello aromatico. In alternativa, un dato residuo di amminoacido di IL-15 è considerato parte di un epitopo se partecipa all'interazione idrofoba o alle interazioni di van der Waals tra coppie di atomi.

L'epitopo può anche includere più genericamente residui di amminoacidi per i quali la sostituzione con un altro amminoacido altererà le caratteristiche dell'interazione tra l'anticorpo e l'antigene (ad esempio, usando scansione con alanina). Esperimenti di mutagenesi a scansione con alanina possono essere eseguiti usando una IL-15 mutante in cui vari residui del polipeptide di IL-15 sono stati sostituiti con alanina. Valutando il legame dell'anticorpo alla IL-15 mutante, può essere valutata l'importanza dei particolari residui di IL-15 per il legame dell'anticorpo. Tuttavia, se la sepoltura di una catena laterale non polare si verifica durante il legame di antigene e anticorpo e risulta nell'impaccamento della catena laterale contro l'antigene, allora una mutazione di alanina in questa posizione potrebbe non avere un grande impatto sul legame. Può essere che, sebbene un mutante di alanina risulti in un legame ridotto da parte dell'anticorpo, ciò non significa che il residuo stia entrando in contatto, piuttosto che la struttura tridimensionale locale di IL-15 potrebbe essere perturbata dall'introduzione di

un'alanina. Un'ulteriore analisi strutturale del complesso, ad esempio mediante cristallografia a raggi X, può essere necessaria per valutare i residui di contatto tra anticorpo e antigene.

Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente in grado di inibire, ridurre o prevenire le cellule immunitarie di proliferazione, quali cellule natural killer (NK) e cellule T CD8⁺. In alcuni aspetti, gli anticorpi anti-IL-15 inibiscono la proliferazione a una IC₅₀ inferiore a circa 900 pM in un saggio di proliferazione di NK. In alcuni aspetti, gli anticorpi anti-IL-15 inibiscono la proliferazione a una IC₅₀ superiore a 0 pM e inferiore a circa 900 pM in un saggio di proliferazione di NK. Gli anticorpi anti-IL-15 possono inibire la proliferazione a una IC₅₀ da circa 1 pM a circa 500 pM in un saggio di proliferazione di NK. Gli anticorpi anti-IL-15 possono inibire la proliferazione a una IC₅₀ da circa 1 pM a circa 250 pM in un saggio di proliferazione di NK. Gli anticorpi anti-IL-15 possono inibire la proliferazione a una IC₅₀ da circa 1 pM a circa 200 pM in un saggio di proliferazione di NK. Gli anticorpi anti-IL-15 possono inibire la proliferazione a una IC₅₀ da circa 1 pM a circa 150 pM in un saggio di proliferazione di NK. Gli anticorpi anti-IL-15 possono inibire la proliferazione a una IC₅₀ da circa 1 pM a circa 100 pM in un saggio di proliferazione di NK. Gli anticorpi anti-IL-15 inibiscono preferibilmente la proliferazione a una IC₅₀ da circa 1 pM a circa 60 pM in un saggio di proliferazione di NK. Gli anticorpi anti-IL-15 inibiscono preferibilmente la proliferazione a una IC₅₀ da circa 5 pM a circa 35 pM in un saggio di proliferazione di NK. Gli anticorpi anti-IL-15 inibiscono preferibilmente la proliferazione a una IC₅₀ da circa 5 pM a circa 30 pM in un saggio di proliferazione di NK.

Come parte di un saggio di proliferazione di NK adatto, cellule, quali le cellule CTLL-2, possono essere coltivate e indotte a proliferare usando una concentrazione adatta di un complesso di IL-15 e del recettore alfa di IL-15. Perciò, un saggio di proliferazione di CTLL-2 può essere usato per determinare l'IC₅₀ di anticorpi per l'inibizione della proliferazione. Qualsiasi degli anticorpi anti-IL-15 descritti o esemplificati nella presente sono aggiunti alla coltura cellulare e poi le cellule sono incubate per un periodo di tempo adatto, incluso 48 ore, e successivamente valutate per la proliferazione o l'inibizione della proliferazione dovuta alla presenza degli anticorpi, incluso per mezzo di un saggio di vitalità cellulare.

Come descritto o esemplificato nella presente, le posizioni di amminoacidi assegnate a CDR e FR possono essere

secondo Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 e 1991 (a cui nella presente si fa riferimento anche come sistema di numerazione di Kabat). In aggiunta, le posizioni di amminoacidi assegnate a CDR e FR possono essere secondo lo Schema di numerazione di Chothia migliorato (www.bioinfo.org.uk/mdex.html).

Secondo il sistema di numerazione di Kabat, FR e CDR di VH possono essere posizionate come segue: residui 1-30 (FR1), 31-35 (CDR1), 36-49 (FR2), 50-65 (CDR2), 66-94 (FR3), 95-102 (CDR3) e 103-113 (FR4), e FR e CDR VL sono posizionate come segue: residui 1-23 (FR1), 24-34 (CDR1), 35-49 (FR2), 50-56 (CDR2), 57-88 (FR3), 89-97 (CDR3) e 98-107 (FR4). In alcune esemplificazioni, le regioni variabili possono aumentare in lunghezza e, secondo il sistema di numerazione di Kabat, alcuni amminoacidi possono essere indicati da un numero seguito da una lettera. Questa specifica non è limitata a FR e CDR come definite dal sistema di numerazione di Kabat, ma include tutti i sistemi di numerazione, incluso il sistema di numerazione canonico o di Chothia et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-17; Chothia et al. (1989) *Nature* 342:877-83; e/o Al-Lazikani et al. (1997) *J. Mol. Biol.* 273:927-48; il sistema di numerazione di Honnegger et al. (2001) *J. Mol. Biol.*, 309:657-70; o il sistema IMGT discusso in Giudicelli et al. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:206-11. In aspetti preferiti, le CDR sono definite secondo il sistema di numerazione di Kabat.

In alcuni aspetti particolari, per qualsiasi dei sottodomini di CDR2 di catena pesante descritti nella presente, secondo il sistema di numerazione di Kabat, i cinque amminoacidi C-terminali possono non partecipare direttamente al legame all'antigene e, di conseguenza, resta inteso che uno qualsiasi o più di questi cinque amminoacidi C-terminali può essere sostituito con un altro amminoacido presente in natura senza influenzare sostanzialmente negativamente il legame all'antigene. In alcuni aspetti, per qualsiasi dei sottodomini di CDR1 di catena leggera descritti nella presente, secondo il sistema di numerazione di Kabat, i quattro amminoacidi N-terminali possono non partecipare direttamente al legame all'antigene e, di conseguenza, resta inteso che uno qualsiasi o più di questi quattro amminoacidi può essere sostituito con un altro amminoacido presente in natura senza influenzare sostanzialmente negativamente il legame all'antigene. Ad esempio, come descritto da Padlan et al. (1995) *FASEB J.* 9:133-139, i cinque amminoacidi C terminali di CDR2 di catena pesante e/o i quattro

amminoacidi N-terminali di CDR1 di catena leggera possono non partecipare al legame all'antigene. In alcuni aspetti, sia la CDR2 di catena pesante sia la CDR1 di catena leggera non partecipano direttamente al legame all'antigene.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una CDR1 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 17 e una CDR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 19 e, in alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18. Gli anticorpi possono comprendere una FR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, o SEQ ID NO: 14. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una regione variabile di catena leggera o una catena leggera. La regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457, o SEQ ID NO: 459. La regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 509, o SEQ ID NO: 510. La catena leggera può comprendere la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458, o SEQ ID NO: 460.

La CDR1 di regione variabile di catena pesante può comprendere la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi di SEQ ID NO: 453 o da SEQ ID NO: 52 a SEQ ID NO: 135. La CDR2 di regione variabile di catena pesante può comprendere la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi da SEQ ID NO: 136 a SEQ ID NO: 226. La CDR3 di regione variabile di catena pesante può comprendere la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi da SEQ ID NO: 227 a SEQ ID NO: 272. Combinazioni adatte di domini CDR1, CDR2 e CDR3 di regione variabile di catena pesante sono mostrate nelle Figure da 43A a 43C. Anticorpi comprendenti tali domini CDR1, CDR2 o CDR3 di regione variabile di catena pesante, o anticorpi comprendenti le combinazioni di domini CDR1, CDR2

e CDR3 di regione variabile di catena pesante mostrate nelle Figure da 43A a 43C, possono inoltre comprendere una regione variabile di catena leggera o una catena leggera. La regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457, o SEQ ID NO: 459. La regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506, SEQ ID NO:507, SEQ ID NO:509, o SEQ ID NO:510. La catena leggera può comprendere la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458, o SEQ ID NO: 460.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 25, una CDR2 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28 e una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 29. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27 e, in alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 26. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31 e, in alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 30. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una regione variabile di catena pesante. La regione variabile di catena pesante può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO: 454.

La CDR1 di regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi da SEQ ID NO: 273 a SEQ ID NO: 329. La CDR2 di regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi da SEQ ID NO: 330 a SEQ ID NO: 390. La CDR3 di regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi da SEQ ID NO: 391 a SEQ ID NO: 452. Combinazioni adatte di domini CDR1, CDR2 e CDR3 di regione variabile di catena leggera sono

mostrate nelle Figure da 44A a 44C. Anticorpi comprendenti tali domini CDR1, CDR2 o CDR3 di regione variabile di catena leggera, o anticorpi comprendenti le combinazioni di domini CDR1, CDR2 e CDR3 di regione variabile di catena leggera mostrate nelle Figure da 44A a 44C, possono inoltre comprendere una regione variabile di catena pesante. La regione variabile di catena pesante può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO: 454.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una CDR1 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 17, una CDR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 25, una CDR2 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28 e una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 29. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una FR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, o SEQ ID NO: 14.

In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una CDR1 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18, una CDR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 26, una CDR2 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28 e una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 30. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una FR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 13.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-

15R α) e comprendono una CDR1 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 19, una CDR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27, una CDR2 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28 e una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una FR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, o SEQ ID NO: 14.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una CDR1 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18, una CDR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27, una CDR2 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28 e una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una FR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 14.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una CDR1 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18, una CDR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 26, una CDR2 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28 e una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di

amminoacidi di SEQ ID NO: 31. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una FR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 13.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una CDR1 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18, una CDR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27, una CDR2 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28 e una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 30. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una FR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 13.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una CDR1 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una CDR2 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18, una CDR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una CDR1 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27, una CDR2 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28 e una CDR3 di regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 29 in cui Xaa5 di SEQ ID NO: 29 è F (SEQ ID NO: 519). Gli anticorpi possono inoltre comprendere una FR3 di regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 13.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente una CDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18, e una regione variabile di catena leggera o una catena leggera. La regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO:

5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457, o SEQ ID NO: 459. La regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506, SEQ ID NO:507, SEQ ID NO:509, o SEQ ID NO:510. La catena leggera può comprendere la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458, o SEQ ID NO: 460.

Gli anticorpi possono legarsi specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendere, o comprendere inoltre, una regione variabile di catena pesante comprendente i sottodomini comprendenti la sequenza di amminoacidi mostrata nella seguente tabella:

	FR1	H1	FR2	H2	FR3	H3	FR4
SEQ ID NO:	10	16	11	19	14	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	14	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	13	20	15

Gli anticorpi possono legarsi specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendere, o comprendere inoltre, una regione variabile di catena leggera comprendente i sottodomini comprendenti la sequenza di amminoacidi mostrata nella seguente tabella:

	FR1	L1	FR2	L2	FR3	L3	FR4
SEQ ID NO:	21	27	22	28	23	31	24
SEQ ID NO:	21	27	22	28	23	31	24
SEQ ID NO:	21	26	22	28	23	31	24
SEQ ID NO:	21	27	22	28	23	30	24
SEQ ID NO:	21	27	22	28	23	519	24
SEQ ID NO:	21	26	22	28	23	30	24

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 7. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una regione variabile di catena leggera o una catena leggera. La regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 457, o SEQ ID NO: 459. La regione variabile di catena leggera può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506, SEQ ID NO:507, SEQ ID NO:509, o SEQ ID NO:510. La catena leggera può comprendere la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458, o SEQ ID NO: 460.

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 2. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 455. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 457. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 459. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 503. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di

SEQ ID NO: 505. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 506. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 507. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 509. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 510. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una regione variabile di catena pesante. La regione variabile di catena pesante può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO: 454. In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 3. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 6. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 9. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 456. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 458. In alcuni aspetti preferiti, gli anticorpi comprendono una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 460. Gli anticorpi possono inoltre comprendere una regione variabile di catena pesante. La regione variabile di catena pesante può comprendere la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO: 454.

Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 2. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e una regione variabile

di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 455. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 457. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 459. Anticorpi comprendenti tali coppie di regione variabile di catena pesante e regione variabile di catena leggera preferibilmente si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α).

Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 2. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 455. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 457. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 459. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile

di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 503. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 505. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 507. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 509. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 510. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 455. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 503. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 457. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 505. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 506. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera

comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 507. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 509. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 510. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 7 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8. Anticorpi comprendenti tali coppie di regione variabile di catena pesante e regione variabile di catena leggera preferibilmente si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α).

Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 3. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 6. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 9. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 456. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 458. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 460. Anticorpi comprendenti tali coppie di regione variabile di catena pesante e catena leggera preferibilmente si

legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α).

Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:

3. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:

6. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:

9. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:

456. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:

458. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:

460. Gli anticorpi possono comprendere una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454, e una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID

NO: 9. Anticorpi comprendenti tali coppie di regione variabile di catena pesante e catena leggera preferibilmente si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α).

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi di SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 484, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 489, o SEQ ID NO: 490, e una regione variabile di catena leggera o una catena leggera. In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano

specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi di SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 484, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 489, o SEQ ID NO: 490, e una regione variabile di catena leggera o una catena leggera, e la regione variabile di catena leggera può essere una qualsiasi di SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 492, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 498, o SEQ ID NO: 499. In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi di SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 492, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 498, o SEQ ID NO: 499, e una regione variabile di catena pesante. Anticorpi comprendenti tali coppie di regione variabile di catena pesante e catena leggera preferibilmente si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α).

In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi di SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:454, e SEQ ID NO:4, e una regione variabile di catena leggera o una catena leggera. In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi di SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:454, e SEQ ID NO:4, e una regione variabile di catena leggera o una catena leggera, e la regione variabile di catena leggera può essere una qualsiasi di SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:503, SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506, SEQ ID NO:507, SEQ ID NO:509, o SEQ ID NO:510. In alcuni aspetti, gli anticorpi si legano

specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendono una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di una qualsiasi di SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:503, SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506, SEQ ID NO:507, SEQ ID NO:509, o SEQ ID NO:510 e una regione variabile di catena pesante.

Gli anticorpi possono legarsi specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendere VH e VL o coppia di catene leggere comprendenti la sequenza di amminoacidi mostrata nella seguente tabella:

	VH	VL	L
SEQ ID NO:	7	8	9
SEQ ID NO:	454	8	9
SEQ ID NO:	4	455	456
SEQ ID NO:	4	457	458
SEQ ID NO:	4	459	460
SEQ ID NO:	4	5	6

Gli anticorpi possono legarsi specificamente a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) e comprendere VH e VL o coppia di catene leggere comprendenti la sequenza di amminoacidi mostrata nella seguente tabella:

	VH	VL
SEQ ID NO:	4	8
SEQ ID NO:	4	503
SEQ ID NO:	4	505
SEQ ID NO:	4	509
SEQ ID NO:	4	510
SEQ ID NO:	454	455

SEQ ID NO:	454	503
SEQ ID NO:	454	457
SEQ ID NO:	454	505
SEQ ID NO:	454	406
SEQ ID NO:	454	507
SEQ ID NO:	454	5
SEQ ID NO:	454	509
SEQ ID NO:	454	510

Qualsiasi degli anticorpi descritti o esemplificati nella presente si lega a IL-15, la quale è preferibilmente IL-15 umana. Gli anticorpi possono legarsi a IL-15 non complessata o a IL-15 quando in un complesso con il recettore alfa di IL-15 (IL-15R-alfa o IL-15R α), il complesso di IL-15. In alcuni aspetti, IL-15 umana comprende la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 511. In alcuni aspetti, l'IL-15R-alfa comprende la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 512, senza i tag AVI e His. In alcuni aspetti, l'IL-15R-alfa comprende la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 520.

Gli anticorpi possono avere un'affinità per IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) con una costante di dissociazione (KD) inferiore a circa 1×10^{-2} M. In alcune forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-3} M. In altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-4} M. In alcune forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-5} M. In ancora altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-6} M. In altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-7} M. In altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-8} M. In altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-9} M. In altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-10} M. In ancora altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-11} M. In alcune forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-12} M. In altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-13} M. In altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-11} M. In ancora altre forme di realizzazione, la KD è inferiore a circa 1×10^{-15} M. In alcuni aspetti, la KD è inferiore a circa 1.8×10^{-9} M. In alcuni aspetti, la KD è da circa $1,2 \times 10^{-10}$ M a circa $2 \times$

10^{-10} M. In alcuni aspetti, la KD è da circa $1,3 \times 10^{-10}$ M a circa $1,9 \times 10^{-10}$ M. In alcuni aspetti, la KD è da circa $1,33 \times 10^{-10}$ M a circa $1,93 \times 10^{-10}$ M. In alcuni aspetti, la KD è da circa $1,6 \times 10^{-10}$ M a circa $1,8 \times 10^{-10}$ M. In alcuni aspetti, la KD è circa $1,7 \times 10^{-10}$ M. I valori di affinità si riferiscono a quelli ottenuti mediante metodologie standard, inclusa la risonanza plasmonica di superficie (SPR), quali analisi BIACORE® o analisi usando un sistema OCTET® Red 96 (Forte Bio) Dip-and-Read. In una forma di realizzazione preferita, la costante di dissociazione è determinata mediante SPR.

In un'analisi SPR BIACORE® generale, un anticorpo è immobilizzato su una superficie di chip sensore e concentrazioni adatte di IL-15 o IL-15 complessata con il recettore alfa di IL-15 vengono fatte passare attraverso la superficie. Vengono rilevati cambiamenti nell'indice di rifrazione e il software viene usato per generare sensorgrammi per l'analisi. L'interazione tra l'anticorpo immobilizzato e la IL-15 o il complesso di IL-15 può essere effettuata per qualsiasi durata di tempo adatta, incluso da circa 1 minuto a circa 2 minuti. La temperatura dell'interazione può essere qualsiasi temperatura adatta, inclusi circa 25 gradi C.

Anticorpi che si legano a IL-15 (ad esempio IL-15 umana complessata con IL-15R α) possono essere anticorpi monoclonali. Preferibilmente, gli anticorpi sono anticorpi a lunghezza intera comprendenti una catena pesante e una catena leggera. In alcuni aspetti, gli anticorpi comprendono derivati o frammenti o porzioni di anticorpi che mantengono la specificità di legame all'antigene, e che preferibilmente mantengono sostanzialmente anche l'affinità, della molecola di anticorpo a lunghezza intera originario (ad esempio per IL-15). Ad esempio, i derivati possono comprendere una singola regione variabile (una regione variabile di catena pesante o di catena leggera). Altri esempi di derivati e frammenti di anticorpo adatti includono, senza limitazione, anticorpi con specificità per più epitopi, diabody, minibody, molecole FAb, F(Ab')₂, Fd, Fabc e Fv, anticorpi a catena singola (Sc), anticorpi Fv a catena singola (scFv), catene leggere di anticorpi individuali, catene pesanti di anticorpi individuali, fusioni tra catene di anticorpo e altre molecole, monomeri o dimeri di catena pesante, monomeri o dimeri di catena leggera, dimeri consistenti in una catena pesante e una leggera, e altri multimeri. Anticorpi Fv a catena singola possono essere multivalenti. Derivati, frammenti e/o porzioni di anticorpo possono essere prodotti in modo ricombinante ed espressi da qualsiasi tipo di cellula, procariotica o eucariotica.

In un anticorpo a lunghezza intera, ciascuna catena pesante è costituita da una regione variabile di catena pesante (abbreviata nella presente in HCVR o VH) e da una regione costante di catena pesante. La regione costante di catena pesante è costituita da tre domini, CH1, CH2 e CH3. Ciascuna catena leggera è costituita da una regione variabile di catena leggera (abbreviata nella presente come LCVR o VL) e da una regione costante di catena leggera. La regione costante di catena leggera è costituita da un dominio, CL. Le regioni VH e VL possono essere inoltre suddivise in regioni di ipervariabilità, denominate regioni determinanti la complementarità (CDR), inframmezzate da regioni che sono più conservate, denominate regioni cornice (FR). Ciascuna VH e VL è composta da tre CDR e da quattro FR, disposte dall'ammino-terminale al carbossi-terminale nel seguente ordine: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Tipicamente, le proprietà di legame all'antigene di un anticorpo hanno meno probabilità di essere disturbate da cambiamenti in sequenze di FR rispetto a cambiamenti in sequenze di CDR. Le molecole di immunoglobulina possono essere di qualsiasi tipo (ad esempio IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), classe (ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o sottoclasse.

Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente completamente umani. Anticorpi completamente umani sono quelli dove l'intera molecola è umana o altrimenti di origine umana o include una sequenza di amminoacidi identica a una forma umana dell'anticorpo. Anticorpi completamente umani includono quelli ottenuti da una libreria di geni V umani, ad esempio, dove geni umani codificanti regioni variabili di anticorpi sono espressi in modo ricombinante. Anticorpi completamente umani possono essere espressi in altri organismi (ad esempio, topi e tecnologia xenomouse) o in cellule da altri organismi trasformate con geni codificanti anticorpi umani. Anticorpi completamente umani possono essere espressi in un sistema di ratto OMNIRAT® (OMT, Inc.), secondo WO 08/151081. Anticorpi completamente umani possono tuttavia includere residui di amminoacidi non codificati da sequenze umane presenti in natura, ad esempio mutazioni introdotte mediante mutazioni casuali o sito-dirette.

In alcuni aspetti, gli anticorpi anti-IL-15 possono comprendere strutture di proteine non derivate da immunoglobuline. Ad esempio, si può fare riferimento a (Ku et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 6552-6556) che descrive una proteina di citocromo b562 con fascio a quattro eliche avente due anse randomizzate per creare CDR che sono state selezionate per il legame all'antigene.

Gli anticorpi anti-IL-15 possono comprendere porzioni funzionali o modifiche post-traduzionali che possono influenzare l'attività dell'anticorpo, l'emivita circolante o la stabilità di conservazione/immagazzinamento. Ad esempio, gli anticorpi possono essere metilati, acetilati, glicosilati, solfatati, fosforilati, carbossilati e/o ammidati, o possono comprendere altre porzioni funzionali adatte che sono ben note nell'arte. Le porzioni funzionali includono qualsiasi gruppo chimico o combinazioni di gruppi che si trovano comunemente su molecole di immunoglobulina in circolazione o altrimenti aggiunte ad anticorpi mediante sistemi di espressione ricombinanti, inclusi sistemi di espressione procariotici ed eucariotici.

Esempi di modifiche di catena laterale contemplate dalla divulgazione includono modifiche di gruppi ammino, ad esempio mediante alchilazione riduttiva mediante reazione con un'aldeide seguita da riduzione con NaBH_4 ; ammidinazione con metilacetimidato; acilazione con anidride acetica; carbamoilazione di gruppi ammino con cianato; trinitrobenzilazione di gruppi ammino con acido 2,4,6-trinitrobenzensolfonico (TNBS); acilazione di gruppi ammino con anidride succinica e anidride tetraidroftalica; e piridossilazione di lisina con piridossal-5-fosfato seguita da riduzione con NaBH_4 .

Il gruppo guanidina di residui di arginina può essere modificato mediante la formazione di prodotti di condensazione eterociclici con reagenti quali 2,3-butandione, fenilgliossale e gliossale. Il gruppo carbossile può essere modificato mediante attivazione di carbodiimmide tramite formazione di O-acilisourea seguita da successiva derivazione, ad esempio, in una ammido corrispondente. Gruppi solfidrile possono essere modificati mediante metodi quali carbossimetilazione con acido iodoacetico o iodoacetammide; ossidazione di acido performico in acido cisteico; formazione di disolfuri misti con altri composti tiolici; reazione con maleimmide, anidride maleica o altra maleimmide sostituita; formazione di derivati mercuriali usando 4-cloromercuribenzoato, acido 4-cloromercurifenilsolfonico, cloruro di fenilmercurio, 2-cloromercurio-4-nitrofenolo e altri mercuriali; carbamoilazione con cianato a pH alcalino. Residui di triptofano possono essere modificati, ad esempio, mediante ossidazione con N-bromosuccinimmide o alchilazione dell'anello indolico con bromuro di 2-idrossi-5-nitrobenzile o alogenuri di solfenile. Residui di tirosina, d'altra parte, possono essere alterati mediante nitrificazione con tetranitrometano per formare un derivato di 3-nitrotirosina. Una modifica

dell'anello imidazolico di un residuo di istidina può essere assolta mediante alchilazione con derivati di acido iodoacetico o N-carbossilazione con dietilpirocarbonato.

Gli anticorpi anti-IL-15 possono includere modifiche che modulano l'emivita sierica e la biodistribuzione, incluse, senza limitazione, modifiche che modulano l'interazione dell'anticorpo con il recettore di Fc neonatale (FcRn), un recettore con un ruolo chiave nella protezione delle IgG dal catabolismo e nel mantenimento di un'alta concentrazione sierica di anticorpi. Modifiche che modulano l'emivita sierica possono verificarsi nella regione Fc di IgG1, IgG2 o IgG4, inclusa la tripla sostituzione di M252Y/S254T/T256E (numerazione secondo il sistema di numerazione EU (Edelman, GM et al. (1969) Proc. Natl. Acad. USA 63:78-85)), come descritto nel brevetto statunitense n. 7,083,784. Altre sostituzioni possono verificarsi nelle posizioni 250 e 428, *si veda* ad esempio, il brevetto statunitense n. 7,217,797, nonché nelle posizioni 307, 380 e 434, *si veda*, ad esempio, la pubblicazione PCT n. WO 00/042072. Esempi di sostituzioni di amminoacidi di dominio costante che modulano il legame a recettori di Fc e la successiva funzione mediata da questi recettori, inclusi il legame a FcRn e l'emivita sierica, sono descritti nelle pubblicazioni statunitensi n. 2009/0142340, 2009/0068175 e 2009/0092599. Negli anticorpi di qualsiasi classe può essere omessa o rimossa la lisina C-terminale della catena pesante per ridurre l'eterogeneità (Δ K). La sostituzione di S228P (numerazione EU) nella IgG4 umana può stabilizzare lo scambio dei frammenti leganti gli antigeni *in vivo* (Labrin et al. (2009) Nature Biotechnol. 27:8; 767-773) e questa sostituzione può essere presente contemporaneamente alle modifiche M252Y/S254T/T256E e/o Δ K.

Gli anticorpi anti-IL-15 comprendono preferibilmente domini costanti umani. I domini costanti di catena pesante sono preferibilmente domini costanti di IgG1, IgG2 o IgG4 umana. I domini costanti di catena leggera sono preferibilmente domini costanti lambda umani.

Le regioni costanti di IgG1 di catena pesante umana che possono essere usate con gli anticorpi anti-IL-15 possono essere selezionate tra IgG1 umana (SEQ ID NO: 32), IgG1 umana (Δ K) (SEQ ID NO: 33), IgG1 umana 252Y/254T/256E (SEQ ID NO: 34), IgG1 umana 252Y/254T/256E (Δ K) (SEQ ID NO: 35), IgG1 umana L235A/G237A (SEQ ID NO: 36), IgG1 umana L235A/G237A (Δ K) (SEQ ID NO: 37) IgG1 umana L234A/L235A/G237A (SEQ ID NO: 38), e IgG1 umana L234A/L235A/G237A (Δ K) (SEQ ID NO: 39). Le

regioni costanti di IgG2 di catena pesante umana che possono essere usate con gli anticorpi anti-IL-15 possono essere selezionate tra IgG2 umana (SEQ ID NO: 40), IgG2 umana (Δ K) (SEQ ID NO: 41), IgG2 umana A330S/P331S (SEQ ID NO: 42), e IgG umana (Δ K) (SEQ ID NO: 43). Le regioni costanti di IgG4 di catena pesante umana che possono essere usate con gli anticorpi anti-IL-15 possono essere selezionate tra IgG4 umana (SEQ ID NO: 44), IgG4 umana (Δ K) (SEQ ID NO: 45), IgG4 umana S228P (SEQ ID NO: 46), IgG4 umana S228P (Δ K) (SEQ ID NO: 47), IgG4 umana 228P/252Y/254T/256E (SEQ ID NO: 48), IgG4 umana 228P/252Y/254T/256E (Δ K) (SEQ ID NO: 49), IgG4 umana 252Y/254T/256E (SEQ ID NO: 50), e IgG4 umana 252Y/254T/256E (Δ K) (SEQ ID NO: 51).

Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere marcati con, legati a, o coniugati a, qualsiasi porzione funzionale chimica o biomolecolare. Anticorpi marcati possono trovare uso in applicazioni terapeutiche, diagnostiche o di ricerca di base. Tali marcature/coniugati possono essere rilevabili, quali fluorocromi, sonde elettrochemiluminescenti, punti quantici, radiomarcature, enzimi, proteine fluorescenti e proteine luminescenti, o possono comprendere biotina o PEG.

Gli anticorpi possono essere derivatizzati mediante gruppi protettivi/bloccanti noti per prevenire il clivaggio proteolitico o potenziare l'attività o la stabilità.

Le sequenze di polinucleotidi che codificano gli anticorpi anti-IL-15, i loro domini (ad esempio domini VH e VL) e i loro sottodomini (ad esempio FR e CDR) sono presenti nella divulgazione. I polinucleotidi includono, ma senza limitarsi, RNA, DNA, cDNA, ibridi di RNA e DNA, e filamenti di RNA, DNA a singolo, doppio o triplo filamento, o loro ibridi. Le sequenze di acido nucleico complementari rientrano anche nella portata della divulgazione.

In alcuni aspetti, un polinucleotide comprende una prima sequenza di acido nucleico codificante una regione variabile di catena pesante di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, o SEQ ID NO: 7. Il polinucleotide può inoltre comprendere una seconda sequenza di acido nucleico codificante una regione variabile di catena leggera di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, o SEQ ID NO: 8. Il polinucleotide può inoltre comprendere una seconda

sequenza di acido nucleico codificante una catena leggera anticorpale comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 9. Il polinucleotide può inoltre comprendere una terza sequenza di acido nucleico codificante una regione costante di catena pesante di anticorpo, come qualsiasi delle regioni costanti di IgG1, IgG2 o IgG4 descritte nella presente.

In alcuni aspetti, un polinucleotide comprende una prima sequenza di acido nucleico codificante una regione variabile di catena pesante di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:454. Il polinucleotide può inoltre comprendere una seconda sequenza di acido nucleico codificante una regione variabile di catena leggera di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:503, SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506, SEQ ID NO:507, SEQ ID NO:509, o SEQ ID NO:510. Il polinucleotide può inoltre comprendere una seconda sequenza di acido nucleico codificante una catena leggera anticorpale comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO:456, SEQ ID NO:458, o SEQ ID NO:460. Il polinucleotide può inoltre comprendere una terza sequenza di acido nucleico codificante una regione costante di catena pesante di anticorpo, come qualsiasi delle regioni costanti di IgG1, IgG2 o IgG4 descritte nella presente.

In alcuni aspetti, un polinucleotide comprende una prima sequenza di acido nucleico codificante una regione variabile di catena leggera di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, o SEQ ID NO: 8. In alcuni aspetti, un polinucleotide comprende una prima sequenza di acido nucleico codificante una catena leggera di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 9. In alcuni aspetti, un polinucleotide comprende la sequenza di acido nucleico di SEQ ID NO: 517. In alcuni aspetti, un polinucleotide comprende la sequenza di acido nucleico di SEQ ID NO: 518.

In alcuni aspetti, un polinucleotide comprende una prima sequenza di acido nucleico codificante una regione variabile di catena leggera di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:503, SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506, SEQ ID NO:507, SEQ ID NO:509, o SEQ ID NO:510. In alcuni aspetti, un polinucleotide comprende

una prima sequenza di acido nucleico codificante una catena leggera di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO:456, SEQ ID NO:458, o SEQ ID NO:460.

Qualsiasi di tali polinucleotidi può essere compreso all'interno di un vettore. Perciò, vettori comprendenti polinucleotidi sono forniti come parte della divulgazione. I vettori possono essere vettori di espressione. Sono perciò forniti vettori di espressione ricombinanti contenenti una sequenza codificante un polipeptide di interesse. Il vettore di espressione può contenere una o più sequenze aggiuntive, quali, ma senza limitarsi, sequenze regolatrici, un marcatore di selezione, un tag di purificazione o un segnale di poliadenilazione. Tali elementi regolatori possono includere un promotore trascrizionale, potenziatori, siti di legame ribosomiale di mRNA, o sequenze che controllano la terminazione della trascrizione e della traduzione.

I vettori di espressione, specialmente vettori di espressione di mammifero, possono includere uno o più elementi non trascritti, quali un'origine di replicazione, un promotore e un potenziatore adatti collegati al gene da esprimere, altre sequenze non trascritte fiancheggianti in 5' o 3', sequenze non tradotte in 5' o 3' (quali siti di legame per il ribosoma necessari), un sito di poliadenilazione, siti donatori e accettori di splicing o sequenze di terminazione trascrizionale. Può anche essere incorporata un'origine di replicazione che conferisce la capacità di replicarsi in un ospite specifico.

I vettori possono essere usati per trasformare qualsiasi di una vasta gamma di cellule ospiti ben note ai tecnici del ramo, e preferibilmente cellule ospiti in grado di esprimere anticorpi. I vettori includono, senza limitazione, plasmidi, fagemidi, cosmidi, bacmidi, cromosomi artificiali batterici (BAC), cromosomi artificiali di lievito (YAC) e baculovirus, nonché altri vettori batterici, eucariotici, di lievito e virali. Cellule ospiti adatte includono, senza limitazione, cellule CHO, cellule NS0, cellule HEK293, o qualsiasi linea cellulare stabile eucariotica nota o prodotta, e includono anche batteri, lievito e cellule di insetto.

Gli anticorpi possono anche essere prodotti mediante cellule di ibridoma; i metodi per produrre ibridomi essendo ben noti e consolidati nell'arte.

La divulgazione fornisce anche composizioni comprendenti gli anticorpi anti-IL-15. Le composizioni possono comprendere qualsiasi degli anticorpi descritti e/o esemplificati nella presente e un trasportatore accettabile,

quale un trasportatore farmaceuticamente accettabile. Trasportatori adatti includono qualsiasi mezzo che non interferisce con l'attività biologica dell'anticorpo e che preferibilmente non è tossico per un ospite a cui è somministrato. Il trasportatore può essere una soluzione acquosa. Le composizioni possono comprendere qualsiasi degli anticorpi descritti e/o esemplificati nella presente e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati per trattare una malattia autoimmune, inclusa una malattia autoimmune nella quale IL-15 è alterata. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati per trattare una malattia infiammatoria, inclusa una malattia infiammatoria nella quale IL-15 è alterata. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati per trattare un disturbo infiammatorio, incluso un disturbo infiammatorio nel quale IL-15 è alterata. In alcuni aspetti, gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati per trattare celiachia, celiachia refrattaria, artrite reumatoide, psoriasi, malattia infiammatoria intestinale, diabete di tipo 1, alopecia areata nonché un certo tipo di cancro, quale leucemia linfocitica granulare a grandi cellule T in un soggetto. Perciò, la divulgazione presenta metodi di trattamento.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per una malattia autoimmune nella quale IL-15 è alterata, in modo che la malattia autoimmune sia trattata nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare la malattia autoimmune nella quale IL-15 è alterata nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per una malattia infiammatoria nella quale IL-15 è alterata, in modo che la malattia infiammatoria sia trattata nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare la malattia infiammatoria nella quale IL-15 è alterata nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua

composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per un disturbo infiammatorio nel quale IL-15 è alterata, in modo che il un disturbo infiammatorio sia trattato nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare il un disturbo infiammatorio nel quale IL-15 è alterata nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per celiachia, in modo che la celiachia sia trattata nel soggetto, e la celiachia possa essere refrattaria. La celiachia refrattaria (RCD) colpisce pazienti che non sono riusciti a guarire e che dimostrano sintomi continui di celiachia dopo 6-12 mesi di una dieta rigorosamente priva di glutine e quando altre cause di sintomi (inclusa una condizione maligna) sono state escluse. Può anche verificarsi in pazienti che in precedenza hanno risposto a una dieta priva di glutine a lungo termine, ma che ora manifestano sintomi di celiachia, pur mantenendo una dieta rigorosamente priva di glutine (Rishi et al. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology:10 537-546 (2016)). Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare una celiachia nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati per trattare o inibire uno o più sintomi di esposizione a glutine, ad esempio causati da ingestione di glutine. L'uno o più sintomi includono dolore muscolare, dolore corporeo, dolore alle articolazioni, affaticamento, gonfiore, gas, nausea, crampi, stitichezza, diarrea, eruzione cutanea, cefalea, emicrania, cefalea, depressione, ansia, nebbia cognitiva e irritabilità. In generale, i metodi comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto avente sensibilità al glutine che è stato esposto a glutine in modo che l'uno o più sintomi di esposizione a glutine siano inibiti o trattati nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare o inibire l'uno o più sintomi di esposizione a glutine nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il

controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per artrite reumatoide, in modo che l'artrite reumatoide sia trattata nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare una artrite reumatoide nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per psoriasi, in modo che la psoriasi sia trattata nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare una psoriasi nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per malattia infiammatoria intestinale, in modo che la malattia infiammatoria intestinale sia trattata nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare una malattia infiammatoria intestinale nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per diabete di tipo 1, in modo che il diabete di tipo 1 sia trattato nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare un diabete di tipo 1 nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua

composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per alopecia areata, in modo che l'alopecia areata sia trattata nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare una alopecia areata nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

In alcuni aspetti, i metodi di trattamento comprendono somministrare un anticorpo anti-IL-15, o una sua composizione, a un soggetto che necessita di trattamento per leucemia linfocitica granulare a grandi cellule T, in modo che la leucemia linfocitica granulare a grandi cellule T sia trattata nel soggetto. Gli anticorpi anti-IL-15 sono preferibilmente somministrati in una quantità che è efficace per trattare una leucemia linfocitica granulare a grandi cellule T nel soggetto. La quantità efficace può variare, ad esempio, a seconda delle necessità o delle condizioni del soggetto. Una somministrazione può essere sotto la direzione o il controllo di un medico.

Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione di un medicinale. Ad esempio, gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento di celiachia. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento di celiachia refrattaria. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento di artrite reumatoide. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento di psoriasi. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento di malattia infiammatoria intestinale. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento di diabete di tipo 1. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento di alopecia areata. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento di leucemia linfocitica granulare a grandi cellule T. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere usati nella produzione o nella preparazione di un medicinale per uso nel trattamento o nell'inibizione di uno o più sintomi di esposizione a glutine, ad esempio esposizione a glutine in un paziente che ha una sensibilità o

un'allergia al glutine. L'uno o più sintomi possono includere dolore muscolare, dolore corporeo, dolore alle articolazioni, affaticamento, gonfiore, gas, nausea, crampi, stitichezza, diarrea, eruzione cutanea, cefalea, emicrania, cefalea, depressione, ansia, nebbia cognitiva e/o irritabilità.

Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento di celiachia. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento di celiachia refrattaria. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento di artrite reumatoide. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento di psoriasi. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento di malattia infiammatoria intestinale. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento di diabete di tipo 1. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento di alopecia areata. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento di leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T. Gli anticorpi anti-IL-15 possono essere per uso nel trattamento o nell'inibizione di uno o più sintomi di esposizione a glutine, ad esempio esposizione a glutine in un paziente che ha una sensibilità o un'allergia al glutine. L'uno o più sintomi possono includere dolore muscolare, dolore corporeo, dolore alle articolazioni, affaticamento, gonfiore, gas, nausea, crampi, stitichezza, diarrea, eruzione cutanea, cefalea, emicrania, cefalea, depressione, ansia, nebbia cognitiva e/o irritabilità.

La divulgazione presenta anche kit comprendenti qualsiasi degli anticorpi anti-IL-15, e questi kit possono essere usati per fornire anticorpi e altri agenti per uso in metodi diagnostici, di ricerca di base o terapeutici, tra gli altri. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare l'anticorpo in un metodo per trattare una celiachia. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare l'anticorpo in un metodo per trattare una celiachia refrattaria. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare l'anticorpo in un metodo per trattare o inibire uno o più sintomi di esposizione a glutine, ad esempio, in un paziente con una sensibilità o un'allergia al glutine. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare l'anticorpo in un metodo per trattare una artrite reumatoide. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare

l'anticorpo in un metodo per trattare una psoriasi. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare l'anticorpo in un metodo per trattare una malattia infiammatoria intestinale. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare l'anticorpo in un metodo per trattare un diabete di tipo 1. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare l'anticorpo in un metodo per trattare una alopecia areata. In alcuni aspetti, i kit comprendono qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente e istruzioni per usare l'anticorpo in un metodo per trattare una leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T.

Sono forniti anche metodi per rilevare IL-15 in un campione di tessuto isolato da un soggetto. Generalmente, tali metodi comprendendo mettere a contatto qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente con un campione di tessuto isolato da un soggetto per formare un complesso anticorpo-IL-15 con il recettore-alfa di IL-15 e rilevare il complesso nel campione di tessuto. Il metodo può inoltre comprendere isolare il campione di tessuto dal soggetto. Il campione di tessuto può provenire da tessuto gastrointestinale, incluso tessuto esofageo, tessuto dello stomaco, tessuto di intestino tenue, tessuto di intestino crasso e altro tessuto dal tratto gastrointestinale. L'anticorpo può essere coniugato a una marcatura rilevabile. L'anticorpo può essere rilevato con un anticorpo secondario che è marcato con una marcatura rilevabile. Tali metodi possono essere effettuati *in vivo*, *in vitro*, o *in situ*.

Sono forniti anche metodi per rilevare un complesso di IL-15 e recettore-alfa di IL-15 in un campione di tessuto isolato da un soggetto. Generalmente, tali metodi comprendendo mettere a contatto qualsiasi anticorpo anti-IL-15 descritto o esemplificato nella presente con un campione di tessuto isolato da un soggetto per formare un complesso anticorpo-antigene dell'anticorpo anti-IL-15 legato a un complesso di IL-15 e recettore-alfa di IL-15 e rilevare il complesso anticorpo-antigene nel campione di tessuto. Il metodo può inoltre comprendere isolare il campione di tessuto dal soggetto. Il campione di tessuto può provenire da tessuto gastrointestinale, incluso tessuto esofageo, tessuto dello stomaco, tessuto di intestino tenue, tessuto di intestino crasso e altro tessuto dal tratto gastrointestinale. L'anticorpo può essere coniugato a una marcatura rilevabile. L'anticorpo può essere

rilevato con un anticorpo secondario che è marcato con una marcatura rilevabile. Tali metodi possono essere effettuati *in vivo*, *in vitro*, o *in situ*.

I seguenti esempi sono forniti per descrivere la divulgazione in maggiore dettaglio. Essi sono destinati a illustrare, non a limitare, la divulgazione. Negli esempi, un riferimento a una posizione di un residuo è un riferimento alla posizione nella sequenza pertinente, come esposto nella presente, se non diversamente indicato.

Esempio 1

Generazione di ratti transgenici, immunizzazione e produzione di ibridomi

1.1 Proteina di IL-15 e proteina di IL-15R α

Interleuchina 15 umana (IL-15) è stata acquistata (Sigma) o prodotta in un sistema di espressione di HEK293F di mammifero usando plasmidi codificanti IL-15 umana e il recettore solubile di IL-15 (IL-15R α) con un tag HIS e AVI situato all'N-terminale (SEQ ID NO: 512) in un rapporto 1:1.

1.2 Generazione di ratti transgenici

I ratti transgenici sono stati generati come descritto nella pubblicazione PCT n. WO 08/151081. In breve, un costrutto di espressione di meganucleasi è stato integrato nel genoma di un animale soggetto. L'espressione della meganucleasi in cellule germinali è risultata in rotture a doppio filamento in geni di immunoglobulina di ratto endogeni. L'accoppiamento di tali ratti transgenici è risultato in progenie con geni di immunoglobulina di ratto endogeni mutati/inattivati.

I ratti transgenici sono inoltre modificati per trasportare geni di immunoglobulina umani artificiali in modo che i ratti siano in grado di produrre anticorpi con regioni variabili completamente umane.

1.3 Immunizzazioni

Per generare anticorpi monoclonali completamente umani per il complesso di IL-15 con il recettore alfa di IL-15, ratti transgenici (generati come descritto sopra) sono stati immunizzati con DNA codificante IL-15 umana e con DNA codificante IL-15R α umano.

Dieci animali sono stati immunizzati e la risposta immunitaria è stata monitorata nel corso dell'immunizzazione con campioni di plasma ottenuti mediante prelievi submandibolari. Il plasma è stato sottoposto a screening per

l'espressione di anticorpi mediante ELISA, e gli animali con titoli sufficienti di anticorpi anti-IL-15 sono stati selezionati per la fusione e la generazione di ibridomi. Negli animali con un alto titolo è stato effettuato un richiamo per via sottocutanea con complesso di IL-15 umana ricombinante 5 giorni prima del sacrificio.

1.4 Generazione di ibridomi che producono anticorpi monoclonali per il complesso di IL-15

Per generare ibridomi che producono anticorpi monoclonali per il complesso di IL-15 con il recettore alfa di IL-15, splenociti e cellule linfonodali da animali immunizzati sono stati isolati e fusi con una linea cellulare immortalizzata. Sospensioni monocellulari di linfociti sono state fuse con cellule di mieloma murino non secernenti P3X63Ag8.653 (ATCC, CRL-1580). Le cellule sono state piastrate ad approssimativamente 1×10^5 cellule/ml in piastre per microtitolazione a fondo piatto, cui ha fatto seguito incubazione di 2 settimane in terreno selettivo contenente, oltre ai reagenti comuni, il 10% di siero di clone fetale e $1 \times$ HAT (Sigma). I pozzetti individuali sono stati quindi sottoposti a screening mediante ELISA e BIACORE® per anticorpi IgG anti-IL-15 umana con alta affinità.

Esempio 2

Screening di ibridomi

2.1 Uso di ELISA per selezionare anticorpi che si legano al complesso di IL-15 ma che non si legano al recettore α di IL-15 non complessato

Le piastre per microtitolazione sono state rivestite con IL-15 purificata o IL-15R α purificato o complesso di IL-15 purificato. In breve, piastre per microtitolazione sono state rivestite con proteina purificata in PBS e poi bloccate con proteine irrilevanti quali albumina sierica bovina (BSA) diluita in PBS. Diluizioni di surnatanti di ibridoma sono state aggiunte a ciascun pozzetto e incubate per 1-2 ore a 37 °C. Le piastre sono state lavate con PBS/TWEEN® 20 e poi incubate con un reagente policlonale Fc-specifico di capra anti-IgG umana coniugato a un reagente di rilevamento adatto (ad esempio, perossidasi di rafano, fosfatasi alcalina) per 1 ora a 37 °C. Dopo il lavaggio, le piastre sono state sviluppate con substrato adatto (ad esempio, 3,3',5,5 tetrametilbenzidina, TMD) e analizzate a una OD di 405. Ibridomi che producevano anticorpi che mostravano reattività positiva con il complesso di IL-15 ma non con IL-15R α sono stati selezionati per un'ulteriore caratterizzazione.

2.2 Uso di ELISA basato su cellule (cELISA) per selezionare anticorpi che si legano al complesso di IL-15 ma che non si legano al recettore α di IL-15 non complessato

Ciascuno degli ibridomi testati come sopra è stato anche testato in un saggio di immunoassorbimento enzimatico basato su cellule (cELISA) per selezionare anticorpi che si legano al complesso di IL-15 ma che non si legano a IL-15R α non complessato.

cELISA è stato effettuato come segue. Cellule HEK sono state trasfettate con DNA codificante IL-15 e IL-15R α in modo che esprimessero il complesso di IL-15. Le cellule HEK trasfettate sono state applicate a rivestimento su una piastra ELISA e diluizioni di surnatanti di ibridoma sono state applicate alla piastra in modo che potessero legarsi al complesso di IL-15 espresso sulla superficie delle cellule. Il saggio è stato ripetuto usando cellule HEK trasfettate con IL-15R α in modo che esprimessero IL-15R α non complessato. Il vantaggio di usare il cELISA in aggiunta all'ELISA classico sta nel fatto che per lo screening degli anticorpi viene usato un complesso di proteina nativa.

Come controllo positivo, l'espressione sulla superficie cellulare del complesso di IL-15 o di IL-15R α non complessato è stata analizzata usando un anticorpo anti-IL-15 umana-ficoeritina (PE) (R&D Systems, n. di cat. IC2471P). Gli anticorpi produttori di ibridomi che mostravano reattività positiva con il complesso di IL-15 ma non con IL-15R α sono stati selezionati per un'ulteriore caratterizzazione.

Una selezione rappresentativa dei risultati è mostrata nella Figura 1. Anticorpo 4 si è legato a IL-15 non complessata e al complesso di IL-15, ma non a IL-15R α non complessato. Anticorpo 1A6 non si è legato a IL-15 non complessata, al complesso di IL-15 o a IL-15R α e non è stato selezionato per un'ulteriore caratterizzazione. Anticorpo 1B3 si è legato a IL-15 non complessata, al complesso di IL-15 e a 15R α . Il legame a IL-15R α non complessato è svantaggioso poiché indica che i cloni non sono specifici per IL-15.

Esempio 3

Identificazione di anticorpi candidati per un ulteriore sviluppo

3.1 Saggio basato su cellule CTLL-2

1.500 campioni di ibridoma che si legavano al complesso di IL-15 ma non a IL-15R α sono stati testati in un

saggio basato su cellule CTLL-2 murine per determinare quali neutralizzano l'attività biologica di IL-15. La linea cellulare CTLL-2 è derivata da linfoma a cellule T citotossiche (ATCC: TIB-214) e risponde sia a IL-2 sia a IL-15.

Surnatanti di ibridoma (anticorpi non purificati) sono stati testati per la loro capacità di neutralizzare la proliferazione di cellule CTLL-2 indotta da IL-15.

Cellule CTLL-2 sono state incubate in terreno completo senza IL-2 o IL-15 per 4 ore prima del test. Cellule CTLL-2 (5×10^4 /pozzetto) sono state incubate in piastre da 96 pozzetti con complesso di IL-15 con il recettore alfa di IL-15 a 200 pM per indurre proliferazione cellulare. Surnatanti di ibridoma sono stati aggiunti alle piastre e incubati per 48 ore. L'inibizione della proliferazione cellulare è stata poi valutata usando CELLTITER-GLO[®] Luminescent Cell Viability Assay (Promega) secondo le istruzioni del produttore e letto su GLOMAX[®] 96 Microplate Luminometer (Promega). Dati non mostrati.

3.2 Saggi BIACORE[®]

In parallelo ai saggi basati su cellule descritti sopra, i 1.500 ibridomi sono stati testati anche per l'attività di legame al complesso di IL-15 e la loro affinità è stata misurata. È stato usato un saggio di risonanza plasmonica di superficie (SPR). Lo screening SPR è stato condotto usando un BIACORE[®] 4000 Biosensor (GE Healthcare) in un saggio di passaggio di analita a concentrazione singola. CM5 Series S (GE Healthcare) è stato ancorato alla macchina. È stata usata la normalizzazione con soluzione di normalizzazione Bia (GE Healthcare). L'indirizzamento idrodinamico è stato eseguito sul chip ancorato e ha superato il controllo di qualità interno.

Un anticorpo anti-frammento Fc di ratto (Bethyl A110-136A) è stato immobilizzato sulla superficie di un chip sensore CM5 usando un kit di accoppiamento amminico (GE Healthcare). L'anticorpo è stato diluito in acetato di sodio, pH 4,5 a una concentrazione di 50 µg/ml per immobilizzazione ed è stato immobilizzato nei punti 1, 2, 4, 5 nelle cellule di flusso 1-4 usando il tampone HBS-EP+ (GE Healthcare) e un tempo di accoppiamento di 10 minuti. Tutte le interazioni sono state misurate a 25 °C. Ciò è risultato in un livello di immobilizzazione di 10.000-12.000 unità di risposta per ciascun punto nelle quattro celle di flusso. Le cellule sono state rigenerate usando un tampone di acido fosforico 100 mM.

Per la valutazione del legame degli ibridomi, 70 µl di tampone di corsa HBS-EP+ sono stati aggiunti a 50 µl di surnatante di ibridoma di ratto. È stato usato il seguente metodo:

Avvio - Rigenerazione, 3 cicli, 10 secondi ciascuno a 30 µl/minuto

Corsa campione:

Cattura - Punto 1 - Celle di flusso 1-4 - Iniezione 130 secondi- 30 µl/minuto - iniezione normale - 4 campioni differenti sono caricati in questo passaggio nel punto 1 da ciascuna delle quattro celle di flusso
Cattura - Punto 5 - Celle di flusso 1-4 - Iniezione 130 secondi - 30 µl/minuto - iniezione normale - 4 campioni differenti sono caricati in questo passaggio nel punto 1 da ciascuna delle quattro celle di flusso
campione - Tutti i punti, Tutte le celle di flusso - Iniezione 60 secondi, off-rate 60 secondi - 30 µl/minuto - iniezione normale - complesso di IL-15 umana (20 µg/ml; lotto 491p90A) è iniettata su tutte le celle di flusso e tutti i punti.

Rigenerazione 1 - 20 secondi acido fosforico 100 mM

Rigenerazione 2 - 15 secondi acido fosforico 100 mM

Rigenerazione 3 - 10 secondi acido fosforico 100 mM

Tra ogni piastra da 96 pozzetti è stato eseguito un altro ciclo di rigenerazione, come per il ciclo di avvio.

Analisi

Usando il software BiaEvaluation, la cattura con cinetica è stata usata per l'analisi. I sensorgrammi per 5-4 e 1-2 sono stati analizzati. Ciò ha consentito di sottrarre il segnale del complesso di IL-15 da un punto che non conteneva anticorpi. Il punto 3 non è stato usato nell'analisi. Ciascun sensorgramma è stato poi analizzato e quei campioni che non manifestavano alcun legame dell'anticorpo al complesso sono stati respinti e quelli che mostravano un legame al complesso di IL-15 con il recettore-alfa di IL-15 sono stati approvati. È stato eseguito un adattamento della curva ed è stata ottenuta una tabella delle misurazioni di affinità.

3.3 Sequenziamento della regione variabile

L'identità molecolare delle regioni variabili di anticorpo nei sedimenti di ibridomi non clonali selezionati è stata stabilita mediante reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa.

In breve, piastre da 96 pozzetti contenenti sedimenti di ibridomi sono state scongelate dopo criopreservazione a -

80 °C in RNALATER® (Thermo). Le piastre sono state centrifugate a 1000 x g per 5 minuti per far sedimentare le cellule e il tampone RNALATER® è stato rimosso. L'RNA è stato isolato dalle piastre di ibridomi usando un kit di purificazione di RNA totale da 96 pozzetti GENELUTE™ (Sigma n. RTN9602, RTN9604) secondo il protocollo del produttore. La concentrazione e la qualità dei campioni di RNA risultanti sono state determinate usando uno spettrofotometro NANODROP® 8000 (Thermo). L'RNA è stato retro-trascritto in cDNA usando un primer oligo(dT) e una trascrittasi inversa AccuScript (Agilent n. 600184). La reazione di sintesi di cDNA è stata assemblata secondo il protocollo del produttore e la sintesi di cDNA è stata effettuata a 42 °C per 30 minuti.

L'amplificazione di regioni variabili di anticorpi umani dagli ibridomi derivati da roditori transgenici è stata eseguita mediante PCR usando DNA polimerasi PfuUltrall (Agilent) o Q5 ad alta fedeltà (NEB) secondo le istruzioni del produttore. Le catene pesanti sono state amplificate usando coppie di primer specifiche per la sequenza di DNA di regione costante di catena pesante di roditore e le sequenze di DNA delle sequenze leader di catena pesante umana. Le regioni variabili di catena leggera lambda sono state similmente amplificate usando coppie di primer specifiche per la sequenza di DNA di regione costante lambda umana e le sequenze di DNA di sequenze leader di catena lambda umana.

L'amplificazione riuscita delle regioni variabili è stata confermata facendo correre una piccola aliquota della reazione PCR su un gel usando un sistema di elettroforesi su e-gel (Thermo). La pulizia post-PCR delle reazioni è stata eseguita usando un sistema di pulizia di PCR da 96 pozzetti GENELUTE™ (Sigma n. PCR9604) secondo il protocollo del produttore. La concentrazione del DNA purificato risultante è stata valutata usando uno spettrofotometro Nanodrop. Il sequenziamento Sanger dei frammenti di PCR è stato eseguito usando oligo progettati per legarsi internamente agli ampliconi di catena pesante o leggera. Le sequenze di DNA risultanti sono state tradotte concettualmente in sequenze di amminoacidi per un'ulteriore analisi prima del loro uso nella generazione di catene di anticorpo a lunghezza intera. Le regioni variabili di anticorpo con sequenze di amminoacidi peculiari (con almeno un cambiamento di amminoacido nella sequenza intera) sono state selezionate per la conversione in anticorpi umani a lunghezza intera.

3.4 Generazione di plasmidi per la produzione di anticorpi

Sequenze di regione variabile sono state ritradotte in sequenze di DNA usando la tecnologia GNEOPTIMIZER[®] prima della sintesi del risultante DNA *de novo* mediante assemblaggio di oligonucleotidi sintetici (GeneArt, Germania). Le sequenze di regione variabile di catena pesante e leggera sintetizzate sono state subclonate in vettori di espressione di mammifero contenenti una regione costante di catena pesante di IgG1 umana (come numero di accessione Swissprot PO1857) o una regione costante lambda umana (numero di accessione Swissprot P0CG05) a rendere catene di anticorpo a lunghezza intera.

3.5 Espressione di anticorpi

Anticorpi sono stati prodotti mediante co-trasfezione di plasmidi codificanti catene pesanti e leggere di anticorpo in cellule EXPI293[®] (Life Technologies). Il giorno prima della trasfezione, è stato determinato il numero di cellule necessarie per l'esperimento. Per ciascuna trasfezione da 20 ml, erano richieste $3,6 \times 10^7$ cellule in 20 ml di EXPI293[®] Expression Medium. Il giorno prima della trasfezione, le cellule sono state seminate in provette per bioreattore da 50 ml TPP a una densità di $0,9 \times 10^6$ cellule vitali/ml e incubate per tutta la notte a 37 °C in un'atmosfera umidificata all'8% di CO₂ in aria su un agitatore orbitale che ruotava a 200 giri al minuto. Il giorno della trasfezione, il numero e la vitalità delle cellule sono stati determinati usando un contatore di cellule automatizzato. Sono state usate solo colture con >98% di cellule vitali. Per ciascuna trasfezione da 20 ml, complessi lipide-DNA sono stati preparati diluendo 10 µg di DNA di catena pesante e 10 µg di DNA di catena leggera in OPTI-MEM[®] I Reduced Serum Medium (n. di cat. 31985-062) fino a un volume totale di 1,0 ml. 54 µl di EXPIFECTAMINE[®] 293 Reagent sono stati diluiti in terreno OPTI-MEM[®] I fino a un volume totale di 1,0 ml. Entrambe le fiale sono state miscelate delicatamente e incubate per 5 minuti a temperatura ambiente. Dopo l'incubazione, il DNA diluito è stato miscelato con EXPIFECTAMINE[®] 293 Reagent diluito e la miscela DNA-EXPIFECTAMINE[®] 293 Reagent è stata incubata per altri 20 minuti a temperatura ambiente per consentire la formazione di complessi DNA-EXPIFECTAMINE[®] 293 Reagent. Dopo l'incubazione, 2 ml di complesso DNA-EXPIFECTAMINE[®] 293 Reagent sono stati aggiunti a ciascuna provetta per bioreattore da 50 ml TPP. Alla provetta di controllo negativo, sono stati aggiunti 2 ml di terreno OPTI-MEM[®] I invece del complesso DNA-EXPIFECTAMINE[®] 293 Reagent. Le cellule sono state incubate in un incubatore a 37 °C con un'atmosfera

umidificata all'8% di CO₂ in aria su un agitatore orbitale che ruotava a 200 giri al minuto. Approssimativamente 16-18 ore dopo la trasfezione, 100 µl di EXPIFECTION[®] 293 Transfection Enhancer 1 e 1,0 ml di EXPIFECTION[®] 293 Transfection Enhancer 2 sono stati aggiunti a ciascuna provetta. Gli anticorpi sono stati raccolti approssimativamente 72 ore dopo la trasfezione.

3.6 Purificazione di anticorpi

Culture di cellule EXPI293[®] trasfettate sono state centrifugate in provette falcon da 50 ml a 3000 x g per 20 minuti, e i surnatanti sono stati filtrati usando un filtro da 0,22 µm (Corning). I surnatanti contenenti anticorpi sono stati purificati usando un robot Gilson ASPEC GX274 mediante cromatografia con Proteina A. In breve, cartucce SPE (Agilent, 12131014) impaccate con 1,2 ml di resina di Proteina A MABSELECT SURE[®] (GE Healthcare) sono state pre-equilibrate con 3 volumi di colonna di 1×PBS. 18 ml di surnatante sono stati fatti correre sulle colonne, cui ha fatto seguito un lavaggio con 4 ml di 1×PBS. Ciascuna colonna è stata pre-eluita con 0,9 ml di acido citrico 0,1 M, pH 2,9. Gli anticorpi purificati sono stati eluiti con 2 ml di acido citrico 0,1 M, pH 2,9. Gli anticorpi sono stati dissalati in PBS Sørensen (KH₂PO₄ 59,5 mM, Na₂HPO₄·2H₂O 7,3 mM, NaCl 145,4 mM (pH ~5,8)) usando colonne PD-10 (GE Healthcare).

3.7 Diluizione a tre punti su cellule CTLL-2

Ciascun anticorpo purificato è stato testato a tre differenti diluizioni per la sua capacità di inibire la proliferazione di cellule CTLL-2 mediata da IL-15.

Cellule CTLL-2 sono state incubate in terreno completo senza IL-2 o IL-15 per 4 ore prima del test. Le cellule (5×10⁴ /pozzetto) sono state incubate in piastre da 96 pozzetti con 200 pM di complesso di IL-15 con il recettore alfa di IL-15, la concentrazione che ha indotto il 50% della massima proliferazione cellulare (EC₅₀). Diluizioni di anticorpo sono state aggiunte alle piastre e incubate per 48 ore. Sono state usate tre diluizioni di anticorpi anti-IL-15: 2000 pM, 200 pM e 20 pM. L'inibizione della proliferazione cellulare è stata poi valutata usando CELLTITER-GLO[®] Luminescent Cell Viability Assay (Promega) secondo le istruzioni del produttore e letto su GLOMAX[®] 96 Microplate Luminometer (Promega). I dati sono stati espressi come unità di luminescenza relative (il numero di cellule vitali in coltura in base alla quantificazione dell'ATP presente, un indicatore di

cellule metabolicamente attive).

Questa dose-risposta grezza della capacità degli anticorpi di neutralizzare funzionalmente l'attività biologica di IL-15 è stata usata per selezionare anticorpi per un'ulteriore analisi. Una selezione rappresentativa dei risultati è mostrata nella Figura 2A. Anticorpo 4 era un antagonista altamente potente dell'attività di IL-15.

3.8 Dose-risposta completa su cellule CTLL-2

Anticorpi selezionati sono stati analizzati in una versione a 10 punti del saggio su cellule CTLL-2 di cui sopra allo scopo di generare curve dose-risposta complete.

Una selezione rappresentativa dei risultati è mostrata nella Figura 2B. Il profilo di inibizione relativa di ciascun anticorpo è stato valutato usando il valore di IC_{50} (la concentrazione di anticorpi anti-IL-15 alla quale la proliferazione cellulare è ridotta della metà). Tra gli anticorpi testati, gli anticorpi più potenti erano Anticorpo 4 e Anticorpo 10F.

3.9 Dose-risposta completa su cellule NK-92

Gli anticorpi più potenti nel saggio su cellule CTLL-2 sono stati sottoposti a un ulteriore saggio cellulare usando cellule NK-92. La linea cellulare è derivata da linfoma non Hodgkin maligno NK (ATCC: CRL-2407).

Cellule NK-92 sono state incubate in terreno completo senza IL-2 o IL-15 per 4 ore prima del test. Le cellule (5×10^4 /pozzetto) sono state incubate in piastre da 96 pozzetti con IL-15 complessata con il recettore alfa di IL-15 a 25 pM (EC_{50}) per indurre proliferazione cellulare. Dosi di anticorpo sono state aggiunte alle piastre e incubate per 48 ore. L'inibizione della proliferazione cellulare è stata poi valutata usando CELLTITER-GLO[®] Luminescent Cell Viability Assay (Promega) secondo le istruzioni del produttore e letto su GLOMAX[®] 96 Microplate Luminometer (Promega) come descritto sopra. I dati sono stati espressi come unità di luminescenza relative.

Una selezione rappresentativa dei risultati è mostrata nella Figura 3. Il profilo di inibizione relativa di ciascun anticorpo è stato valutato usando il valore di IC_{50} . Anticorpo 4 aveva il più basso valore di IC_{50} inibitoria (0,1 nM) ed è stato identificato come l'inibitore più potente della proliferazione cellulare indotta da IL-15.

Esempio 4

Modifica dell'anticorpo

Anticorpo 4 è stato alterato allo scopo di fornire un effetto positivo sulle proprietà biofisiche dell'anticorpo, nonché di migliorarne la potenza.

4.1 Sede di amminoacidi critici per il legame

Varianti dell'anticorpo originario sono state generate modificando ciascun residuo nelle sequenze di CDR e valutando l'effetto sulla potenza e sulle proprietà di legame dell'anticorpo (scansione di CDR). Nove varianti in ciascuna posizione di CDR sono state generate modificando i residui in alanina (A), acido aspartico (D), istidina (H), lisina (K), leucina (L), glutammina (Q), serina (S), triptofano (W) o tirosina (Y). Questi nove amminoacidi sono stati scelti a causa della loro gamma di proprietà in modo che tutte le proprietà funzionali fossero testate, come mostrato nella Tabella 1.

Tabella 1. Proprietà funzionali di amminoacidi.

Amminoacido	Proprietà funzionale
Alanina (A)	Piccole dimensioni
Acido aspartico (D)	Acido
Istidina (H)	Basica; struttura ad anello
Lisina (K)	Basica
Leucina (L)	Idrofoba
Glutammina (Q)	Ammide
Serina (S)	Nucleofila
Triptofano (W)	Aromatico
Tirosina (Y)	Aromatica

Ciò è risultato nella selezione di ~520 varianti dell'Anticorpo 4, ciascuna differendo dall'Anticorpo 4 per 1 amminoacido. Gli anticorpi sono stati generati come descritto in precedenza e lo screening è stato eseguito usando risonanza plasmonica di superficie su un sistema Biacore T200 (GE Healthcare) usando un chip CM5 Protein A (GE Healthcare). Il tampone di corsa usato era HBS-EP+ (GE Healthcare) e tutte le interazioni sono

state misurate a 25 °C e il tasso di raccolta dei dati è stato impostato a 10 Hz. Prima di praticare il metodo, è stato eseguito un ciclo di avvio in cui entrambe le celle di flusso del chip sono state pulite con due impulsi consecutivi da 60 s di acido citrico 0,1 M (pH 3,0).

Surnatanti di cellule EXPI293[®] F co-esprimenti varianti di anticorpo sono stati diluiti 1 a 100 in HBS-EP+ (GE Healthcare) e il complesso di IL-15 umana è stato diluito a 10 µg/ml nello stesso tampone. Gli anticorpi sono stati catturati sulla seconda cella di flusso del chip e il legame è stato misurato mediante iniezione di 30 µl di complesso di IL-15 umana a una portata di 30 µl/minuto su entrambe le cellule di flusso e lasciando 120 s di tempo di dissociazione. La superficie del chip è stata rigenerata tra i cicli con due impulsi consecutivi da 60 s di acido citrico 0,1 M (pH 3,0) su entrambe le celle di flusso.

I dati di FC2-1 sono stati usati per l'analisi. I sensorgrammi risultanti sono stati analizzati creando due punti di segnalazione personalizzati, ciascuno calcolato per una finestra da 1 s che inizia 5 s dopo l'iniezione del campione ("legame precoce") o 5 s prima della fine della dissociazione ("legame tardivo"). Gli anticorpi sono stati classificati in base al rapporto di questi due punti di segnalazione ("legame tardivo"/"legame precoce") come una stima del tasso di dissociazione. I livelli di cattura relativi sono stati usati come indicatore grezzo di produttività. I risultati degli esperimenti di modifica di CDR sono mostrati nelle Figure 5-34. Le Figure 5-33 mostrano singole modifiche che hanno portato a un anticorpo migliorato (grigio ombreggiato) e la Figura 34 riassume le modifiche singole e multiple testate che hanno portato a un anticorpo migliorato.

Questi esperimenti hanno identificato gli amminoacidi che erano critici per il legame e la potenza, nonché gli amminoacidi che potevano essere sostituiti senza alcun cambiamento di legame o di potenza. Sorprendentemente, è stato trovato che la sostituzione di amminoacidi in posizione 54 o 56 nella CDR2 della catena pesante con amminoacidi aromatici Y o W portava a un aumento della potenza dell'anticorpo.

Ulteriori varianti sono state realizzate per testare la sostituzione di amminoacidi in posizione 54 o 56 nella CDR2 della catena pesante con un amminoacido aromatico fenilalanina (F). Queste due varianti hanno anche mostrato un aumento della potenza nel saggio di proliferazione di cellule NK-92.

Varianti doppie sono state generate laddove entrambi gli amminoacidi in posizione 54 o 56 della CDR2 della

catena pesante sono stati modificati in Y, W o F. La potenza delle varianti doppie è stata valutata nel saggio di proliferazione di cellule NK-92 come descritto nella sezione 3.9. I risultati sono mostrati nella Tabella 2.

Tabella 2. Varianti doppie 54-56.

		Posizione 54		
		F	Y	W
Posizione 56	F	4,9 pM	6,6 pM	3,4 pM
	Y	11,2 pM	7,4 pM	10,1 pM
	W	8,3 pM	7,6 pM	5,1 pM

È stato trovato che l'effetto dell'inclusione di due amminoacidi aromatici nelle posizioni 54 e 56, anziché essere controproducente, portava invece a un miglioramento cumulativo della potenza.

Anticorpo 11 (comprendente 54Y e 56Y) presente un miglioramento di almeno 10 volte della IC_{50} nel saggio di proliferazione di cellule NK-92 rispetto all'Anticorpo 4 (Figura 35 e Tabella 3).

4.2 Modifica di Anticorpo 4 per ridurre potenziali epitopi immunogeni

Per rimuovere epitopi potenzialmente immunogeni negli anticorpi, possono essere realizzate sostituzioni nella sequenza di peptidi per ripristinare la sequenza in questa regione nella sequenza di anticorpo di linea germinale. La sostituzione 182aS nella catena pesante (Anticorpo 63) è risultata in una sequenza di linea germinale e ha rimosso il peptide immunogeno previsto in questa regione. Questa sostituzione non ha avuto alcun impatto sulla potenza nel saggio NK-92, come mostrato nella Tabella 3 (Anticorpo 63 rispetto all'Anticorpo 11).

La sostituzione N30S nella catena leggera (Anticorpo 73) è risultata in una sequenza di linea germinale e ha rimosso il peptide immunogeno previsto in questa regione. Questa sostituzione ha avuto un impatto minimo sulla potenza nel saggio NK-92, come mostrato nella Tabella 3 (Anticorpo 73 rispetto all'Anticorpo 11).

Quando entrambe le sostituzioni sono state combinate in un anticorpo, Anticorpo 64, è stata osservata una leggera riduzione della potenza rispetto all'Anticorpo 11 (Figura 35).

Tabella 3. Elenco di varianti ad immunogenicità ridotta

Anticorpo n.	Sostituzioni di catena pesante	Sostituzioni di catena leggera	IC ₅₀ (NK-92) in pM	VH, SEQ ID NO:	VL, SEQ ID NO:	L, intera, SEQ ID NO:
Anticorpo 4	Tipo selvatico	WT	148	7	8	9
Anticorpo 11	S54Y + N56Y	WT	6,3	454	8	9
Anticorpo 63	S54Y + N56Y + 182aS	WT	4,21075	4	8	
Anticorpo 64	S54Y + N56Y + 182aS	N30S	13,5975	4	455	456
Anticorpo 65	S54Y + N56Y + 182aS	D92E	42,48	4	503	
Anticorpo 66	S54Y + N56Y + 182aS	S93L	6,0443	4	457	458
Anticorpo 67	S54Y + N56Y + 182aS	S93E	7,688	4	505	
Anticorpo 68	S54Y + N56Y + 182aS	S93F	5,338	4	459	460
Anticorpo 69	S54Y + N56Y + 182aS	N30S+D92E	162,5	4	507	
Anticorpo 70a	S54Y + N56Y + 182aS	N30S+S93L	18,178	4	5	6
Anticorpo 71	S54Y + N56Y + 182aS	N30S+S93E	26,39	4	509	
Anticorpo 72	S54Y + N56Y + 182aS	N30S+S93F	20,93	4	510	
Anticorpo 73	S54Y + N56Y	N30S	11,842	454	455	
Anticorpo 74	S54Y + N56Y	D92E	33,9	454	503	
Anticorpo 75	S54Y + N56Y	S93L	3,136	454	457	
Anticorpo 76	S54Y + N56Y	S93E	7,686	454	505	
Anticorpo 77	S54Y + N56Y	S93F	5,694	454	506	
Anticorpo 78	S54Y + N56Y	N30S+D92E	168	454	507	
Anticorpo 79	S54Y + N56Y	N30S+S93L	12,38	454	5	
Anticorpo 80	S54Y + N56Y	N30S+S93E	22,75	454	509	
Anticorpo 81	S54Y + N56Y	N30S+S93F	17,29	454	510	

4.3 Modifica dell'Anticorpo 64 per migliorare la producibilità

L'analisi degli amminoacidi della sequenza variabile di catena pesante e leggera dell'Anticorpo 64 e di anticorpi correlati ha identificato amminoacidi che possono subire isomerizzazione. Cambiamenti di questi amminoacidi possono, nel tempo, alterare la stabilità dell'anticorpo. Nella catena leggera, D92 e S93 sono stati identificati come un potenziale sito di isomerizzazione di acido aspartico. Per ridurre il potenziale impatto di questi problemi previsti, sono state prodotte varianti dell'Anticorpo 64 contenenti sostituzioni di amminoacidi conservative o semi-conservative in queste posizioni. Queste sostituzioni e il loro impatto sulla potenza delle varianti risultanti sono elencati nella Tabella 4. La Figura 35 mostra una selezione rappresentativa di varianti testate nel saggio di proliferazione di cellule NK-92.

Modifiche per potenziare la producibilità cambiando D92 portano a una perdita di potenza (si veda l'Anticorpo 68 rispetto all'Anticorpo 11). Alterare S93 in L93 sorprendentemente è risultato in un miglioramento della potenza dell'anticorpo, come mostrato nella Tabella 3 e nella Figura 35.

Un sommario delle modifiche apportate all'Anticorpo 4 per generare l'Anticorpo 70 è dato nella Tabella 4.

Tabella 4. Sommario modifiche

Posizione amminoacido	Residuo non modificato (Anticorpo 4)	Residuo modificato (Anticorpo 70)	Proprietà migliorata
H54	S	Y	Potenza migliorata
H56	N	Y	Potenza migliorata
H82a	I	S	Rimuove il potenziale epitopo immunogeno mediante ripristino della linea germinale
L30	N	S	Rimuove il potenziale epitopo immunogeno mediante ripristino della linea germinale
L93	S	L	Riduce il potenziale sito di isomerizzazione

Esempio 5

Affinità e selettività recettoriale di varianti di Anticorpo 70

Sono state generate varianti di regione costante di Anticorpo 70. La regione variabile di catena pesante di Anticorpo 70 è stata sintetizzata in cornice con i domini costanti di isotipo di IgG umana descritti nella Tabella 5.

Tabella 5. Varianti di Anticorpo 70

Varianti di Anticorpo 70	SEQ ID NO
Anticorpo 70a	33
Anticorpo 70b	35
Anticorpo 70e	47
Anticorpo 70f	49

IL-15 si lega a, e segnala attraverso, un complesso composto da IL-15R α , IL-2R β e IL-2R γ . Gli anticorpi sono stati valutati per la loro capacità di legarsi a IL-15R α , nonché a citochine che condividono il recettore comune IL-2R β/γ , quali IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21. Le varianti di Anticorpo 70 non si sono legate a IL-15R α , IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21.

Il legame di varianti di Anticorpo 70 a IL-15 umana complessata con il recettore alfa di IL-15 è stato valutato usando risonanza plasmonica di superficie su un sistema BIACORE® T200 (GE Healthcare) usando Protein A Sensor Chip (GE Healthcare). Gli anticorpi sono stati catturati sulla seconda cella di flusso a un livello di 150-200 RU. Le citochine purificate sono state diluite a 10 $\mu\text{g/ml}$ in HBS-EP+. Il legame è stato misurato mediante iniezione di 45 μl di ciascuna citochina a una portata di 30 $\mu\text{l/minuto}$ attraverso entrambe le celle di flusso e lasciando 180 s di tempo di dissociazione. La superficie del chip è stata rigenerata tra i cicli con due impulsi da 10 secondi di idrossido di sodio 50 mM. Il tampone di corsa usato era HBS-EP+ (GE Healthcare) e tutte le interazioni sono state misurate a 25 °C e il tasso di raccolta dei dati è stato impostato a 10 Hz.

Un sommario dei dati di risonanza plasmonica di superficie è mostrato nella Figura 36. L'affinità può essere misurata mediante la KD (la costante di dissociazione all'equilibrio tra l'anticorpo e il suo antigene). Le varianti di Anticorpo 70 avevano i valori di KD più bassi (da 0,133 a 0,193 nM), rispetto ad Anticorpo 4 (KD media =

0,629 nM) e AMG714 (KD media = 1,84 nM). La grande differenza di KD tra varianti di Anticorpo 70 e AMG714 è determinata dal tasso di dissociazione (kd). IL-15 si dissocia da AMG714 dieci volte più velocemente del tasso di dissociazione di IL-15 da varianti di Anticorpo 70. Una volta legato a IL-15, Anticorpo 70 e sue varianti rimangono legati per più tempo e pertanto sono superiori nell'inibire l'attività di IL-15. Questo è stato testato in un saggio di potenza basato su cellule.

La potenza di varianti di Anticorpo 70 e AMG714 è stata valutata nel saggio di proliferazione di NK-92 con IL-15 complessata con il recettore alfa di IL-15 a 25 pM (EC₅₀) per indurre proliferazione cellulare come descritto nell'Esempio 3. La Figura 37 e la Tabella 6 mostrano che l'IC₅₀ delle varianti di Anticorpo 70 era da 83 a 98 volte inferiore all'IC₅₀ di AMG714. Pertanto, Anticorpo 70 era superiore nell'inibire l'attività di IL-15 in un saggio di potenza basato su cellule.

Tabella 6: valori di IC₅₀ per anticorpi anti-IL-15 nel saggio di proliferazione di NK-92

Anticorpo	IC₅₀ media (pM)	Dev. stand.	IC₅₀ minima (pM)	IC₅₀ massima (pM)
AMG714	1303,2	666.2	377.8	2653.9
Anticorpo 70a	14,7	3.8	10.2	22.0
Anticorpo 70b	13,3	2.5	10.6	16,6
Anticorpo 70e	15,7	4.7	11.7	20.9
Anticorpo 70f	14,6	5.0	7.3	29.8

Studi successivi con Anticorpo 70F sono risultati in un'affinità media per l'epitopo avente una KD di 430 pM. Complessivamente, questi risultati suggeriscono che le varianti di Anticorpo 70 hanno migliorato la capacità, l'affinità e la potenza di legame per IL-15 umana rispetto a AMG714.

Esempio 6

Mappatura degli epitopi di Anticorpo 70

La mappatura degli epitopi è stata eseguita usando esperimenti di scansione con alanina. L'analisi di modellizzazione è stata effettuata per determinare i probabili residui esposti su IL-15 che non erano coinvolti nel legame di IL-15R α . Sono stati quindi progettati costrutti di IL-15 in cui ciascuno di questi residui teoricamente

esposti è stato sostituito con un'alanina. L'elenco di queste varianti è elencato nella Tabella 7

Tabella 7: elenco di varianti di alanina di IL-15

Residuo	Posizione	Percentuale di esposizione al solvente della catena laterale
N	1	37,7
V	3	52
N	4	55
S	7	55,1
D	8	26,8
K	10	66,1
K	11	53,6
E	13	35,2
D	14	65,5
L	15	35,2
Q	17	70,7
S	18	79,1
H	20	94,5
S	29	34
D	30	78,8
H	32	57,2
P	33	61,1
S	34	69,8
K	36	46
K	41	63,6
Q	48	61,4

D	56	43,7
A	57	66,7
H	60	56,4
D	61	61
E	64	70,4
I	68	64,6
L	69	31,6
N	72	59,6
S	75	70,2
N	77	77,9
N	79	96,5
V	80	96,9
T	81	91,5
E	82	42,9
S	83	93,8
K	86	65,7
E	92	64,1
K	94	50,5
N	95	59,2
K	97	77,1
E	98	37,6
Q	101	49,5
H	105	55,2
Q	108	60,7
M	109	55,4

I	111	41,3
N	112	93,3

Questi costrutti sono stati poi co-espressi con IL-15R α e il surnatante delle colture di espressione è stato testato per l'espressione proteica e il legame ad Anticorpo 70a usando SPR.

Il tampone di corsa usato era HBS-EP+ (GE Healthcare). Tutte le interazioni sono state misurate a 25 °C e il tasso di raccolta dei dati è stato impostato a 10 Hz. I dati di FC2-1 sono stati usati per l'analisi. I sensorgrammi risultanti sono stati analizzati creando due punti di segnalazione personalizzati, ciascuno calcolato per una finestra da 5 s che inizia 10 s dopo l'iniezione del campione ("legame precoce") o 10 s prima della fine della dissociazione ("legame tardivo"). Questi valori sono stati sottratti dai valori per il controllo non trasfettato e un tasso di dissociazione relativo è stato stimato prima prendendo un rapporto di questi due punti di segnalazione personalizzati ("legame tardivo"/"legame precoce") e poi prendendo i valori risultanti come frazione del valore calcolato per IL-15 umana di tipo selvatico complessata con il recettore alfa di IL-15 (dati non mostrati).

Per confermare i risultati dello screening dei surnatanti, i campioni che mostravano un tasso di dissociazione più veloce rispetto a IL-15 umana di tipo selvatico complessata con il recettore alfa di IL-15 sono stati purificati e nuovamente testati mediante SPR. Protein A Sensor Chip (GE Healthcare) è stato usato per catturare Anticorpo 70a sulla seconda cella di flusso a un livello di cattura di 150-200 RU. I costrutti purificati di scansione con alanina di IL-15 sono stati diluiti a 10 μ g/ml in HBS-EP+ e poi è stata realizzata una serie di diluizioni di 2 volte. Il legame è stato misurato mediante iniezione di 45 μ l di ciascuna diluizione a una portata di 30 μ l/minuto attraverso entrambe le celle di flusso e lasciando 600 s di tempo di dissociazione. La superficie del chip è stata rigenerata tra i cicli con un impulso di 10 secondi di idrossido di sodio 50 mM. Il tampone di corsa usato era HBS-EP+ (GE Healthcare). Tutte le interazioni sono state misurate a 25 °C e il tasso di raccolta dei dati è stato impostato a 10 Hz. I dati di Fc2-1 sono stati usati per l'analisi e i sensorgrammi generati sono stati adattati usando un'equazione di Langmuir 1:1 (usando un adattamento di Rmax locale) per determinare la KD. I dati sono mostrati nella Figura 38 per tutte le varianti di alanina di IL-15 co-espresse con IL-15R α che mostravano una riduzione del legame agli anticorpi anti-IL-15 testati. Anticorpo 70a aveva un legame basso a IL-15 mutata

con una sostituzione Q108A. AMG714 non presenta alcun legame, o ha un legame significativamente ridotto, a IL-15 mutata con le seguenti sostituzioni di amminoacidi: E98A, Q101A, H105A e Q108A. Questi risultati indicano che la mutazione di questi 4 amminoacidi interrompe il legame di AMG714 al complesso di IL-15 con il recettore alfa di IL-15 e solo la mutazione Q108 interrompe il legame di Anticorpo 70a a IL-15 complessata con il recettore alfa di IL-15. I risultati nella Figura 38 mostrano che, per i residui in IL-15 che sono stati testati, il legame dell'anticorpo AMG714 è ridotto in seguito ad alterazione dei residui, mentre il legame di Anticorpo 70a non è stato ridotto dall'alterazione, data l'alta affinità dell'anticorpo per IL-15; solo l'alterazione di Q108 in IL-15 è risultata in una riduzione del legame da parte dell'Anticorpo 70a.

Dato che entrambi gli anticorpi (Anticorpo 70a e AMG714) avevano un legame basso o nullo al mutante di IL-15 Q108A, è stato eseguito uno screening aggiuntivo sull'Anticorpo 70a con un altro anticorpo anti-IL-15 il quale si è legato al complesso di Q108 e di IL-15 di tipo selvatico con affinità uguale, dimostrando che il mutante Q108A è ripiegato correttamente. La scansione con alanina identifica residui che, quando mutati, possono interrompere il legame dell'anticorpo a IL-15. Per determinare gli esatti residui che entrano in contatto con IL-15 e che perciò determinano l'epitopo di legame dell'Anticorpo 70a, l'interazione dell'Anticorpo 70a con IL-15 umana è stata caratterizzata mediante cristallografia a raggi X.

In preparazione agli esperimenti di cristallizzazione, IL-15 umana ricombinante è stata espressa e purificata da batteri. Fab di Anticorpo 70a (dove FAb sta per frammento legante l'antigene) è stato preparato mediante clivaggio mediato da papaina della cerniera dell'anticorpo, che separa il FAb dell'anticorpo FAb dall'Fc. Il FAb è stato purificato tramite metodi standard di cromatografia con Proteina A e complessato con IL-15. Il FAb:IL-15 è stato purificato mediante cromatografia di esclusione dimensionale e allestito per lo screening di cristallizzazione usando screening di cristallizzazione a matrice sparsa. I cristalli finali usati per la raccolta dei dati di diffrazione sono stati formati in polietilenglicole (PEG) 20000 al 10%, PEG 500 monometil etere (MME) al 20%, CaCl₂ 30 mM, MgCl₂ 30 mM, miscela tampone non specificata imidazolo/sodio cacodilato/MES (acido)/Bis-Tris 100 mM, pH 6,5. I dati di diffrazione sono stati raccolti a 2,25 Å con traiettoria del fascio i04 presso l'impianto Diamond Synchrotron. La struttura è stata risolta mediante sostituzione molecolare usando

strutture pubblicate di IL-15 umana e molecole FAb come stampi per la costruzione di modelli. La struttura è stata rifinita in modo iterativo rispetto ai dati sperimentali fino a valori R/Rfree di 23,6/28,9. La struttura mostra che le regioni variabili di Anticorpo 70a si legano in corrispondenza dei siti di legame di L-2R γ e IL-2R β di IL-15 umana, bloccando così l'interazione di tali unità recettoriali con IL-15 (Figure 39A e 39B). Ciò è inoltre dimostrato osservando le interazioni delle catene laterali di IL-15 con le catene laterali del FAb, confrontandole con le catene laterali di IL-15 che interagiscono con IL-2R γ e IL-2R β e cercando catene laterali o residui in comune con entrambe le interazioni.

La Tabella 8 elenca le interazioni tra le catene laterali di IL-15 e le catene laterali del frammento FAb di Anticorpo 70a. Le catene laterali di FAb di Anticorpo 70a che entrano in contatto con IL-15 formano il paratopo di Anticorpo 70a e anticorpi correlati. Le interpretazioni presentate nella tabella corrispondono a: "interazioni idrofobe" - interazioni di van der Waals tra coppie di atomi; "mediate da acqua" - legami idrogeno mediati da acqua tra coppie di atomi; "legame idrogeno" - legami idrogeno di eteroatomi tra 2,5-3,5 Å; "legame idrogeno H-pi" - legame idrogeno corrispondente a un atomo donatore/accettore all'interno di un aromatico

Tabella 8 - Interazioni di catene laterali di IL-15 con FAb di Anticorpo 70a

Residuo di IL-15		FAb di Anticorpo 70a			
residuo	Nome chimico dell'atomo	CDR	Residuo	Nome chimico dell'atomo	Interpretazione
Ile6	catena laterale	CDR_L1	Tyr31	Anello fenilico	Interazione idrofoba
Ser7	Carbonile dello scheletro	CDR_L1	Arg29	Carbonile dello scheletro	Legame idrogeno mediato da acqua
Lys10	Gruppo ammino	CDR_L1	Leu28	Carbonile dello scheletro	Legame idrogeno
Lys10	Gruppo ammino	CDR_L1	Arg29	Carbonile dello scheletro	Legame idrogeno

Lys10	Carbonile dello scheletro	CDR_L1	Tyr32	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Lys10	Parte alifatica della catena laterale	CDR_L1	Tyr32	Anello fenilico	Interazione idrofoba
Glu13	Carbossilato	CDR_H3	Trp99	Azoto indolico	Legame idrogeno
Glu13	Carbossilato	CDR_L2	Lys51	Ammide dello scheletro	Legame idrogeno mediato da acqua
Glu13	Carbossilato	CDR_L2	Asn53	Azoto ammidico	Legame idrogeno mediato da acqua
Asp14	Gruppo carbossilato	CDR_L1	Tyr32	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Asp14	Gruppo carbossilato	CDR_L2	Lys51	Gruppo ammino	Legame idrogeno
Ser29	Carbonile dello scheletro	CDR_H1	Ser32	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Val31	Carbonile dello scheletro	CDR_H2	Tyr52	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Pro81	Catena laterale	CDR_H2	Tyr54	Anelli fenilici	Interazione idrofoba
Gln101	Azoto ammidico	CDR_H3	Ile97	Carbonile dello scheletro	Legame idrogeno
Val104	Catena laterale	CDR_H3	Trp99	Gruppo indolo	Interazione idrofoba
His105	Azoto della catena laterale	CDR_H3	Gly98	Ammide dello scheletro	Legame idrogeno
His105	Azoto della catena laterale	CDR_H1	Ser32	Carbonile dello scheletro	Legame idrogeno
Gln108	Azoto ammidico	CDR_L3	Gly95	Carbonile dello scheletro	Legame idrogeno

Gln108	Ossigeno ammidico	CDR_L1	Tyr31	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Gln108	Ossigeno ammidico	CDR_H3	Gly99	Carbonile dello scheletro	Legame idrogeno mediato da acqua
Ile111	Carbonile dello scheletro	CDR_L3	Lys95A	Gruppo ammino	Legame idrogeno
Asn112	Azoto ammidico	CDR_H1	Trp34	Gruppo indolo	Legame idrogeno H-pi
Asn112	Carbonile dello scheletro	CDR_H2	Asn58	Azoto ammidico	Legame idrogeno
Thr113	Metile della catena laterale	CDR_H2	Tyr56	Anello fenilico	Interazione idrofoba
Ser114	C-terminale	CDR_L3	Lys95A	Gruppo ammino	Legame idrogeno

Un'analisi simile è stata eseguita sulla struttura a raggi X del complesso quaternario di recettore di IL-15 (codice pdb 4GS7). La Tabella 9 mostra i residui di IL-15 importanti per il legame del complesso di IL-15 a IL-2R γ e IL-2R β in base al legame idrogeno che si verifica tra le catene laterali di IL-15 e le catene laterali di IL-2R γ e IL-2R β .

Tabella 9 - Interazioni di catene laterali di IL-15 con IL-2R γ e IL-2R β

	Residuo di IL-15		Residuo di IL-2Rγ	
Residuo	Nome chimico dell'atomo	Residuo	Nome chimico dell'atomo	Interpretazione
Asp30	Ossigeno ammidico	Asn71	Azoto della catena laterale	Legame idrogeno
Asp30	Gruppo carbossilato	Thr105	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
His32	Azoto della catena laterale	Asp73	Gruppo carbossilato	Legame idrogeno
Gln108	Ossigeno ammidico	Tyr103	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Gln108	Gruppo ammino	Pro207	Ossigeno ammidico	Legame idrogeno
Gln108	Gruppo ammino	Ser211	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Asn112	Gruppo carbossilato	Cys160	Solfuro	Legame idrogeno

Asn112	Gruppo ammino	Tyr103	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
	Residuo di IL-15		Residuo di IL-2Rβ	
Residuo	Nome chimico dell'atomo	Residuo	Nome chimico dell'atomo	Interpretazione
Asn1	Gruppo carbossilato	Thr74	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Asp8	Gruppo carbossilato	His133	Azoto della catena laterale	Legame idrogeno
Asp8	Gruppo carbossilato	Tyr134	Gruppo idrossile	Legame idrogeno
Glu64	Gruppo carbossilato	Arg42	Gruppo ammino	Legame idrogeno
Asn65	Gruppo carbossilato	Arg42	Gruppo ammino	Legame idrogeno
Asn65	Gruppo carbossilato	Arg42	Gruppo ammino	Legame idrogeno
Ser7	Gruppo idrossile	Glu136	Gruppo carbossilato	Legame idrogeno
Asn65	Azoto della catena laterale	Gln70	Carbonile dello scheletro	Legame idrogeno

L'area superficiale accessibile al solvente, formata dall'interazione di Anticorpo 70 e IL-15 umana, è pari a 2270,9 Å². Questo valore è stato calcolato in PYMOL usando il metodo di Strake e Rupley (1973) J. Mol. Biol. 79: 351-71.

Un confronto delle interazioni di catene laterale di FAb di Anticorpo 70a con IL-15 e delle interazioni di catene laterali delle catene beta e gamma di IL2R con IL-15 ha identificato svariati residui comuni. S7 (Ser7) forma un legame idrogeno con IL-2R β , e Q108 (Gln108) e N112 (Asn112) formano legami idrogeno con IL-2R γ , (Figure 39C-39E). Questi 3 residui formano anche l'epitopo su IL-15 a cui il FAb di Anticorpo 70a si lega e con cui forma legami idrogeno, impedendo in tal modo l'interazione di IL-15 con IL-2R β e IL-2R γ .

Il motivo a tripla tirosina comprendente Y52/54/56 in CDRH2, scoperto durante la maturazione di affinità e potenza dell'Anticorpo 70a, è un determinante di legame chiave dell'anticorpo con IL-15 umana. Esaminando la struttura cristallina (Figure 39F-39H) si può vedere che questo motivo copre e protegge i residui idrofobi attorno all'elica 4 di IL-15 impedendo la solvatazione e stabilizzando la struttura.

Esempio 7

Rilevamento di citometria a flusso di varianti che si legano a IL-15 su cellule umane primarie

Per caratterizzare ulteriormente l'anticorpo, la loro capacità di legarsi a IL-15 è stata testata su cellule umane primarie. Cellule mononucleate periferiche (PBMC) umane sono state isolate e purificate dallo strato leucocitario-piastrinico usando Lymphoprep (Axis-Shield, Lymphoprep) e il legame dell'Ab leader è stato valutato mediante analisi di citometria a flusso.

1×10^6 PBMC vitali per pozzetto sono state inizialmente seminate in una piastra di polipropilene da 96 pozzetti (Sigma/Corning) e colorate con colorante Zombie Violet (Biolegend) per 20 minuti a 4 °C. Le cellule sono state inoltre colorate con blocco TruStain FcX Fc (Biolegend) diluito in tampone FACS per 10 minuti a temperatura ambiente. Per la colorazione superficiale, le PBMC sono state colorate con 10 µg/ml di anticorpi in esame o di controllo di isotipo (elencati nella Tabella 10), e incubate per 20 minuti a 4 °C. Dopo l'immunocolorazione, i campioni sono stati poi fissati con BD cytofix/cytoperm (BD Biosciences) secondo le istruzioni del produttore e conservate a 4 °C fino all'analisi. Per la colorazione intracellulare, le PBMC sono state fissate con BD cytofix/cytoperm (BD Biosciences) prima della colorazione. I campioni sono stati analizzati usando un BD FACSCanto II (BD Biosciences).

La discriminazione dei doppietti iniziali è stata eseguita su tutti gli eventi cellulari per rimuovere gli aggregati cellulari dall'analisi. Le cellule vive sono state selezionate dopo l'esclusione delle cellule morte usando un colorante di vitalità. Il gating iniziale dei leucociti ha separato le cellule come segue: cellule T CD3⁺CD8⁻, CD3⁺CD8⁺ e cellule T CD3⁺CD8⁻ (presumibilmente CD4⁺). Un'ulteriore analisi delle popolazioni di CD3 ha separato le cellule in cellule B CD19⁺ e una popolazione di cellule CD19⁻. Quest'ultima popolazione è stata in aggiunta di nuovo sottoposta a gating per selezionare cellule NK CD56dimCD16⁺ e CD56briCD16dim⁻. Inoltre, in base ai livelli di espressione di CD14 e CD16, i monociti (popolazione Hi SSC) sono stati successivamente suddivisi nei tre principali sottoinsiemi di monociti: classici (CD14⁺CD16⁻), intermedi (CD14intCD16int) e non classici (CD14dimCD16⁺).

L'analisi dei dati è stata eseguita usando il software di analisi FLOWJO® V.10.

Tabella 10. Elenco di anticorpi e coniugati.

Specificità	Coniugato	Clone	Specie e isotipo	Fornitore
Anticorpi anti-essere umano				
CD3	APC-Vio770	REA613	IgG1 umana ricombinante	Miltenyi Biotec
CD8	VioGreen	BW135/80	IgG2a murina	Miltenyi Biotec
CD14	PerCP	TUK4	IgG2a κ murina	Miltenyi Biotec
CD16	FITC	REA423	IgG1 umana ricombinante	Miltenyi Biotec
CD19	PE	LT19	IgG1 κ murina	Miltenyi Biotec
CD56	PE Vio770	AF12-7H3	IgG1 murina	Miltenyi Biotec
IL-15	iFluor647	Anticorpo 70a	IgG1 λ umana	Interno
	iFluor647	Anticorpo 70b	IgG1 λ umana	Interno
	iFluor647	Anticorpo 70e	IgG4 λ umana	Interno
	iFluor647	Anticorpo 70f	IgG4 λ umana	Interno
Anticorpo di controllo di isotipo				
Specificità	Coniugato	Clone	Specie e isotipo	Fornitore
Anti-KLH	iFluor647		IgG1 umana	Interno
C3 IgG1				
Anti-KLH	iFluor647		IgG4 umana	Interno
C3 IgG4				
APC: allofococianina; FITC: isotiocianato di fluoresceina; PE: ficoeritrina; PerCP: proteina peridina-clorofilla				

Un legame rappresentativo di varianti di Anticorpo 70 sui monociti è mostrato nella Figura 40. Un legame moderato delle varianti di Anticorpo 70 è stato rilevato sulla superficie cellulare di tutti i sottoinsiemi di monociti (classici, intermedi e non classici). Livelli di legame più alti sono stati riportati per il legame intracellulare in tutti i sottoinsiemi di monociti. Differenze marginali nei livelli di rilevamento di legame sono state trovate tra entrambe le varianti di Anticorpo 70. Un legame nullo o basso è stato rilevato in superficie su cellule T CD4⁺ e CD8⁺ e su tutti i sottoinsiemi di cellule NK; dati non mostrati. Questi risultati indicano che le

varianti di Anticorpo 70 sono state in grado di legarsi a IL-15 umana su cellule primarie.

Esempio 8

Efficacia di anticorpi anti-IL-15 in modelli animali

8.1 Neutralizzazione *in vivo* di IL-15 umana e IL-15 complessata con il recettore alfa di IL-15

Questo studio è stato intrapreso per determinare la misura in cui IL-15 umana ricombinante o complesso IL-15/IL-15R α potrebbe indurre espansione di cellule NK e NKT in topi C57BL/6, e la misura in cui un anticorpo esemplificativo della presente invenzione potrebbe neutralizzare tale induzione.

A gruppi di 8 topi C57BL/6 maschi è stata somministrata una singola dose di Anticorpo 70f (a 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 mg/kg) o controllo di isotipo (10 mg/kg) i.p. il giorno 1 (1 ora prima della prima iniezione di citochina). Cellule NK1.1⁺ sono state indotte mediante iniezione i.p. di complesso di IL-15 ricombinante (dove IL-15R α è una chimera di Fc) (1,5 μ g/topo) giornalmente per 3 giorni dal giorno 1 al giorno 3. Il giorno 4, sono state raccolte le milze dei topi. Sospensioni cellulari sono state preparate dalla milza totale di ciascun topo e contate su un contatore cellulare automatizzato. I numeri di NK1.1⁺ sono stati valutati dalle sospensioni cellulari mediante citometria a flusso in base alla % di splenociti totali. È stato usato anti-NK-1.1 di topo coniugato con ficoeritrina (BD553165). 50.000 eventi/campione sono stati acquisiti sul citometro.

Come mostrato nella Figura 41, l'iniezione del complesso di IL-15/IL-15R α ha indotto l'accumulo di cellule NK1.1⁺ nella milza dei topi. Questo accumulo poteva essere significativamente inibito mediante trattamento con Anticorpo 70f a partire da 0,3 mg/kg ma non con un anticorpo di controllo di isotipo umano.

8.2 Effetto di anticorpi anti-IL-15 sui numeri di cellule NK circolanti in primati non umani

È stato precedentemente mostrato che la somministrazione di anticorpi anti-IL-15 diminuisce i numeri di cellule NK circolanti in scimmie cinomolgo (Lebrec et al. (2013) J. Immunol. 191:5551-5558). Per caratterizzare ulteriormente l'Anticorpo 70, le conseguenze dell'attività antagonista di IL-15 sulle cellule NK circolanti è stata testata *in vivo*. Gruppi di 4 scimmie cinomolgo maschio hanno ricevuto una singola iniezione endovenosa di Anticorpo 70f a 1 o 10 mg/kg o di Anticorpo 70b a 10 mg/kg. I numeri di cellule NK circolanti sono stati quantificati mediante espressione del marcatore delle cellule NK CD159a (NKG2A), determinati mediante

analisi di citometria a flusso di campioni di sangue intero prima della dose e nei giorni dello studio 2, 5, 8, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 102, 120 e 150.

Punti temporali individuali per ciascuna scimmia e le conte mediane di cellule NK del sangue periferico (linea continua) sono mostrati in Figura 42. La somministrazione di Anticorpo 70f a 1 o 10 mg/kg o di Anticorpo 70b a 10 mg/kg è risultata in una diminuzione significativa al di sotto dei numeri di cellule NK circolanti prima della dose a partire dal giorno dello studio 7 che si è prolungata fino al giorno dello studio 120 nella maggior parte degli animali.

8.3 Effetto di anticorpi anti-IL-15 in modello rhesus di celiachia in primati non umani

Una malattia diarroica cronica chiamata "enteropatia da sensibilità al glutine" è stata descritta in un sottogruppo di scimmie rhesus in cattività alimentate con mangime contenente glutine. Quando alimentati con una dieta contenente glutine, i macachi sensibili al glutine mostravano segni e sintomi di celiachia, inclusa la presenza di autoanticorpi contro la transglutaminasi nel tessuto intestinale, anticorpi anti-gliadina nel siero, assorbimento diminuito di nutrienti, metabolismo di xenobiotici diminuito, atrofia dei villi, diversità ridotta del microbioma intestinale, diarrea cronica, perdita di peso, predisposizione al cancro e associazione immunogenetica (legata a MHC I) (Bethune MT et al. (2008) PLoS ONE. 3(2):e1614). Una dieta priva di glutine ha invertito queste peculiarità cliniche, istologiche e sierologiche, mentre la reintroduzione del glutine alimentare ha causato rapide ricadute. È interessante notare che le biopsie di macachi sensibili al glutine mostravano sovraespressione di IL-15 in tessuti del digiuno (Sestak K et al. (2016) Nutrients. 8(7):401.)

La capacità di un anticorpo anti-IL-15 dell'invenzione di inibire i sintomi indotti dal glutine è stata testata in macachi rhesus con enteropatia da sensibilità al glutine. Le diete prive di glutine (GFD) e contenenti glutine (GD) sono state somministrate a tutti i 6 macachi sensibili al glutine per indurre gli stadi di remissione e ricaduta immunologica, rispettivamente, caratterizzati da risposte positive e negative da anticorpi anti-gliadina (AGA) e anti-transglutaminasi-2 (TG2) nel siero come descritto in Sestak et al., 2015; 2016. Dopo aver indotto una ricaduta da anticorpi anti-AGA/TG2, Anticorpo 70f è stato somministrato settimanalmente per via endovenosa (e.v.) a una dose di 10 mg/kg (peso corporeo) a tre animali per 28 giorni (gruppo 1) e a tre animali per 90 giorni

(gruppo 2) mentre i macachi venivano ancora alimentati con una dieta contenente glutine. Le biopsie intestinali sono state effettuate in corrispondenza di stadi dello studio per misurare il rapporto altezza dei villi-profondità delle cripte e le conte di linfociti intraepiteliali (IEL). La presenza di auto-anticorpi contro la transglutaminasi-2 e di anticorpi anti-gliadina è stata misurata da campioni di siero. Il disegno dello studio è mostrato nella Figura 45A.

Il giudizio sugli anticorpi (IgG) anti-AGA e anti-TG2 nel siero, enteropatia da sensibilità al glutine, incluso un giudizio morfometrico sull'altezza dei villi dell'intestino tenue rispetto alla profondità delle cripte, ossia rapporti V/C, è stato formulato secondo protocolli precedentemente stabiliti da Sestak et al., 2015; 2016. Le biopsie dell'intestino tenue sono state prelevate in momenti corrispondenti alla recidiva (GD) e alla remissione (GFD) immunologica, nonché all'inizio e alla fine del periodo di trattamento con anticorpo anti-IL-15. Le biopsie sono state prelevate e processate per le conte di linfociti intraepiteliali (IEL) come descritto da Sestak et al., 2016.

Risultati:

La valutazione dei tessuti di biopsia del digiuno prelevati da macachi rhesus sensibili al glutine prima, durante e dopo il trattamento con anticorpo anti-IL-15 ha rivelato un miglioramento dell'enteropatia dopo un giudizio morfologico sull'architettura tessutale dell'intestino tenue, ossia rapporti altezza dei villi-profondità delle cripte (V/C). Con una dieta con glutine, i macachi in entrambi i gruppi presentavano una perdita significativa di architettura tessutale per l'altezza dei villi e la profondità delle cripte (Figura 45B). I rapporti V/C sono migliorati significativamente con il trattamento con anticorpo anti-IL-15 ($p < 0,0001$) a vantaggio di entrambi i gruppi di macachi celiaci, poiché tutti gli animali trattati hanno esibito un aumento dell'altezza dei villi dell'intestino tenue, ossia rapporti V/C, in misura paragonabile a controlli sani, abbinati per età (Figura 45B).

Per giudicare l'efficacia del trattamento con anticorpo anti-IL-15 in macachi rhesus sensibili al glutine, le conte di IEL dell'intestino tenue sono state confrontate tra campioni di biopsia prelevati in punti temporali rappresentanti la dieta GD (6 mesi), GFD (3 mesi) e il trattamento con anticorpo anti-IL-15 (giorni 35 e 61) mentre ricevevano GD (Figura 45C). Rispetto alla conta di IEL presa in un punto temporale precedente, quando gli animali ricevevano GD, entrambi i gruppi di trattamento con anticorpo anti-IL-15 avevano conte di IEL

significativamente più basse ($p < 0,0001$). Nonostante l'alimentazione con una dieta contenente glutine, il trattamento con anticorpo anti-IL-15, misurato al giorno 35 dopo il trattamento (TD35) nel gruppo 1 e a TD61 nei macachi del gruppo 2, è risultato in una diminuzione maggiore di IEL ($p < 0,0001$) rispetto a quella associata a 3 mesi di GFD (Figura 45C).

Prima del trattamento, i livelli di anticorpi anti-gliadina erano aumentati con l'esposizione al glutine ed erano diminuiti con una dieta priva di glutine in 5/6 animali (animale 1B senza risposta da AGA), indicando che gli animali erano sensibili al glutine (Figura 45D). Il trattamento anti-IL-15 ha ridotto gli anticorpi anti-gliadina (AGA) in 5 animali su 5 che avevano alti livelli di AGA prima del trattamento, il che è stato sorprendente dato che questi animali erano ancora esposti a una GD.

In sintesi, il trattamento con anticorpo anti-IL-15 ha attenuato una lesione della mucosa dell'intestino tenue indotta da glutine (rapporto V/C migliorato), ha attenuato l'infiammazione della mucosa dell'intestino tenue indotta da glutine (conte di IEL ridotte) e ha attenuato gli anticorpi indotti da glutine nel siero (anticorpi anti-gliadina ridotti), misurato in un modello di celiachia di macaco rhesus.

La divulgazione non è limitata alle forme di realizzazione descritte ed esemplificate sopra, ma è suscettibile di variazioni e modifiche entro la portata delle rivendicazioni allegate.

RIVENDICAZIONI

1. Anticorpo, comprendente una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 2, e comprendente una HCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 16, una HCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 17, una HCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 20, una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 25, una LCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 28, e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 29, in cui l'anticorpo si lega specificamente a IL-15 umana.

2. Anticorpo secondo la rivendicazione 1, in cui l'anticorpo comprende una HCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 18.

3. Anticorpo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'anticorpo comprende:

(a) una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 26 e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 30, in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5 e/o in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 6;

(b) una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27 e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31, in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8 e/o in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 9;

(c) una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 26 e una LCDR3 comprendente la

sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31, in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 455 e/o in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 456;

(d) una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27 e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 30, in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 457 e/o in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 458; o

(e) una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27, e una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 519, in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 459 e in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 460.

4. Anticorpo secondo la rivendicazione 1, in cui l'anticorpo comprende una HCDR2 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 19, una LCDR1 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 27, una LCDR3 comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 31, e una FR3 di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 14.

5. Anticorpo secondo la rivendicazione 4, in cui l'anticorpo comprende una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 7 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8, in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 9.

6. Anticorpo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'anticorpo comprende:

(a) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5;

- (b) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 8;
- (c) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 455; o
- (d) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 459.

7. Anticorpo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'anticorpo comprende:

- (a) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:8;
- (b) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:505;
- (c) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:509;
- (d) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:4 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:510;
- (e) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:455;
- (f) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:505;
- (g) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:506;
- (h) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:5;
- (i) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:509; o

(j) una regione variabile di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:454 e una regione variabile di catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:510.

8. Anticorpo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui l'anticorpo comprende un dominio costante di IgG, in cui, facoltativamente, l'anticorpo comprende:

(a) un dominio costante di IgG4, in cui, facoltativamente, il dominio costante di IgG4 comprende una sequenza di amminoacidi selezionata dal gruppo consistente in SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50 e SEQ ID NO: 51;

(b) un dominio costante di IgG1, in cui, facoltativamente, il dominio costante di IgG1 comprende una sequenza di amminoacidi selezionata dal gruppo consistente in SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 e SEQ ID NO: 39; o

(c) un dominio costante di IgG2, in cui, facoltativamente, il dominio costante di IgG2 comprende una sequenza di amminoacidi selezionata dal gruppo consistente in SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 e SEQ ID NO: 43.

9. Anticorpo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui:

(i) l'anticorpo inibisce la proliferazione di cellule natural killer (NK) a una IC_{50} da circa 0,1 pM a circa 900 pM in un saggio di proliferazione di cellule NK, facoltativamente

in cui l'anticorpo inibisce la proliferazione di cellule NK a una IC_{50} da circa 1 pM a circa 60 pM in un saggio di proliferazione di cellule NK, e/o

in cui l'anticorpo inibisce la proliferazione di cellule NK a una IC_{50} da circa 5 pM a circa 35 pM in un saggio di proliferazione di cellule NK; e/o

(ii) l'anticorpo è in grado di neutralizzare IL-15.

10. Anticorpo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui l'anticorpo ha un'affinità per IL-15 umana che include una costante di dissociazione (KD) inferiore a circa $1,8 \times 10^{-9}$ M, determinato mediante risonanza plasmonica di superficie, o in cui la costante di dissociazione (KD) è inferiore a 1×10^{-9} M.

11. Anticorpo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la regione variabile di catena pesante comprende la

sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e/o in cui la regione variabile di catena leggera comprende la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5.

12. Anticorpo della rivendicazione 11, in cui l'anticorpo:

(i) comprende una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:6; o

(ii) comprende inoltre una regione costante di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:49; o

(iii) comprende inoltre una regione costante di catena pesante comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:49, e in cui l'anticorpo comprende una catena leggera comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO:6.

13. Anticorpo secondo la rivendicazione 11 o 12, in cui la regione variabile di catena pesante comprende la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 4 e in cui la regione variabile di catena leggera comprende la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 5.

14. Composizione, comprendente l'anticorpo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13 e un trasportatore o eccipiente farmaceuticamente accettabile.

15. Anticorpo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13 per uso nel trattamento di celiachia, celiachia refrattaria, artrite reumatoide, psoriasi, malattia infiammatoria intestinale, diabete di tipo 1, alopecia areata, leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T, una malattia autoimmune, una malattia autoimmune nella quale IL-15 è alterata, una malattia infiammatoria o una condizione infiammatoria, o una malattia infiammatoria o una condizione infiammatoria nella quale IL-15 è alterata.

16. Metodo *in vitro* per rilevare IL-15 o un complesso di IL-15 e recettore alfa di IL-15 in un campione di tessuto isolato da un soggetto, comprendente mettere a contatto l'anticorpo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13 con un campione di tessuto isolato da un soggetto per formare un anticorpo-IL-15 complessato con il recettore alfa di IL-15 e rilevare il complesso nel campione di tessuto.

17. Cellula trasformata che esprime l'anticorpo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13.

18. Metodo per produrre un anticorpo che si lega specificamente a IL-15 umana, in cui la IL-15 è complessata

con IL-15R α , comprendente coltivare la cellula della rivendicazione 17.

19. Polinucleotide comprendente una sequenza di acido nucleico codificante una catena pesante variabile di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 1 e/o codificante una catena leggera variabile di anticorpo comprendente la sequenza di amminoacidi di SEQ ID NO: 2.

20. Vettore comprendente il polinucleotide secondo la rivendicazione 19.

21. Cellula (i) trasfettata con il vettore secondo la rivendicazione 20 o (ii) comprendente un polinucleotide comprendente un acido nucleico che codifica la catena pesante variabile di un anticorpo di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-13 e un polinucleotide comprendente un acido nucleico che codifica la catena leggera variabile dell'anticorpo.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.

LEGENDA - LISTA SEQUENZE

SEQUENCE LISTING	ELENCO DELLE SEQUENZE
Antibodies that Specifically Bind to Human IL-15 and Uses Thereof	Anticorpi che si legano specificamente a IL-15 umana e loro usi
PatentIn version 3.5	PatentIn versione 3.5
VARIANT	VARIANTE
X is S, Y, W, or F	X è S, Y, W, o F
X is N, Y, W, or F	X è N, Y, W, o F
X is I or S	X è I o S
X is N or S	X è N o S
X is S, L, or F	X è S, L, o F

LEGENDA – DISEGNI

FIGURE 1-45D	
Figure	Figura
FIGURA 1	
Hybridoma supernatants incubated on	Surnatanti di ibridoma incubati su
cells transfected with (CELISA) ...	cellule trasfettate con (CELISA) ...
plates coated with (ELISA) ...	piastre rivestite con (ELISA) ...
IL-15 complex	Complesso IL-15
free receptor IL-15R α	Recettore IL-15R α libero
Clone	Clone
ANTIBODY	ANTICORPO
% positive	% positivi
FIGURA 2A	
CTLL-2 cell proliferation assay	Saggio di proliferazione di cellule CTLL-2
Luminescence (RLU)	Luminescenza (RLU)
Ab concentration	Concentrazione Ab
Cells - IL-15	Cellule - IL-15
No Ab	Senza anticorpo
ANTIBODY	ANTICORPO
FIGURA 2B	
CTLL-2 cell proliferation assay	Saggio di proliferazione di cellule CTLL-2
Luminescence (RLU)	Luminescenza (RLU)
Ab concentration	Concentrazione Ab
ANTIBODY	ANTICORPO

FIGURA 3	
NK92 cell proliferation assay	Saggio di proliferazione di cellule NK92
Luminescence (RLU)	Luminescenza (RLU)
Anti IL-15 Ab concentration	Concentrazione di Ab anti-IL-15
isotype control	controllo di isotipo
ANTIBODY	ANTICORPO
FIGURE 4-33	
Run #	Corsa #
Amino acid Substitution	Sostituzione di amminoacidi
Capture level	Livello di cattura
binding early	legame precoce
binding late	legame tardivo
FIGURA 34A	
ANTIBODY	ANTICORPO
Heavy Chain	Catena pesante
Light Chain	Catena leggera
Wild type (WT)	Tipo selvatico (WT)
FIGURE 34B-34C	
ANTIBODY	ANTICORPO
Heavy Chain	Catena pesante
Light Chain	Catena leggera
FIGURA 35	
NK-92 proliferation assay	Saggio di proliferazione di NK-92
Luminescence (Proliferation)	Luminescenza (proliferazione)
anti IL-15 Ab concentration	Concentrazione di Ab anti-IL-15

ANTIBODY	ANTICORPO
FIGURA 36	
Sample	Campione
Human IL-15 complex	Complesso di IL-15 umana
Ligand	Ligando
ANTIBODY	ANTICORPO
FIGURA 37	
NK-92 proliferation assay	Saggio di proliferazione di NK-92
Luminescence (RLU)	Luminescenza (RLU)
anti IL-15 Ab concentration	Concentrazione di Ab anti-IL-15
ANTIBODY	ANTICORPO
FIGURA 38	
Human IL-15 complex	Complesso di IL-15 umana
Response (RU)	Risposta (RU)
Time (s)	Tempo (s)
ANTIBODY 70a	ANTICORPO 70a
FIGURA 39A	
ANTIBODY 70a	ANTICORPO 70a
FIGURA 40	
Classical	Classici
Intermediate	Intermedi
Non-Classical	Non classici
Extracellular	Extracellulare
% of Max	% del massimo
Intracellular	Intracellulare

ANTIBODY	ANTICORPO
Isotype	Isotipo
FIGURA 41	
vs isotype control	versus controllo di isotipo
splenocytes	splenociti
naive control	controllo naïve
isotype control	controllo di isotipo
ANTIBODY	ANTICORPO
FIGURA 42	
Antibody	Anticorpo
NK (% of CD45 cells)	NK (% di cellule CD45)
Days post antibody treatment	Giorni dopo il trattamento con anticorpo
Grey: pre dose NK cell range	Grigio: intervallo di cellule NK prima della dose
FIGURA 43A, 43C, 44A, 44B, 44C	
or	o
FIGURA 45A	
Colony screening	Screening delle colonie
Gluten Free Diet	Dieta priva di glutine
Gluten Diet	Dieta con glutine
Treatment	Trattamento
Observation	Osservazione
Intestinal Biopsies	Biopsie intestinali
Serum sampling	Campionamento del siero
Anti-IL15 - Group *	Anti-IL-15 - Gruppo *

(10 mg/kg, weekly 5 doses)	(10 mg/kg, 5 dosi settimanali)
(10 mg/kg, weekly 12 doses)	(10 mg/kg, 12 dosi settimanali)
FIGURA 45B	
V/C [Ratio]	V/C [rapporto]
Group *	Gruppo *
FIGURA 45C	
IEL Counts	Conte di IEL
CD3 ⁺ T cells	Cellule T CD3 ⁺
Group *	Gruppo *
Anti-IL15 treatment	Trattamento anti-IL-15
FIGURA 45D	
Group *	Gruppo *
start of Anti-IL15 treatment	inizio del trattamento anti-IL-15
Diet	Dieta

SEQUENCE LISTING

<110> Cephalon, Inc.
 <120> Antibodies that Specifically Bind to Human IL-15 and Uses Thereof
 <130> P075817EP
 <140> 17883800.9
 <141> 2017-12-21
 <150> 62/437,143
 <151> 2016-12-21
 <160> 520
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (55)..(55)
 <223> X is S, Y, W, or F

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (57)..(57)
 <223> X is N, Y, W, or F

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (84)..(84)
 <223> X is I or S

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50

55

60

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

Leu Lys Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> VARIANT
<222> (29)..(29)
<223> X is N or S

<220>
<221> VARIANT
<222> (92)..(92)
<223> X is S, L, or F

<400> 2

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

100

105

110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 4
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 6
<211> 214
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 7
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 9
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85

90

95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 10
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

<210> 11
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 12

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> X is I or S

<400> 12

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

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

<210> 14

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

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

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 16
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 17
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> X is S, Y, W, or F

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> X is N, Y, W, or F

<400> 17

Glu Ile Tyr His Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 18
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 21
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys
20

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 23

<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> X is N or S

<400> 25

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 27

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> X is S, L, or F

<400> 29

Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 31
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 32

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165

170

175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

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

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

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

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

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

<210> 33
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 34
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

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

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

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

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

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

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

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

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

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

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

<210> 35
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 36
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

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

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

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

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

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

<210> 37
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 38
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

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

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

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

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

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

<210> 39
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 40
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

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

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

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

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

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

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

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

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275

280

285

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 41

<211> 325

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

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

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

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

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

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

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

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

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 42
<211> 326

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

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

195

200

205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 43
<211> 325
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

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

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

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

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

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

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

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

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 44
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

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

<210> 45
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 46
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 47
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 48

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 49
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 50
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

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

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

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Ala Ser Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Ser Ala Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Ser Ser Ala Trp Trp Ser
1 5

<210> 55
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Ser Ser Asn Ala Trp Ser
1 5

<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Ser Ser Asn Trp Ala Ser
1 5

<210> 57
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Ser Ser Asn Trp Trp Ala
1 5

<210> 58
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Ala Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 59
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

Gly Gly Ala Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

Gly Gly Ser Ala Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 61
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Gly Gly Ser Ile Ala Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Gly Gly Ser Ile Ser Ala Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ala Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ala Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ala
1 5 10

<210> 66
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Asp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 67
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 68
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Gly Gly Asp Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

Gly Gly Ser Asp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Gly Gly Ser Ile Asp Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Gly Gly Ser Ile Ser Asp Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Asp Trp Ser
1 5 10

<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Asp
1 5 10

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

His Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Gly His Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Gly Gly His Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Gly Ser His Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Gly Gly Ser Ile His Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Gly Gly Ser Ile Ser His Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Gly Gly Ser Ile Ser Ser His Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 83

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser His Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn His Trp Ser
1 5 10

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp His Ser
1 5 10

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Lys Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Gly Lys Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Gly Gly Lys Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Gly Gly Ser Lys Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Gly Gly Ser Ile Lys Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Gly Gly Ser Ile Ser Lys Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 92

<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Lys Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Leu Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Gly Leu Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

Gly Gly Leu Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Gly Gly Ser Leu Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 97

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Gly Gly Ser Ile Leu Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Gly Gly Ser Ile Ser Leu Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Leu Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Leu Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu Trp Ser
1 5 10

<210> 102
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 103
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Leu
1 5 10

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Gln Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

Gly Gln Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Gly Gly Gln Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107

Gly Gly Ser Gln Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

Gly Gly Ser Ile Gln Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

Gly Gly Ser Ile Ser Gln Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gln Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Gln Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Gln Trp Ser
1 5 10

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Gly Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Gly Gly Ser Ser Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 117
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Trp Ser
1 5 10

<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Trp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

Gly Trp Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Gly Gly Trp Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Gly Gly Ser Trp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Gly Gly Ser Ile Trp Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Gly Gly Ser Ile Ser Trp Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Trp Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Trp Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

Tyr Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 127
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 128
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Gly Gly Tyr Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

Gly Gly Ser Tyr Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 132

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Tyr Ser
1 5 10

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Ala Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Glu Ala Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Glu Ile Ala His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Glu Ile Tyr Ala Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Glu Ile Tyr His Ala Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Glu Ile Tyr His Ser Ala Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Ala Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Ala Tyr Asn
1 5 10

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Ala Asn
1 5 10

<210> 146

<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
1 5 10

<210> 147
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Asp Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 148
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

Glu Ile Asp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Glu Ile Tyr Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Glu Ile Tyr His Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 151

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 152
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Asp Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asp Tyr Asn
1 5 10

<210> 154
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Asp Asn
1 5 10

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asp
1 5 10

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

His Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Glu His Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

Glu Ile His His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159

Glu Ile Tyr His His Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Glu Ile Tyr His Ser His Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Glu Ile Tyr His Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn His Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 163
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr His Tyr Asn
1 5 10

<210> 164
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn His Asn
1 5 10

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr His
1 5 10

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Glu Lys Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

Glu Ile Lys His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

Glu Ile Tyr Lys Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Glu Ile Tyr His Lys Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Glu Ile Tyr His Ser Lys Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

Glu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 172
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Lys Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn
1 5 10

<210> 174
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Lys Asn
1 5 10

<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Lys
1 5 10

<210> 176
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Leu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177

Glu Leu Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

Glu Ile Leu His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Glu Ile Tyr Leu Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Glu Ile Tyr His Leu Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 181
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

Glu Ile Tyr His Ser Leu Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 182
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

Glu Ile Tyr His Ser Gly Leu Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 183
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Leu Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Leu Tyr Asn
1 5 10

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Leu
1 5 10

<210> 187

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Gln Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Glu Gln Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Glu Ile Gln His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Glu Ile Tyr Gln Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Glu Ile Tyr His Gln Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Glu Ile Tyr His Ser Gln Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 193

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Glu Ile Tyr His Ser Gly Gln Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 194

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Gln Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 195

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Gln Tyr Asn
1 5 10

<210> 196

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Gln Asn
1 5 10

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Gln
1 5 10

<210> 198

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Ser Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 199

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Glu Ser Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 200

<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

Glu Ile Ser His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

Glu Ile Tyr Ser Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 202
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

Glu Ile Tyr His Ser Ser Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Ser Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 205

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Ser Tyr Asn
1 5 10

<210> 206
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn
1 5 10

<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ser
1 5 10

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

Trp Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

Glu Ile Trp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 210
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 210

Glu Ile Tyr Trp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 211
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 211

Glu Ile Tyr His Trp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 212
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 212

Glu Ile Tyr His Ser Trp Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 213
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 213

Glu Ile Tyr His Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 214
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Trp Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 215
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Trp Tyr Asn
1 5 10

<210> 216
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Trp Asn
1 5 10

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Trp
1 5 10

<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

Tyr Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 219

Glu Tyr Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220

Glu Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221

Glu Ile Tyr His Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 222
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

Glu Ile Tyr His Ser Tyr Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 223
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223

Glu Ile Tyr His Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Tyr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
1 5 10

<210> 226
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Tyr
1 5 10

<210> 227
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Ala Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 228
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228

Glu Ala Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 229
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

Glu Gly Ala Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 230
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

Glu Gly Ile Ala Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 231
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 232
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ala
1 5 10

<210> 233
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

Asp Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 234
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

Glu Asp Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

Glu Gly Asp Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Asp
1 5 10

<210> 237
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237

His Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 238
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238

Glu His Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 239
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Glu Gly His Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Glu Gly Ile Gly Trp Pro His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 241

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser His Asp Tyr
1 5 10

<210> 242

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp His
1 5 10

<210> 243

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Glu Lys Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 244

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Glu Gly Lys Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 245

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Lys Tyr
1 5 10

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Lys
1 5 10

<210> 247

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Leu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 248

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Glu Gly Leu Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 249

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 250

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Gln Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 253

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Glu Gln Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 254

<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254

Glu Gly Gln Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 255
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Gln Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Gln Tyr
1 5 10

<210> 257
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Gln
1 5 10

<210> 258
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

Ser Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 259

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259

Glu Ser Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

Glu Gly Ser Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 262
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

Glu Trp Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

Glu Gly Trp Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Trp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 265
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Trp Asp Tyr
1 5 10

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Trp
1 5 10

<210> 267
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

Glu Tyr Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 268
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268

Glu Gly Tyr Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

Glu Gly Ile Gly Tyr Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 270
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 271

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 272

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Tyr Tyr
1 5 10

<210> 273
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 273

Ala Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274

Gln Ala Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 275
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275

Gln Gly Ala Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276

Gln Gly Asp Ala Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 277
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

Gln Gly Asp Thr Ala Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 278
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

Gln Gly Asp Thr Leu Ala Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ala Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Ala Ala Ser
1 5 10

<210> 281
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ala
1 5 10

<210> 282
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Asp Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 283
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Gln Asp Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 284
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Gln Gly Asp Asp Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

Gln Gly Asp Thr Leu Asp Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 286
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 287
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287

His Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288

Gln His Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289

Gln Gly His Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 290
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

Gln Gly Asp His Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291

Gln Gly Asp Thr His Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292

Gln Gly Asp Thr Leu His Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 293

Gln Gly Asp Thr Leu Arg His Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 294

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr His Ala Ser
1 5 10

<210> 295

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

Lys Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 296

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

Gln Lys Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 297

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Gln Gly Lys Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 298

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Gln Gly Asp Thr Leu Lys Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 299

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 300

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

Leu Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 301

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

Gln Gly Leu Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 302

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Gln Gly Asp Leu Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 303

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Gln Gly Asp Thr Leu Leu Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 304

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Leu Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 305

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Leu Ala Ser
1 5 10

<210> 306

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Gln Gln Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 307

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Gln Gly Gln Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 308

<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

Gln Gly Asp Gln Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309

Gln Gly Asp Thr Leu Gln Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 310
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Gln Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 311
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Gln Ala Ser
1 5 10

<210> 312
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 312

Ser Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 313

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313

Gln Ser Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 314
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314

Gln Gly Ser Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 315
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 315

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 316
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 316

Gln Gly Asp Thr Leu Ser Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 317

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 318
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 318

Trp Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 319
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 319

Gln Gly Trp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 320
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 320

Gln Gly Asp Trp Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 321
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 321

Gln Gly Asp Thr Leu Trp Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 322
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 322

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Trp Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 323
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 323

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Trp Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 324

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Trp Ala Ser
1 5 10

<210> 325
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 325

Tyr Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 326
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326

Gln Gly Tyr Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 327
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 327

Gln Gly Asp Tyr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 328

Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 329

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Tyr Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 330

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 331

Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 332

Gly Lys Ala Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 333
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 333

Gly Lys Asn Ala Arg Pro Ser
1 5

<210> 334
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 334

Gly Lys Asn Asn Ala Pro Ser
1 5

<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 335

Gly Lys Asn Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 336

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ala
1 5

<210> 337
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 337

Asp Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 338
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 338

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 339

Gly Lys Asp Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 340
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 340

Gly Lys Asn Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341

Gly Lys Asn Asn Asp Pro Ser
1 5

<210> 342
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 342

Gly Lys Asn Asn Arg Asp Ser
1 5

<210> 343
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 343

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Asp
1 5

<210> 344
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 344

His Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 345
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 345

Gly His Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 346

Gly Lys His Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 347
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 347

Gly Lys Asn His Arg Pro Ser
1 5

<210> 348

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Gly Lys Asn Asn His Pro Ser
1 5

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Gly Lys Asn Asn Arg His Ser
1 5

<210> 350

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Gly Lys Asn Asn Arg Pro His
1 5

<210> 351

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Lys Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 352

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Gly Lys Lys Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 353

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 354

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Gly Lys Asn Asn Lys Pro Ser
1 5

<210> 355

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

Gly Lys Asn Asn Arg Lys Ser
1 5

<210> 356

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Lys
1 5

<210> 357

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

Leu Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 358

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 358

Gly Leu Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 359

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

Gly Lys Leu Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 360

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 360

Gly Lys Asn Leu Arg Pro Ser
1 5

<210> 361

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 361

Gly Lys Asn Asn Leu Pro Ser
1 5

<210> 362

<211> 7

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 362

Gly Lys Asn Asn Arg Leu Ser
1 5

<210> 363
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 363

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Leu
1 5

<210> 364
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 364

Gln Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 365
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 365

Gly Gln Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 366

Gly Lys Gln Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 367

<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367

Gly Lys Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 368

Gly Lys Asn Asn Gln Pro Ser
1 5

<210> 369
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 369

Gly Lys Asn Asn Arg Gln Ser
1 5

<210> 370
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Gln
1 5

<210> 371
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

Ser Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372

Gly Ser Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 373
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 373

Gly Lys Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 374

Gly Lys Asn Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 375
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 375

Gly Lys Asn Asn Ser Pro Ser
1 5

<210> 376
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 376

Gly Lys Asn Asn Arg Ser Ser
1 5

<210> 377
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 377

Trp Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 378
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 378

Gly Trp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 379
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 379

Gly Lys Trp Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 380
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 380

Gly Lys Asn Trp Arg Pro Ser
1 5

<210> 381
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 381

Gly Lys Asn Asn Trp Pro Ser
1 5

<210> 382
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 382

Gly Lys Asn Asn Arg Trp Ser
1 5

<210> 383
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 383

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Trp
1 5

<210> 384
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 384

Tyr Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 385
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 385

Gly Tyr Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 386

Gly Lys Tyr Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 387
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 387

Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser
1 5

<210> 388
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 388

Gly Lys Asn Asn Tyr Pro Ser
1 5

<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 389

Gly Lys Asn Asn Arg Tyr Ser
1 5

<210> 390
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Tyr
1 5

<210> 391
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 391

Asn Ala Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 392
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 392

Asn Ser Arg Asp Ala Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 393
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 393

Asn Ser Arg Asp Ser Ala Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 394
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 394

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ala Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 395
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 395

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ala Asn Leu Val
1 5 10

<210> 396
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 396

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Ala Leu Val
1 5 10

<210> 397
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 397

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Ala Val
1 5 10

<210> 398
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 398

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 399
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 399

Asp Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 400
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 400

Asn Asp Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 401
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 401

Asn Ser Arg Asp Asp Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 402

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Asn Ser Arg Asp Ser Asp Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 403

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp Asn Leu Val
1 5 10

<210> 404

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asp Leu Val
1 5 10

<210> 405

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Asp
1 5 10

<210> 406

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 406

His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 407

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

Asn Ser Arg Asp His Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 408

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Asn Ser Arg Asp Ser His Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 409

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His Asn Leu Val
1 5 10

<210> 410

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys His Leu Val
1 5 10

<210> 411

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn His Val
1 5 10

<210> 412

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 412

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu His
1 5 10

<210> 413

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Lys Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 414

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Asn Ser Lys Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 415

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

Asn Ser Arg Asp Lys Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 416

<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 416

Asn Ser Arg Asp Ser Lys Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 417
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 417

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Lys Leu Val
1 5 10

<210> 418
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 418

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Lys
1 5 10

<210> 419
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 419

Leu Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 420
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 420

Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 421

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 421

Asn Ser Arg Asp Ser Leu Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 422
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 422

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Leu Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 423
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 423

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Leu Asn Leu Val
1 5 10

<210> 424
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 424

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Leu Leu Val
1 5 10

<210> 425
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 425

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Leu
1 5 10

<210> 426
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 426

Gln Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 427
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 427

Asn Ser Arg Asp Gln Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 428
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 428

Asn Ser Arg Asp Ser Gln Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 429
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 429

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Gln Asn Leu Val
1 5 10

<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 430

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Gln Leu Val
1 5 10

<210> 431
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 431

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Gln Val
1 5 10

<210> 432
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 432

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Gln
1 5 10

<210> 433
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 433

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 434
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 434

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ser Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 435
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 435

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ser Asn Leu Val
1 5 10

<210> 436
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 436

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Ser Leu Val
1 5 10

<210> 437
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 437

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Ser Val
1 5 10

<210> 438
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 438

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Ser
1 5 10

<210> 439
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 439

Asn Ser Arg Asp Trp Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 440
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 440

Asn Ser Arg Asp Ser Trp Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 441
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 441

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Asn Leu Val
1 5 10

<210> 442
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 442

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Trp Leu Val
1 5 10

<210> 443
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 443

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Trp Val
1 5 10

<210> 444
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 444

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Trp
1 5 10

<210> 445
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 445

Tyr Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 446
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 446

Asn Ser Arg Asp Tyr Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 447
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 447

Asn Ser Arg Asp Ser Tyr Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 448
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 448

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Tyr Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 449
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 449

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Asn Leu Val
1 5 10

<210> 450
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 450

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 451
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 451

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Tyr Val
1 5 10

<210> 452
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 452

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Tyr
1 5 10

<210> 453
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 453

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 454
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 454

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

35

40

45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 455
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 455

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 456
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 456

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 457
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 457

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 458
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 458

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 459
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 459

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 460
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 460

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

35

40

45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

- <210> 461
- <211> 119
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

- <400> 461

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 462
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 462

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 463
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 463

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 464
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 464

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 465
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 465

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 466
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 466

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

85

90

95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 467
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 467

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 468
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 468

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 469

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 469

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 470
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 470

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 471
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 471

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 472
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 472

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 473
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 473

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 474
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 474

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 475

<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 475

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ala Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 476
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 476

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

35

40

45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 477
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 477

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Trp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 478
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 478

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 479
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 479

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 480
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 480

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Asp Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 481
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 481

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 482
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 482

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Tyr Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 483
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 483

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 484
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 484

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

85

90

95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 485
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 485

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 486
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 486

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 487

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 487

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Trp Thr Asn Tyr Tyr Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 488
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 488

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 489
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 489

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 490
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 490

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 491
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 491

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 492
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 492

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Ser Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 493
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 493

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 494
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 494

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85

90

95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 495
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 495

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly His Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 496
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 496

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20

25

30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Leu Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 497
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 497

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 498
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 498

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 499
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 499

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 500
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 500

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly His Asn Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 501
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 501

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly His Asn Asn Tyr Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 502
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 502

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 503
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 503

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Glu Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 504
<211> 108

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 504

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 505
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 505

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Glu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 506
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 506

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 507
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 507

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Glu Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 508

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 508

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 512
<211> 211
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 512

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Lys
165 170 175

Arg Val Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe
180 185 190

Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser His His His His His
195 200 205

His His His
210

<210> 513
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 513

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 514
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 514

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 515
<211> 448
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 515

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Phe Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Asn Trp Asn Cys 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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

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

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 516
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 516

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Gly Ser Ser His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Ser 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> 517
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 517
caggtgcagc tgcaggaatc tggccccgga ctggtgaaac ctagcggcac cctgagcctg 60
acctgcgccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcaact ggtggagctg ggtccgccag 120
cctcctggca agggcctgga atggatcggc gagatctacc actacggcta caccaactac 180
aaccccagcc tgaagtcccg ggtgaccatc agcgtggaca agagcaagaa ccagttcagc 240
ctgaagctgt ccagcgtgac agccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagagaggga 300
atcggctggc ccagcttca ttactggggc cagggcaccc tggtagacagt gtcctca 357

<210> 518
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 518
agcagcgagc tgaccagga tcccgtgct tccgtggctc tgggccagac cgtgcggatc 60
acctgtcagg gcgacaccct gcggagctac tacgccagct ggtatcagca gaagcccggc 120
caggcccca tcctggtgat ctacggcaag aacaaccggc ccagcggcat ccccgacaga 180
ttcagcggca gcagcagcgg caacaccgcc agcctgacca tcaactggcgc tcaggccgag 240
gacgaggccg actactactg caacagccgg gacctttccg gcaagaacct ggtgttcggc 300
ggaggcacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 519
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 519
Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 520
<211> 186

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 520

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Lys
165 170 175

Arg Val Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Ser
180 185

Figure 1

Clone	Hybridoma supernatants incubated on							
	cells transfected with (CELISA)...				plates coated with (ELISA)...			
	IL-15 complex		% positive		IL-15 complex		free receptor IL-15Ra	
	rfu	% positive	rfu	% positive	rfu	% positive	rfu	% positive
ANTIBODY 1A6	120	12%	150	18%	93	16%		
ANTIBODY 1B3	1160	120%	1629	191%	1488	258%		
ANTIBODY 2D	972	98%	1280	142%	30	6%		
ANTIBODY 4	1534	149%	1242	140%	97	19%		
ANTIBODY 10A	1435	119%	1222	139%	57	11%		
ANTIBODY 10B	1471	122%	1160	132%	72	14%		
ANTIBODY 10F	1235	102%	831	95%	96	19%		
ANTIBODY 13E	1435	118%	1362	167%	113	16%		
ANTIBODY 5E	994	100%	810	94%	41	10%		
ANTIBODY 10H	1137	119%	1752	217%	1440	316%		
ANTIBODY 10F-7	43	4%	152	19%	88	19%		

Figure 2A

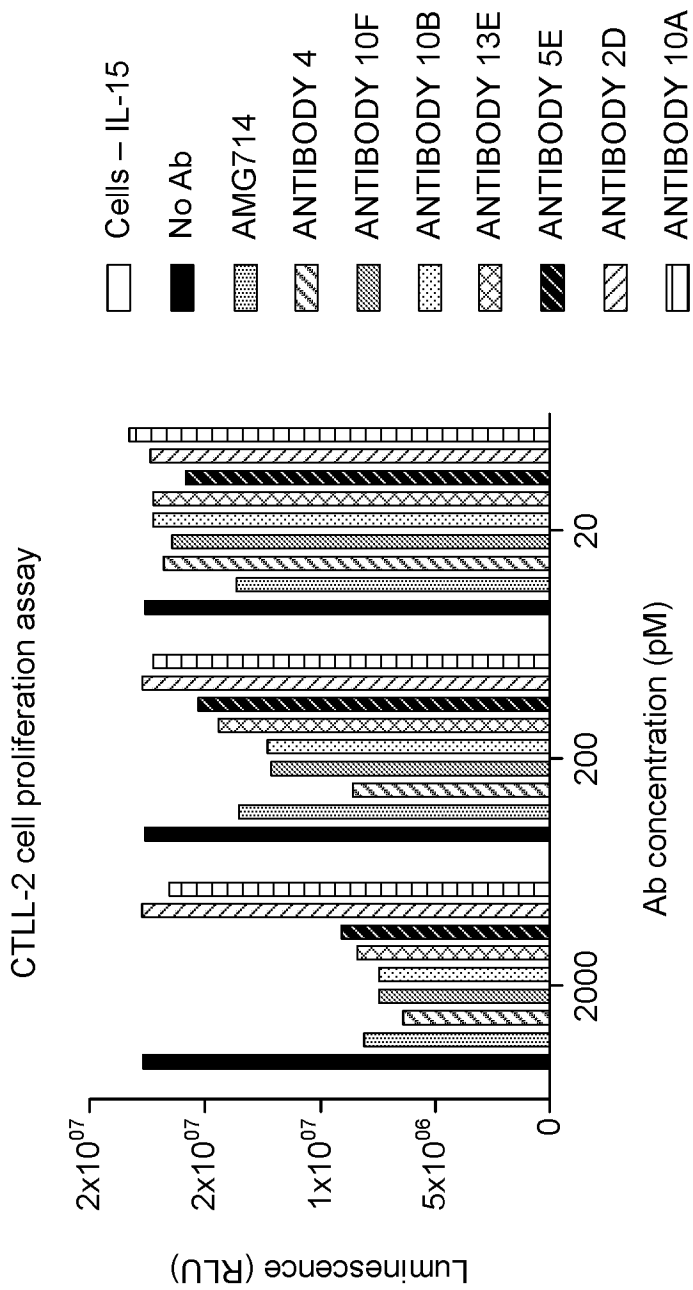


Figure 2B

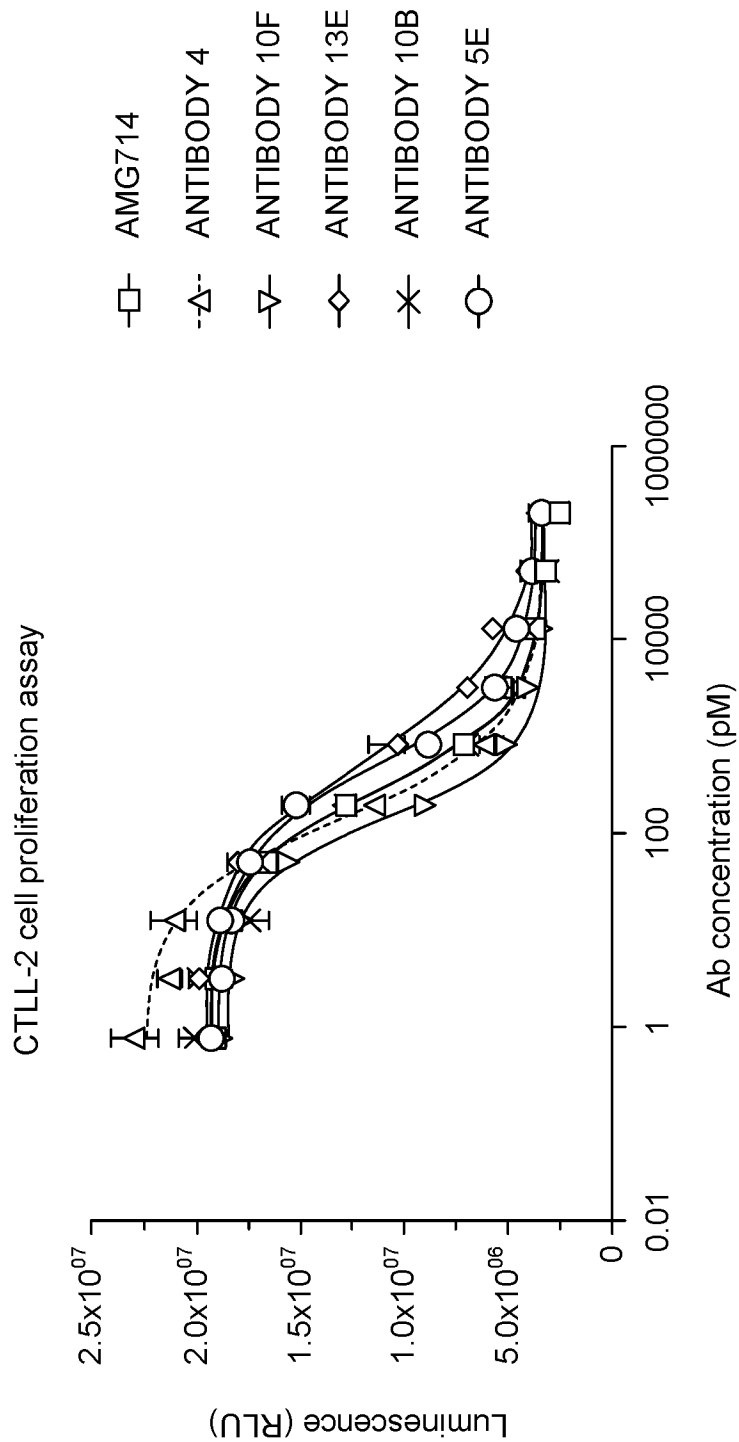


Figure 3

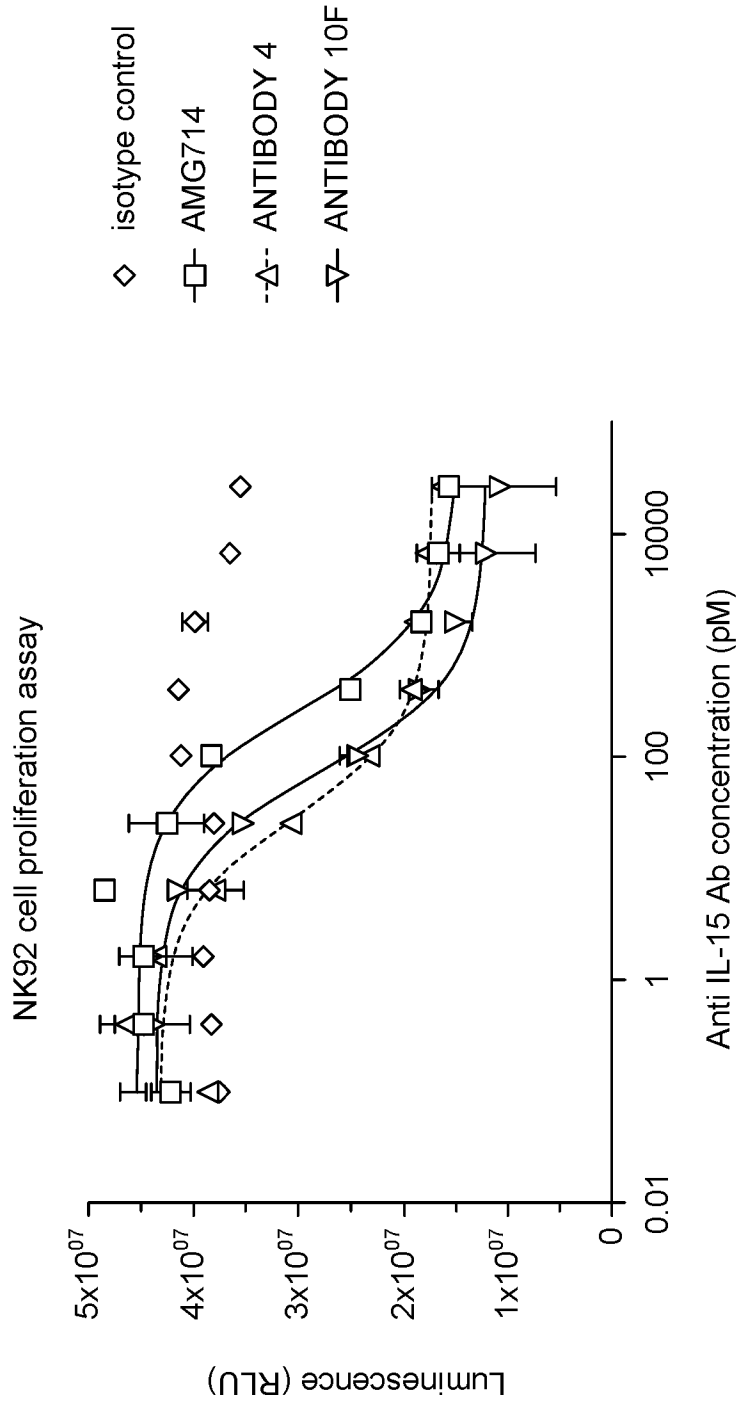


Figure 4

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
1	VL_Q024A	338.1	1.35E+05	1.55E-04	1.15E-09	138.8	133.3	129.6	0.972
1	VL_Q024L	335.6	1.39E+05	1.60E-04	1.15E-09	139.5	134.5	130.6	0.971
1	VL_Q024Y	324.8	1.39E+05	1.45E-04	1.04E-09	134.3	129.4	126	0.974
1	VL_Q024W	358.3	1.36E+05	1.40E-04	1.03E-09	148.1	142.6	139	0.975
1	VL_Q024K	336.6	1.28E+05	1.65E-04	1.29E-09	134.8	128.4	124.6	0.970
1	VL_G025Q	309.3	8.36E+04	3.88E-04	4.64E-09	110.8	94.3	89.9	0.953
1	VL_G025W	387.8	7.42E+04	7.03E-03	9.47E-09	121	83.8	39.8	0.475
1	VL_G025S	370.9	8.85E+04	3.94E-04	4.45E-09	135	117.3	111.6	0.951
1	VL_G025Y	348.7	7.23E+04	3.65E-03	5.04E-08	115.4	85.9	57.3	0.667
1	VL_G025H	384.3	9.15E+04	2.90E-04	3.17E-09	140.6	123.5	118.8	0.962
1	VL_D026A	353	1.21E+05	1.65E-04	1.36E-09	139.2	131	127.4	0.973
1	VL_D026Q	417.8	1.12E+05	1.81E-04	1.61E-09	160.3	149.7	145.4	0.971
1	VL_D026S	356	1.20E+05	1.69E-04	1.41E-09	140.2	132.1	128.3	0.971
1	VL_D026W	396.7	1.15E+05	1.76E-04	1.53E-09	153.6	144.3	140.1	0.971
1	VL_D026H	366.2	1.19E+05	1.35E-04	1.13E-09	142.2	134.1	130.7	0.975
1	VL_D026K	328.7	1.15E+05	1.79E-04	1.55E-09	128.9	120.3	116.8	0.971

Figure 5

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
1	VL_D026K	429.2	1.30E+05	4.78E-04	3.69E-09	175.1	167	156.9	0.940
1	VL_T027A	322.1	9.77E+04	1.94E-04	1.99E-09	118.6	106.3	103.1	0.970
1	VL_T027K	385	6.16E+04	7.42E-03	1.21E-07	111.2	70.3	31.5	0.448
1	VL_T027S	412.1	1.25E+05	6.70E-04	5.37E-09	166.8	157.1	144.7	0.921
1	VL_T027D	331.7	1.28E+05	4.64E-03	3.62E-08	131	114.7	68.6	0.598
1	VL_T027Y	329.6	9.76E+04	4.14E-03	4.24E-08	120.6	98.7	62.1	0.629
1	VL_T027H	369.9	1.09E+05	4.82E-03	4.43E-08	137.8	115.4	67.8	0.588
1	VL_L028A	347.2	6.52E+04	1.15E-03	1.76E-08	118	89.7	78.8	0.878
1	VL_L028K	345.7	1.45E+05	1.22E-03	8.45E-09	7	6.7	5.8	0.866
1	VL_L028Q	336.9	5.98E+04	2.86E-03	4.78E-08	108.5	75.3	54.7	0.726
1	VL_L028Y	403.9	5.26E+04	3.02E-04	5.75E-09	126.1	89.3	86	0.963
1	VL_L028D	376.9	1.26E+05	4.93E-04	3.93E-09	7.1	7.4	7.1	0.959
1	VL_R029A	334.2	1.46E+05	1.63E-04	1.12E-09	146	141.3	137.3	0.972
1	VL_R029K	305.7	1.38E+05	1.66E-04	1.20E-09	129.8	124.5	120.9	0.971
1	VL_R029Q	372.9	1.45E+05	1.49E-04	1.02E-09	162.3	157.6	153.6	0.975
1	VL_R029W	339.7	1.35E+05	1.59E-04	1.18E-09	141.7	135.8	132.1	0.973
1	VL_R029S	348.9	1.45E+05	1.69E-04	1.17E-09	152.6	147.9	143.7	0.972

Figure 6

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
1	VL_R029L	398.9	1.42E+05	1.51E-04	1.06E-09	171.9	166.7	162.4	0.974
1	VL_R029D	384	1.40E+05	1.50E-04	1.07E-09	167.4	162.4	158.3	0.975
1	VL_R029Y	424.6	1.41E+05	1.39E-04	9.89E-10	180.3	175.3	170.8	0.974
1	VL_R029H	414	1.42E+05	1.35E-04	9.47E-10	177.9	173.3	169.1	0.976
1	VL_N030H	330.4	1.25E+05	3.05E-04	2.45E-09	134.9	127.3	121.9	0.958
1	VL_N030D	421.3	1.35E+05	6.28E-04	4.65E-09	180.2	172.5	159.5	0.925
1	VL_N030Y	357.1	1.39E+05	1.08E-03	7.80E-09	147.6	139.8	122.5	0.876
1	VL_N030W	434.1	1.14E+05	2.75E-03	2.40E-08	169	150.1	110.3	0.735
1	VL_N030S	342.8	1.42E+05	3.42E-04	2.41E-09	146.7	141.2	134.5	0.953
1	VL_N030L	305.5	1.42E+05	3.38E-03	2.38E-08	125.3	114.1	77.6	0.680
1	VL_Y031A	346.4	1.20E+05	3.21E-04	2.67E-09	7.9	7.2	7.1	0.986
1	VL_Y031K	288.3	1.06E+05	2.43E-04	2.29E-09	7.4	6.5	6.3	0.969
1	VL_Y031Q	392.9	1.36E+10	3.54E+02	2.61E-08	19.4	18.2	8.4	0.462
1	VL_Y031S	394	1.59E+05	1.87E-03	1.18E-08	10.7	10.8	9.2	0.852
1	VL_Y031L	3	8.54E+04	4.69E-04	5.49E-09	7.4	5.7	5.4	0.947
1	VL_Y031D	403.2	9.13E+04	5.59E-07	6.13E-12	7.8	7.5	7.6	1.013
1	VL_Y031H	363.6	1.49E+05	8.97E-04	6.00E-09	8.2	8	7.4	0.925

Figure 7

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
1	VL_Y032A	401.9	1.05E+05	7.29E-03	6.94E-08	144	144	112.8	0.470
1	VL_Y032K	281.5	8.23E+04	1.74E-03	2.11E-08	101	101	82.6	0.821
1	VL_Y032Q	353.6	9.69E+04	4.54E-04	4.69E-09	140.3	140.3	124.6	0.945
1	VL_Y032W	364.2	1.03E+05	2.06E-04	2.00E-09	138.8	138.8	126.1	0.971
1	VL_Y032S	344.3	2.66E+05	5.85E-03	2.20E-08	15.5	15.5	15.4	0.623
1	VL_Y032L	315	1.00E+05	6.45E-04	6.43E-09	125.5	125.5	112	0.925
1	VL_Y032D	353.2	2.21E+05	3.55E-02	1.61E-07	102.1	102.1	65.5	0.153
1	VL_Y032H	298.7	1.15E+05	1.80E-04	1.56E-09	122.9	122.9	114.5	0.972
1	VL_A033L	339.6	4.58E+04	3.34E-04	7.31E-09	112.5	112.5	73	0.960
1	VL_A033D	363.2	3.60E+04	6.17E-04	1.71E-08	110.3	110.3	61.2	0.930
1	VL_A033Y	389.5	3.93E+04	8.74E-03	2.22E-07	64.5	64.5	31.4	0.411
1	VL_A033Q	375.6	3.21E+04	9.43E-04	2.94E-08	107.5	107.5	55.2	0.900
1	VL_A033W	384	1.09E+05	3.34E-04	3.06E-09	7.4	7.8	7.8	0.923
1	VL_A033H	383.4	4.35E+04	6.08E-03	1.40E-07	101.8	55.7	55.7	0.522
1	VL_A033K	353.9	1.27E+05	8.64E-04	6.82E-09	7.2	7.2	7.2	0.889
1	VL_S034A	380.3	1.36E+05	1.55E-04	1.14E-09	159.2	153.1	153.1	0.973
1	VL_S034L	361.4	7.86E+04	1.07E-04	1.36E-09	7.1	5.6	5.6	0.982

Figure 8

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
1	VL_S034D	388.7	4.67E+04	8.33E-03	1.78E-07	44.9	24.2	10.3	0.426
1	VL_S034Y	351.5	8.05E+04	6.45E-07	8.01E-12	7.3	6	5.9	0.983
1	VL_S034Q	373.7	8.52E+07	6.82E-01	8.00E-09	9.8	10.3	6.7	0.650
1	VL_S034W	355.6	1.16E+05	2.17E-04	1.87E-09	7.3	6.9	6.5	0.942
1	VL_S034H	378.9	7.57E+05	1.33E-01	1.75E-07	68.3	42.3	7.3	0.173
1	VL_G025K	397.5	5.98E+04	5.25E-04	8.78E-09	125.3	93.7	88.1	0.940
1	VL_G025L	394.7	6.02E+04	4.22E-03	7.01E-08	126.9	86.3	54.6	0.633
1	VL_G025D	395.2	1.33E+05	2.31E-04	1.73E-09	165.4	158.3	152.9	0.966
1	VL_D026Y	470.1	1.18E+05	1.54E-04	1.30E-09	184.5	173.8	169.4	0.975
1	VL_T027Q	421.7	1.03E+05	2.51E-03	2.43E-08	161.2	140.1	105.7	0.754
1	VL_T027W	345.4	7.80E+04	4.75E-03	6.08E-08	121.6	90.7	53.4	0.589
1	VL_T027L	380	1.05E+05	2.35E-03	2.24E-08	150	130.6	100.3	0.768
1	VL_L028S	357.7	5.93E+04	4.48E-03	7.55E-08	114.9	76.6	46.7	0.610
1	VL_L028W	404.6	5.44E+04	5.20E-03	9.57E-08	116.3	71.4	41.9	0.587
1	VL_L028H	398.6	5.97E+04	7.56E-04	1.27E-08	134.7	99.8	91.6	0.918
1	VL_N030K	320.8	7.47E+04	1.00E-03	1.34E-08	112	90	80.2	0.891
1	VL_N030Q	379.1	1.20E+05	1.05E-03	8.71E-09	155.4	143.8	126.9	0.882

Figure 9

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
1	VL_Y031W	343.9	1.84E+05	8.74E-03	4.75E-08	145.1	126.2	48.6	0.385
1	VL_G050L	400.4	5.95E+04	8.12E-04	1.37E-08	126.1	93	84.8	0.912
1	VL_G050D	383	1.50E+05	4.97E-04	3.30E-09	169.8	164.3	154	0.937
1	VL_G050Y	368.2	8.91E+04	8.58E-04	9.62E-09	136.8	117.8	106.4	0.903
1	VL_K051A	358.7	1.48E+05	1.40E-04	9.42E-10	161.6	157	153.1	0.975
1	VL_K051L	391.7	1.40E+05	1.21E-04	8.65E-10	174.7	168.9	165.2	0.978
1	VL_K051Q	361.2	1.43E+05	1.47E-04	1.03E-09	162.8	157.3	153.3	0.975
1	VL_K051Y	312.9	1.34E+05	1.51E-04	1.12E-09	138.8	132.7	129.5	0.976
1	VL_K051S	415.3	7.08E+04	2.25E-04	3.18E-09	163.9	132.4	128.6	0.971
1	VL_K051W	447.3	1.26E+05	1.73E-04	1.38E-09	190.8	182.1	177.3	0.974
1	VL_N052A	320.3	1.34E+05	1.76E-04	1.31E-09	140.3	134.3	130.6	0.972
1	VL_N052Q	430.2	1.27E+05	1.67E-04	1.31E-09	184.9	176.8	172.2	0.974
2	VH_G026A	268.4	1.46E+05	1.85E-04	1.26E-09	107.8	104.7	101.4	0.968
2	VH_G026K	360	1.30E+05	1.78E-04	1.36E-09	145.1	139.5	135.3	0.970
2	VH_G026W	354.4	1.34E+05	1.60E-04	1.19E-09	144.8	140	136	0.971
2	VH_G026S	341.3	1.41E+05	1.66E-04	1.18E-09	143.6	139.4	135.3	0.971

Figure 10

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/MS)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
2	VH_G026L	356.7	1.43E+05	1.66E-04	1.16E-09	150.7	147.2	142.8	0.970
2	VH_G026D	363.9	1.47E+05	1.88E-04	1.28E-09	155.9	152.8	148	0.969
2	VH_G026Y	341.7	1.38E+05	1.78E-04	1.30E-09	142.1	137.2	133.1	0.970
2	VH_G026H	386.6	1.36E+05	1.85E-04	1.36E-09	160.4	155.9	151.1	0.969
2	VH_G027K	366.2	1.30E+05	1.79E-04	1.38E-09	147.4	141.7	137.3	0.969
2	VH_G027Q	318.7	1.42E+05	1.96E-04	1.38E-09	135.6	131.2	126.9	0.967
2	VH_G027W	303.4	1.38E+05	1.90E-04	1.38E-09	126.8	121.8	117.8	0.967
2	VH_G027S	371.6	1.38E+05	1.77E-04	1.28E-09	154.9	150.8	146.1	0.969
2	VH_G027L	348.8	1.47E+05	1.67E-04	1.14E-09	149.5	145.7	141.3	0.974
2	VH_G027D	314.6	1.44E+05	2.23E-04	1.55E-09	137.2	132.4	127.8	0.965
2	VH_G027Y	391.9	1.38E+05	1.82E-04	1.32E-09	164.8	160.3	155.5	0.970
2	VH_G027H	368.6	1.42E+05	1.88E-04	1.33E-09	156.3	152.4	147.6	0.969
2	VH_S028A	373.7	1.42E+05	1.63E-04	1.15E-09	158.8	155	150.5	0.971
2	VH_S028L	336.4	1.41E+05	1.85E-04	1.31E-09	142.9	137.9	133.6	0.969
2	VH_S028Y	342.1	1.39E+05	1.67E-04	1.20E-09	143.7	138.5	134.4	0.970
2	VH_S028W	341.9	1.34E+05	1.95E-04	1.46E-09	141.5	135.6	131.3	0.968
2	VH_S028H	310.9	1.39E+05	1.74E-04	1.25E-09	131.7	126.9	123.1	0.970

Figure 11

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
2	VH_S028K	385.6	1.25E+05	1.75E-04	1.40E-09	154.2	147.9	143.6	0.971
2	VH_I029A	368.5	1.38E+05	2.26E-04	1.64E-09	154.2	150.1	144.8	0.965
2	VH_I029K	319.9	1.27E+05	2.42E-04	1.91E-09	123.3	116.8	112.4	0.962
2	VH_I029Q	338.6	1.37E+05	2.24E-04	1.64E-09	140.5	135.9	131.2	0.965
2	VH_I029W	321.1	1.35E+05	2.26E-04	1.68E-09	131.8	125.7	121.4	0.966
2	VH_I029L	371.5	1.42E+05	1.56E-04	1.10E-09	158	153.5	149.1	0.971
2	VH_I029H	351.4	1.33E+05	2.41E-04	1.82E-09	143.5	137	132	0.964
2	VH_S030A	310.2	1.43E+05	1.56E-04	1.09E-09	133.3	128.5	124.9	0.972
2	VH_S030L	328.8	1.34E+05	1.88E-04	1.40E-09	139.3	133.4	129.3	0.969
2	VH_S030D	362.3	1.45E+05	1.88E-04	1.30E-09	159	154.4	149.6	0.969
2	VH_S030Y	358	1.29E+05	1.86E-04	1.44E-09	149.2	142.6	138.3	0.970
2	VH_S030Q	367	1.41E+05	1.39E-04	9.81E-10	157.2	152.4	148.4	0.974
2	VH_S030W	376.4	1.32E+05	1.76E-04	1.33E-09	155.5	149.6	145.1	0.970
2	VH_S030H	380.5	1.41E+05	1.51E-04	1.07E-09	160.7	155.9	151.6	0.972
2	VH_S030K	343.5	1.24E+05	1.61E-04	1.30E-09	136.7	129.7	126	0.971
2	VH_S031A	349.6	1.39E+05	1.78E-04	1.28E-09	148.6	143.4	139.1	0.970
2	VH_S031L	351.2	1.32E+05	1.96E-04	1.48E-09	148.3	142	137.6	0.969

Figure 12

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
2	VH_S031D	363.4	1.37E+05	2.79E-04	2.03E-09	158.3	152.6	146.5	0.960
2	VH_S031Y	371.5	1.35E+05	2.22E-04	1.64E-09	155.9	150.3	145.1	0.965
2	VH_S031Q	334.3	1.40E+05	1.78E-04	1.27E-09	142.5	137.3	133.2	0.970
2	VH_S031W	355.8	1.27E+05	1.75E-04	1.37E-09	142	135.3	131.2	0.970
2	VH_S031H	356.4	1.37E+05	1.95E-04	1.43E-09	150	144.5	139.8	0.967
2	VH_S031K	380.3	1.30E+05	2.73E-04	2.10E-09	156.7	150.7	144.8	0.961
2	VH_S032A	332.3	1.38E+05	1.36E-04	9.87E-10	140.6	135.6	132.2	0.975
2	VH_S032L	366.7	1.30E+05	1.54E-03	1.19E-08	149.7	139.7	116.8	0.836
2	VH_S032D	364.2	1.07E+05	2.77E-03	2.60E-08	149.3	129.9	95.4	0.734
2	VH_S032Y	313.6	1.39E+05	6.63E-04	4.77E-09	130.1	124.3	114.1	0.918
2	VH_S032Q	545.7	1.32E+05	2.52E-04	1.92E-09	224.6	216.9	208.9	0.963
2	VH_S032W	371.9	1.24E+05	3.25E-04	2.63E-09	144.5	137	130.7	0.954
2	VH_S032H	339.4	1.33E+05	5.65E-04	4.24E-09	141.1	133.6	124.1	0.929
2	VH_S032K	386.6	1.17E+05	8.48E-04	7.24E-09	148.9	138.3	124.8	0.902
2	VH_N033A	355.8	1.21E+05	2.63E-04	2.16E-09	146.2	138.5	133.3	0.962
2	VH_N033K	302.3	1.02E+05	2.65E-04	2.60E-09	116.1	105.8	101.6	0.960
2	VH_N033Q	365.1	1.38E+05	1.65E-04	1.19E-09	156.1	152.2	147.8	0.971

Figure 13

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
2	VH_N033W	381.1	1.31E+05	3.48E-04	2.65E-09	156.5	150.9	143.6	0.952
2	VH_N033S	321.5	1.28E+05	2.41E-04	1.88E-09	134.1	128	123.3	0.963
2	VH_N033L	344	1.29E+05	2.02E-04	1.56E-09	140.6	134.3	129.8	0.966
2	VH_N033D	372.7	1.03E+05	1.25E-03	1.21E-08	148.2	133	115.2	0.866
2	VH_N033Y	377.8	1.38E+05	2.11E-04	1.53E-09	160.5	155.8	150.5	0.966
2	VH_N033H	358.6	1.40E+05	1.41E-04	1.01E-09	153.5	148.6	144.6	0.973
2	VH_N033A	397.2	1.22E+05	2.68E-03	2.20E-08	164.1	148.8	110.1	0.740
2	VH_W034Q	378	1.25E+05	1.90E-03	1.51E-08	153.7	142.4	114.8	0.806
2	Parent clone	361.4	1.41E+05	1.38E-04	9.82E-10	156.5	151.9	147.9	0.974
2	VH_W034S	446	9.21E+04	2.79E-03	3.03E-08	171.1	143.5	105.4	0.734
2	VH_W034L	335.3	1.33E+05	1.17E-03	8.85E-09	140.8	132.4	115.2	0.870
2	VH_W034D	344.6	1.31E+05	3.31E-03	2.53E-08	150	134.3	92.4	0.688
2	VH_W034H	366.3	1.04E+05	2.61E-03	2.51E-08	139.5	121.5	90.7	0.747
2	VH_W035A	23.7	1.04E+05	6.49E-04	6.21E-09	10.6	9.1	8.4	0.923
2	VH_W035K	20.7	9.20E+04	6.04E-04	6.56E-09	12.4	10.5	9.7	0.924
2	VH_W035Q	76.3	9.27E+04	3.20E-04	3.45E-09	31.1	27.7	26.5	0.957
2	VH_W035Y	327.9	1.38E+05	1.77E-04	1.29E-09	140.7	135.8	131.7	0.970

Figure 14

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
2	VH_I029S	334.2	1.39E+05	2.40E-04	2.65E-09	143.3	138.2	133.1	0.963
2	VH_I029D	343.6	1.43E+05	2.52E-04	1.88E-09	152.5	147.5	142.1	0.963
2	VH_I029Y	382.8	1.32E+05	2.09E-04	1.56E-09	159.8	153.7	148.6	0.967
2	VH_W034K	325.8	3.25E+05	4.06E-02	1.21E-08	68.4	48.4	10.8	0.223
2	VL_R091D	1.9	1.05E+05	6.94E-04	1.53E-09	9.3	8.2	7.5	0.915
2	VH_E050S	348.9	1.56E+05	1.86E-03	1.01E-09	155.4	147.7	118.9	0.805
2	VH_E050L	376.3	1.16E+05	7.91E-03	2.20E-08	132.2	105.4	44.2	0.419
2	VH_E050D	367.4	1.35E+05	3.40E-03	1.51E-08	156.5	141.5	96.5	0.682
2	VH_E050Y	379.9	1.07E+05	5.24E-03	9.82E-10	135.7	112.8	63.4	0.562
2	VH_E050H	352.9	1.46E+05	1.02E-03	3.03E-08	152.6	146.2	129	0.882
2	VH_I051A	361.3	1.45E+05	1.84E-04	8.85E-09	158.6	153.9	149.2	0.969
2	VH_I051K	359.9	1.16E+05	3.26E-04	2.53E-08	141.5	132.1	126.2	0.955
2	VH_I051Y	388.4	1.32E+05	1.73E-04	2.51E-08	163.7	156.6	152.1	0.971
2	VL_P055Q	370.6	1.35E+05	1.72E-04	6.21E-09	161.8	155.4	150.9	0.971
2	VL_R054D	377.5	8.42E+04	2.07E-04	6.56E-09	97.6	84.4	81.7	0.968
2	VH_P100Y	350.1	6.91E+04	5.89E-04	3.45E-09	120.7	95.5	89.1	0.933
2	VH_S100aD	393.8	9.83E+04	3.07E-06	3.12E-11	10.1	9.6	9.5	0.990

Figure 15

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
2	VL_S090W	386.1	1.27E+05	4.87E-04	3.84E-09	10.3	10.4	9.9	0.952
2	VL_N089H	400.3	1.40E+05	5.11E-04	3.64E-09	175.2	168.7	157.9	0.936
2	VL_P055H	378.3	1.38E+05	1.44E-04	1.04E-09	164.8	159.7	155.6	0.974
2	VH_Y102A	407.7	1.36E+05	1.20E-04	8.80E-10	173.1	167.7	163.7	0.976
2	VL_N053Y	387.3	1.14E+05	3.56E-04	3.13E-09	157.5	146.8	139.9	0.953
2	VL_S056A	335.5	1.44E+05	1.51E-04	1.05E-09	148.9	144.8	140.8	0.972
2	VL_S056Q	360.8	1.41E+05	1.53E-04	1.09E-09	158.9	153.9	149.8	0.973
3	VH_I097K	479.1	1.38E+05	2.35E-04	1.70E-09	190.3	184.2	173.2	0.940
3	VH_I097S	640.8	1.32E+05	9.43E-04	7.15E-09	259.8	247.3	198.1	0.801
3	VH_I097L	572.5	1.40E+05	3.00E-04	2.15E-09	237.1	229.6	212.9	0.927
3	VH_I097D	585	1.55E+05	4.70E-03	3.04E-08	211.8	192.9	76.3	0.396
3	VH_I097Y	541.7	9.89E+04	2.27E-04	2.29E-09	206.5	186.9	176.6	0.945
3	VH_I097H	559.9	1.22E+05	1.46E-04	1.19E-09	218.6	207.7	199.5	0.961
3	VH_G098K	514	7.22E+04	1.69E-07	2.35E-12	5.7	6.2	7.5	1.210
3	VH_G098W	582.4	1.09E+05	4.29E-07	3.94E-12	4.8	6.5	6.6	1.015
3	VH_G098S	552.6	2.15E+05	3.20E-02	1.48E-07	168.6	111.8	6.6	0.059

Figure 16

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
3	VH_G098D	766.5	1.12E+05	4.84E-02	4.30E-07	153.7	59.5	9.9	0.166
3	VH_G098Y	622.4	7.45E+04	6.00E-09	8.06E-14	5.7	5.9	7	1.186
3	VH_W099A	544.2	9.58E+04	2.74E-07	2.85E-12	5.1	5.9	6.6	1.119
3	VH_W099K	583.7	6.75E+04	9.48E-08	1.40E-12	6	5.4	7	1.296
3	VH_W099Q	564.8	1.65E+05	2.81E-04	1.71E-09	6.4	9.6	8.1	0.844
3	VH_W099Y	610.4	2.12E+05	1.91E-02	9.02E-08	208.5	161.4	13.9	0.086
3	VH_W099S	693.4	1.54E+05	2.69E-07	1.75E-12	5.9	7.4	7.9	1.068
3	VH_W099D	579.5	6.93E+04	3.51E-07	5.08E-12	4.9	5	5.7	1.140
3	VH_W099H	664.4	2.88E+05	3.94E-02	1.37E-07	207.8	139.4	8.4	0.060
3	VH_P100A	600.8	4.80E+05	9.72E-02	2.03E-07	129.4	76.1	7	0.092
3	VH_P100K	532.7	1.00E+05	7.84E-04	7.84E-09	6.1	10.4	7.1	0.683
3	VH_P100Q	638.1	1.47E+05	2.22E-06	1.50E-11	5.5	8.5	7.9	0.929
3	VH_P100W	744.8	9.12E+04	8.95E-07	9.81E-12	6	7.2	8.5	1.181
3	VH_P100S	520.8	7.99E+05	1.93E-01	2.42E-07	109.9	58.3	6.2	0.106
3	VH_P100L	912.7	1.26E+05	2.13E-06	1.69E-11	6.7	10.6	9.9	0.934
3	VH_P100D	679.9	7.17E+04	2.92E-07	4.07E-12	4.8	5.3	6.2	1.170
3	VH_P100H	736.3	1.48E+05	1.32E-04	8.91E-10	15.5	18.5	17.1	0.924

Figure 17

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
3	VH_S100aA	655.9	1.16E+05	2.22E-04	1.92E-09	266.8	250.7	236.9	0.945
3	VH_S100aL	617.3	1.27E+05	7.29E-04	5.75E-09	253.9	240.5	202.3	0.841
3	VH_S100aQ	667.6	1.41E+05	1.77E-04	1.25E-09	282.2	274.5	261.8	0.954
3	VH_S100aW	616.1	1.10E+05	5.59E-04	5.08E-09	243.2	224.7	196.7	0.875
3	VH_S100aH	647.1	1.46E+05	2.06E-04	1.41E-09	281.3	274.2	259.9	0.948
3	VH_S100aK	799.8	3.10E+05	4.10E-02	1.32E-07	234.4	159.1	10.3	0.065
3	VH_F100bA	330.8	8.97E+04	4.80E-04	5.34E-09	123.2	107.5	96.2	0.895
3	VH_F100bK	-2.9	9.43E+04	4.28E-03	4.54E-08	5	5	2.2	0.440
3	VH_F100bQ	283.7	7.88E+04	5.62E-04	7.13E-09	102.3	85	74.7	0.879
3	VH_F100bW	14.1	4.24E+05	6.96E-03	1.64E-08	8.8	7.5	2.7	0.360
3	VH_F100bS	355.8	9.81E+04	3.85E-04	3.92E-09	145.3	129.4	118.4	0.915
3	VH_F100bL	744.1	1.81E+05	3.80E-04	2.10E-09	360.2	355.3	325.5	0.916
3	VH_F100bD	-9.8	8.83E+04	1.34E-02	1.51E-07	6.5	4.6	0	0.000
3	VH_F100bH	-0.8	6.00E+04	1.21E-02	2.02E-07	7.2	4.3	0	0.000
3	VH_D101A	140.8	1.46E+05	4.56E-04	3.13E-09	69.4	68	60.8	0.894
3	VH_D101L	-0.6	7.58E+04	1.47E-02	1.94E-07	6	4	-0.2	-0.050
3	VH_D101Q	735.8	1.83E+05	2.54E-04	1.39E-09	343.1	337.8	319	0.944

Figure 18

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
3	VH_D101S	-2	1.57E+05	5.89E-03	3.76E-08	4.6	5.2	1.8	0.346
3	VH_D101W	245.1	1.51E+05	4.03E-04	2.67E-09	109.9	107.2	97.6	0.910
3	VH_D101H	534.2	2.09E+05	4.27E-04	2.04E-09	259	255.1	232.6	0.912
3	VH_D101K	698.6	2.13E+05	4.12E-04	1.93E-09	321.1	315.4	289.4	0.918
3	VH_Y102K	899.4	2.73E+05	2.21E-04	8.08E-10	450.8	451.8	430.5	0.953
3	VH_Y102Q	763.5	3.30E+05	2.37E-04	7.17E-10	394.6	396.2	376.4	0.950
3	VH_Y102W	660.2	3.26E+05	2.43E-04	7.46E-10	346.9	348.4	330.1	0.947
3	VH_Y102L	778.2	1.33E+05	1.56E-04	1.17E-09	328.1	316.4	303.2	0.958
3	VH_Y102D	339.3	1.51E+05	2.60E-04	1.72E-09	146.5	143.6	134.2	0.935
3	VH_Y102H	720	1.37E+05	1.62E-04	1.19E-09	308.2	298.4	285.7	0.957
3	VH_E095A	819.8	9.76E+04	4.61E-04	4.72E-09	298.7	269.4	241	0.895
3	VH_E095K	621.7	5.79E+10	2.61E-02	4.51E-09	12.5	19.9	11.2	0.563
3	VH_E095Q	0.5	9.82E+04	4.84E-03	4.93E-08	5	4.1	1.1	0.268
3	VH_E095W	735.9	1.09E+05	5.16E-10	4.71E-15	7.6	8.4	10.4	1.238
3	VH_E095S	158	1.13E+05	8.78E-04	7.78E-09	67.4	62.1	50.2	0.808
3	VH_E095L	878.7	9.70E+04	6.37E-04	6.57E-09	314.3	281.6	241.9	0.859
3	VH_E095D	776.9	8.75E+04	9.77E-04	1.12E-08	259.2	224.6	178.5	0.795

Figure 19

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
3	VH_E095Y	23.9	1.10E+05	1.31E-03	1.19E-08	15	14.3	10.6	0.741
3	VH_E095H	694.5	9.06E+04	8.47E-04	9.34E-09	244.1	213.6	175.2	0.820
3	VH_G096A	599	1.06E+05	9.02E-04	8.51E-09	250.1	227.6	184.5	0.811
3	VH_G096K	-1	5.54E+05	8.41E-03	1.52E-08	5	5	2.4	0.480
3	VH_G096Q	609.8	9.98E+04	1.53E-03	1.53E-08	244.5	216.7	152.9	0.706
3	VH_G096W	-2.7	4.37E+05	5.74E-03	1.32E-08	5.4	5.9	3.6	0.610
3	VH_G096S	939.9	1.01E+05	1.07E-03	1.06E-08	382.2	341.9	267.2	0.782
3	VH_G096L	807.4	3.47E+05	4.78E-02	1.38E-07	204.8	140.5	13	0.093
4	VL_S090A	399.4	1.21E+05	2.03E-04	1.68E-09	158.7	149.1	141.2	0.947
4	VL_S090L	382.7	9.53E+04	3.82E-03	4.01E-08	88.6	64.7	34.7	0.536
4	VL_S090D	388.3	9.69E+04	5.99E-03	6.19E-08	126.7	95.9	31.1	0.324
4	VL_S090Y	379.9	7.60E+08	1.15E-02	1.51E-07	37.4	26.4	4.5	0.170
4	VL_S090Q	395.2	1.83E+09	1.40E-02	7.65E-08	20.4	18.3	3.7	0.202
4	VL_S090H	383.2	1.56E+10	2.44E-02	1.56E-08	7.6	9.8	4.3	0.439
4	VL_R091A	421.8	7.20E+04	1.96E-03	2.72E-08	75.7	59.6	37.8	0.634
4	VL_R091K	404.1	1.74E+05	1.59E-02	9.14E-08	142.7	108.8	8.3	0.076

Figure 20

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
4	VL_R091Q	400.5	8.98E+07	2.00E-01	2.23E-07	72.7	38.2	4.4	0.115
4	VL_R091W	397.9	7.93E+04	4.22E-04	5.33E-09	4.4	5.1	4.4	0.863
4	VL_R091L	398.6	8.23E+04	3.12E-04	3.79E-09	4.7	5.2	4.7	0.904
4	VL_R091Y	408.2	1.24E+05	8.09E-04	6.52E-09	4.9	5.1	4.1	0.804
4	VL_R091H	388.3	1.40E+05	5.41E-02	3.87E-07	85	33.2	5.1	0.154
4	VL_D092A	404.3	7.79E+04	3.30E-04	4.24E-09	137.4	114.5	105.6	0.922
4	VL_D092L	393.1	1.85E+05	2.60E-02	1.41E-07	101.3	68.3	5.6	0.082
4	VL_D092Q	382.2	8.07E+04	2.18E-03	2.70E-08	126.2	102.3	62.7	0.613
4	VL_D092Y	380.6	1.15E+05	1.09E-02	9.41E-08	99.1	71.6	14.6	0.204
4	VL_D092S	384.7	1.09E+05	2.35E-04	2.15E-09	148.3	137.9	129.7	0.941
4	VL_D092W	380.4	8.75E+04	2.35E-03	2.68E-08	117.8	95.5	58.7	0.615
4	VL_D092H	380.3	6.82E+04	9.91E-04	1.45E-08	125	98.8	78.6	0.796
4	VL_D092K	396.8	9.43E+04	6.91E-03	7.32E-08	99.2	69.6	22.2	0.319
4	VL_S093A	390.7	1.32E+05	2.29E-04	1.74E-09	162.9	156.4	147.3	0.942
4	VL_S093L	405.5	1.47E+05	1.58E-04	1.08E-09	173.5	169	161.7	0.957
4	VL_S093D	399	1.33E+05	2.62E-04	1.98E-09	167.8	160.9	150.4	0.935
4	VL_S093Y	411.3	1.39E+05	1.72E-04	1.24E-09	171.9	165.9	158.2	0.954

Figure 21

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/MS)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
4	VL_S093Q	388.9	1.35E+05	2.17E-04	1.61E-09	163.7	158.3	149.5	0.944
4	VL_S093W	413	1.40E+05	1.65E-04	1.18E-09	171.6	166	158.4	0.954
4	VL_S093H	388.9	1.26E+05	2.26E-04	1.79E-09	159.1	152.3	143.6	0.943
4	VL_S093K	396	1.15E+05	2.03E-04	1.77E-09	156.2	146	138.3	0.947
4	VL_S094A	411.6	1.27E+05	2.42E-04	1.91E-09	169	160.4	150.6	0.939
4	VL_S094L	395.2	1.37E+05	2.33E-04	1.70E-09	167.4	162	152.5	0.941
4	VL_S094D	404.5	1.31E+05	2.73E-04	2.08E-09	171	164	153	0.933
4	VL_S094K	409	1.29E+05	2.66E-04	2.07E-09	167.8	160.1	149.6	0.934
4	VL_S094Q	390.5	1.27E+05	2.05E-04	1.62E-09	158.6	150.6	142.7	0.948
4	VL_S094W	418.1	1.35E+05	2.59E-04	1.93E-09	172.5	165.4	154.5	0.934
4	VL_S094H	416.6	1.15E+05	2.50E-04	2.17E-09	164.2	153.2	143.7	0.938
4	VL_S094K	387.2	1.02E+05	2.73E-04	2.68E-09	146.8	134.1	125.1	0.933
4	VL_G095A	396.5	1.17E+05	1.45E-03	1.24E-08	156.5	144.3	103.1	0.714
4	VL_G095K	399.5	1.53E+05	2.34E-03	1.53E-08	8.8	13.8	6.4	0.464
4	VL_G095Q	406.1	1.45E+05	1.18E-02	8.13E-08	25.2	29.7	6.9	0.232
4	VL_G095W	419.5	1.94E+05	5.16E-02	2.66E-07	83.4	39.2	7	0.179
4	VL_G095S	405.3	1.99E+05	1.84E-02	9.23E-08	128.1	95.5	10.3	0.105

Figure 22

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
4	VL_K095aD	408.9	1.68E+05	6.66E-03	3.96E-08	171.9	153.7	39.1	0.254
4	VL_G095L	390.8	1.23E+05	2.37E-02	1.92E-07	113.2	71.1	6.7	0.094
4	VL_G095D	400.3	1.45E+05	3.91E-02	2.70E-07	96.7	49.5	7.1	0.143
4	VL_G095Y	404.5	6.00E+05	9.08E-02	1.51E-07	115.8	71.9	7	0.097
4	VL_G095H	403.3	2.16E+05	2.87E-03	1.33E-08	11.3	18.9	8.6	0.455
4	VL_K095aD	404.9	1.42E+05	4.49E-04	3.17E-09	176.5	171	153.2	0.896
4	VL_K095aL	408.7	1.38E+05	3.36E-04	2.43E-09	177.3	171.4	157.5	0.919
4	VL_K095aQ	406.1	1.49E+05	3.21E-04	2.16E-09	179.2	174.8	161.2	0.922
4	VL_K095aY	438.6	1.35E+05	4.46E-04	3.30E-09	184.6	176.5	158.1	0.896
4	VL_K095aS	410.9	1.41E+05	3.98E-04	2.82E-09	178.2	173	156.7	0.906
4	VL_K095aW	431.4	1.31E+05	1.20E-03	9.11E-09	174.9	164.8	124.1	0.753
4	VL_N095bA	413.5	1.43E+05	2.05E-04	1.43E-09	176.8	172.1	162.8	0.946
4	VL_N095bK	408.6	1.27E+05	1.84E-04	1.45E-09	168.1	160.6	152.7	0.951
4	VL_N095bQ	403	1.36E+05	2.29E-04	1.67E-09	170.1	165	155.3	0.941
4	VL_N095bW	397	1.45E+05	1.91E-04	1.31E-09	170.9	167.3	158.8	0.949
4	VL_N095bS	423.4	1.42E+05	1.92E-04	1.35E-09	181.1	175.7	166.7	0.949
4	VL_N095bL	418.8	1.37E+05	1.97E-04	1.44E-09	177.5	171.6	162.6	0.948

Figure 23

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
4	VL_N095bD	424.5	1.48E+05	2.81E-04	1.90E-09	185.8	180.7	168	0.930
4	VL_N095bY	424.2	1.31E+05	2.87E-04	2.18E-09	170.2	163	151.3	0.928
4	VL_N095bH	395.5	1.40E+05	1.97E-04	1.40E-09	169.2	164.8	156.3	0.948
4	VL_L096A	407.8	1.13E+05	4.70E-04	4.14E-09	161.5	150.8	134.4	0.891
4	VL_L096K	403.1	1.22E+06	1.25E-01	1.02E-07	88.7	67.8	10.2	0.150
4	VL_L096Q	409.3	1.15E+05	2.16E-04	1.88E-09	161.7	152.4	144	0.945
4	VL_L096Y	416.2	1.18E+05	1.32E-03	1.11E-08	171.4	158.9	117	0.736
4	VL_L096S	419.5	1.09E+05	3.64E-04	3.34E-09	163.1	151.1	137.9	0.913
4	VL_L096W	410.5	1.27E+05	2.88E-03	2.27E-08	166.1	152.6	79.5	0.521
4	VL_L096D	-2.8	8.50E+04	1.28E-03	1.51E-08	7.5	6.5	4.6	0.708
4	VL_L096H	410.3	1.26E+05	1.69E-04	1.34E-09	173.8	166.5	159	0.955
4	VL_V097A	408.9	1.36E+05	2.30E-04	1.69E-09	174.3	169.1	159.1	0.941
4	VL_V097K	426.9	1.01E+05	4.58E-04	4.54E-09	163.4	147.6	132	0.894
4	VL_V097Q	427.8	1.24E+05	3.45E-04	2.79E-09	175.9	166.6	152.8	0.917
4	VL_V097W	416.4	1.06E+05	9.69E-04	9.18E-09	163.2	148.6	118.5	0.797
4	VL_V097L	421.7	1.19E+05	4.81E-04	4.03E-09	172.4	162.5	144.5	0.889
4	VL_V097D	440	1.44E+05	2.45E-04	1.71E-09	190.4	185.1	173.5	0.937

Figure 24

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
4	VL_V097Y	427.1	8.66E+04	7.91E-04	9.13E-09	158.5	136	112.9	0.830
4	VL_V097H	440.1	1.07E+05	4.14E-04	3.87E-09	174.5	159.9	144.5	0.904
4	VL_N089A	420	9.54E+04	6.32E-04	6.62E-09	57.7	52.5	44.9	0.855
4	VL_N089K	450.3	8.69E+04	1.09E-03	1.26E-08	154.6	132.1	102.4	0.775
4	VL_N089Q	446.1	1.22E+05	5.22E-04	4.27E-09	184.9	174.1	153.4	0.881
4	VL_N089W	419.9	9.00E+04	6.41E-03	7.12E-08	115.9	82	28.6	0.349
4	VL_N089S	408.9	1.34E+05	2.05E-04	1.53E-09	174.7	169	160	0.947
4	VL_N089L	425.2	1.49E+05	2.02E-04	1.36E-09	186.4	182.5	172.7	0.946
4	VL_N089D	458.8	5.19E+04	5.50E-04	1.06E-08	144.6	101.1	88.7	0.877
4	VL_N089Y	435.4	1.21E+05	8.81E-04	7.28E-09	168.5	157.2	127.4	0.810
4	VL_S090K	411.5	8.16E+04	1.03E-07	1.27E-12	7.7	7.8	8	1.026
4	VL_K095aH	447.6	1.32E+05	4.73E-04	3.59E-09	190.2	181.6	161.8	0.891
4	Parent clone	447	1.42E+05	1.82E-04	1.28E-09	193.4	188	178.9	0.952
4	VL_K051W	489.9	1.28E+05	2.16E-04	1.69E-09	207.5	198.1	187.2	0.945
4	VL_N052Q	434.8	1.26E+05	2.01E-04	1.59E-09	184.6	176.5	167.3	0.948
5	VH_W034Y	477.5	1.55E+05	5.98E-04	3.87E-09	198.1	191.4	165.8	0.866

Figure 25

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
5	VH_G026Q	489.2	1.67E+05	1.77E-04	1.06E-09	213.7	210	200.6	0.955
5	VH_S035aL	504.6	8.75E+04	5.54E-04	6.33E-09	159.3	136.9	120.1	0.877
5	VH_G027A	439.9	1.68E+05	1.63E-04	9.70E-10	192.2	189.3	181.4	0.958
5	VH_S028D	520.7	1.68E+05	1.94E-04	1.15E-09	232.6	227.9	217	0.952
5	VH_S028Q	482.1	1.67E+05	1.82E-04	1.09E-09	212.9	209.5	199.9	0.954
5	VH_I051Q	508.6	1.48E+05	1.91E-04	1.29E-09	205.4	198.8	189.2	0.952
5	VH_I051W	494.9	1.50E+05	2.35E-04	1.57E-09	205.8	199.7	188.3	0.943
5	VH_I051S	477.1	1.63E+05	2.03E-04	1.24E-09	206.2	202.4	192.2	0.950
5	VH_I051L	489.8	1.70E+05	1.70E-04	1.00E-09	211.1	207.8	198.8	0.957
5	VH_I051D	51.2	1.52E+05	5.21E-04	3.43E-09	19.5	17.9	15.8	0.883
5	VH_N060H	497	1.72E+05	1.54E-07	8.94E-10	220	217.1	208.4	0.960
5	VH_I051H	366.2	1.59E+05	2.26E-04	1.42E-09	153.1	149.2	140.9	0.944
5	VH_Y052A	495.6	1.42E+05	8.84E-04	6.22E-09	212.5	202.4	164.5	0.813
5	VH_Y052K	475.6	1.27E+05	1.51E-03	1.19E-08	187.4	174.3	122.9	0.705
5	VH_Y052Q	460.9	1.38E+05	8.48E-04	6.13E-09	196.5	186.9	153.3	0.820
5	VH_Y052W	484.1	1.68E+05	1.36E-04	8.13E-10	210.2	207.1	199.7	0.964
5	VH_Y052S	484.1	1.43E+05	9.42E-04	6.60E-09	209.1	199.5	160	0.802

Figure 26

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
5	VH_Y052L	512.7	1.54E+05	1.46E-04	9.47E-10	221.9	216.3	208.1	0.962
5	VH_Y052D	526.4	1.47E+05	6.08E-04	4.13E-09	234.6	225.3	195	0.866
5	VH_Y052H	508.9	1.57E+05	2.59E-04	1.64E-09	219.7	214.5	201.1	0.938
5	VH_H053A	528.2	1.52E+05	2.39E-04	1.57E-09	224.6	218.1	205.4	0.942
5	VH_H053L	511.9	1.51E+05	2.80E-04	1.85E-09	217.3	211.1	197	0.933
5	VH_H053Q	507.3	1.61E+05	2.00E-04	1.24E-09	220.6	216.3	205.5	0.950
5	VH_H053Y	518.6	1.60E+05	1.68E-04	1.05E-09	224.4	219.4	210	0.957
5	VH_H053S	519.4	1.56E+05	2.23E-04	1.43E-09	223.8	217.9	205.9	0.945
5	VH_H053W	529.4	1.62E+05	1.68E-04	1.04E-09	230.2	225.6	215.9	0.957
5	VH_H053D	549.6	1.42E+05	3.73E-04	2.63E-09	238.4	228.7	209	0.914
5	VH_H053K	505.8	1.55E+05	1.66E-04	1.07E-09	210.4	205.7	196.8	0.957
5	VH_S054A	539.2	1.68E+05	1.38E-04	8.22E-10	238.3	234.5	226	0.964
5	VH_S054L	515.3	1.68E+05	1.49E-04	8.89E-10	226.1	222.6	214	0.961
5	VH_S054D	489.1	1.43E+05	3.00E-04	2.10E-09	214.6	206.8	192.2	0.929
5	VH_S054Y	540.7	2.24E+05	1.38E-04	6.17E-10	249	248.9	239.7	0.963
5	VH_S054Q	531.1	1.73E+05	1.67E-04	9.70E-10	234.8	231.5	221.5	0.957
5	VH_S054W	532.2	2.69E+05	1.36E-04	5.06E-10	249.8	251	241.7	0.963

Figure 27

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
5	VH_S054H	549.4	1.91E+05	1.45E-04	7.57E-10	248.7	246.5	237.1	0.962
5	VH_S054K	518.7	1.58E+05	3.20E-04	2.03E-09	218.3	213.6	197.2	0.923
5	VH_G055A	548.7	1.66E+05	1.52E-04	9.15E-10	242.6	238.4	228.9	0.960
5	VH_G055K	536.2	1.45E+05	1.65E-04	1.14E-09	222.4	216	206.8	0.957
5	VH_G055Q	544.4	1.64E+05	1.61E-04	9.79E-10	238.8	234.4	224.7	0.959
5	VH_G055W	555.2	1.56E+05	1.81E-04	1.16E-09	234.6	229.1	218.5	0.954
5	VH_G055S	535	1.66E+05	1.58E-04	9.52E-10	235.4	231.3	222	0.960
5	VH_G055L	550	1.62E+05	1.53E-04	9.45E-10	240.3	235.6	226.2	0.960
5	VH_G055D	2.8	1.23E+02	1.74E-03	1.41E-01	0.1	-1	-0.6	0.600
5	VH_G055Y	531	1.60E+05	1.60E-04	1.00E-09	229.1	224.8	215.6	0.959
5	VH_G055H	556.9	1.60E+05	1.53E-04	9.59E-10	242.1	237.3	228	0.961
5	VH_N056A	587.1	1.59E+05	2.04E-04	1.28E-09	255.6	249.9	237.2	0.949
5	VH_N056K	569.3	1.39E+05	5.09E-04	3.67E-09	232.2	222.5	196.9	0.885
5	VH_N056Q	528.2	1.58E+05	1.97E-04	1.25E-09	231.2	226.5	215.3	0.951
5	VH_N056W	551.8	2.16E+05	1.42E-04	6.59E-10	253	253	243.5	0.962
5	VH_N056S	578.6	1.62E+05	2.31E-04	1.42E-09	254.7	249.4	235.4	0.944
5	VH_N056L	562.5	1.80E+05	1.53E-04	8.49E-10	252.4	249.7	239.8	0.960

Figure 28

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
5	VH_N056D	547.5	1.55E+05	1.41E-04	9.11E-10	245.3	239.6	230.9	0.964
5	VH_N056Y	566.6	1.85E+05	1.44E-04	7.78E-10	255.2	253.6	244	0.962
5	VH_N056H	598.7	1.83E+05	1.23E-04	6.74E-10	268	265.5	256.6	0.966
5	VH_N058A	594	1.67E+05	3.39E-04	2.03E-09	262.3	257.1	236.4	0.919
5	VH_N058L	581.7	1.52E+05	1.86E-04	1.23E-09	250.1	243.3	231.8	0.953
5	VH_N058D	528.4	1.49E+05	2.18E-04	1.46E-09	227.5	221.6	209.7	0.946
5	VH_N058Y	568.6	1.48E+05	7.03E-04	4.75E-09	242	233.3	197.5	0.847
5	VH_N058H	569.5	1.31E+05	1.20E-03	9.15E-09	233.9	219.6	166.1	0.756
5	VH_Y059A	192.3	1.88E+05	1.94E-04	1.03E-09	90	89.4	85	0.951
5	VH_Y059K	577.4	1.51E+05	2.14E-04	1.42E-09	247.6	241.2	228.5	0.947
5	VH_Y059Q	604.4	1.67E+05	2.01E-04	1.20E-09	268.4	263.5	250.2	0.950
5	VH_Y059W	587.3	1.61E+05	2.05E-04	1.27E-09	257.8	252.4	239.6	0.949
5	VH_Y059S	596.1	1.72E+05	1.87E-04	1.09E-09	267.1	263.3	250.8	0.953
5	VH_Y059L	598.9	1.67E+05	1.98E-04	1.18E-09	267	262.7	249.7	0.951
5	VH_Y059D	600.1	1.79E+05	1.71E-04	9.57E-10	275.3	272.3	260.5	0.957
5	VH_Y059H	609.9	1.67E+05	1.76E-04	1.05E-09	272	267.3	255.2	0.955
5	VH_N060A	618.5	1.76E+05	1.63E-04	9.24E-10	278.1	274.7	263.1	0.958

Figure 29

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
5	VH_N060K	613.1	1.67E+05	1.78E-04	1.06E-09	273.2	269	256.9	0.955
5	VH_N060Q	623.1	1.77E+05	1.53E-04	8.66E-10	281.5	278.2	267.1	0.960
5	VH_N060W	605.3	1.77E+05	1.53E-04	8.62E-10	273.6	270.6	259.9	0.960
5	VH_N060L	600.4	1.82E+05	1.38E-04	7.58E-10	272.5	270.1	260.2	0.963
5	VH_N060D	623.6	1.87E+05	1.62E-04	8.66E-10	287.8	285.5	273.5	0.958
5	VH_N060Y	622.3	1.81E+05	1.33E-04	7.33E-10	282.8	280.3	270.2	0.964
5	Parent clone	623.1	1.70E+05	1.66E-04	9.79E-10	278.3	274.1	262.4	0.957
5	VL_S034K	399.8	2.40E+04	3.73E-07	1.56E-11	5	0.9	3.3	3.667
5	VL_G050A	407.9	1.45E+05	1.86E-04	1.28E-09	172.8	167.2	159.4	0.953
5	VL_G050K	392.1	7.58E+04	6.76E-04	8.92E-09	121	99.4	84.9	0.854
5	VL_G050Q	403.2	9.54E+04	2.72E-04	2.85E-09	141.9	126.2	118.1	0.936
5	VL_G050W	393.6	7.54E+04	1.79E-04	2.38E-09	138.1	114.9	110	0.957
5	VL_G050S	401.2	1.35E+05	2.13E-04	1.58E-09	163.5	156.9	148.6	0.947
5	VL_Q024D	419	1.51E+05	1.46E-04	9.66E-10	181.1	176.8	170	0.962
5	VL_Q024S	390.5	1.46E+05	1.39E-04	9.52E-10	166.6	162.3	156.4	0.964
5	VL_Q024H	392.2	1.44E+05	1.44E-04	9.97E-10	166.3	161.5	155.5	0.963

Figure 30

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
6	VL_G025A	383.7	1.17E+05	1.64E-04	1.40E-09	154.6	145.5	139.7	0.960
6	VL_N030A	402.5	1.74E+05	2.95E-04	1.70E-09	177.4	175	162.5	0.929
6	VL_G050H	385.3	9.19E+04	2.67E-04	2.90E-09	141.6	126	118	0.937
6	VL_K051D	400.9	6.14E+04	5.79E-04	9.42E-09	151.1	114.4	100.2	0.876
6	VL_K051H	394.9	1.34E+05	9.78E-05	7.30E-10	171.4	165.4	161.1	0.974
6	VL_N052K	407.2	1.01E+05	1.92E-04	1.90E-09	156.9	142.2	135.7	0.954
6	VL_N052W	403	1.21E+05	2.75E-04	2.27E-09	162.7	153.2	143.2	0.935
6	VL_N052S	382.7	1.42E+05	1.81E-04	1.27E-09	163.3	158.5	151.3	0.955
6	VL_N052L	398	1.06E+05	1.75E-04	1.65E-09	161.9	148.3	142	0.958
6	VL_N052D	398.7	1.50E+05	1.43E-04	9.50E-10	176	172.1	165.7	0.963
6	VL_N052Y	410.3	1.30E+05	2.01E-04	1.55E-09	168.2	160.7	152.7	0.950
6	VL_N052H	413.5	1.27E+05	1.90E-04	1.49E-09	169.3	160.9	153.4	0.953
6	VL_N053A	411.7	1.36E+05	2.23E-04	1.64E-09	172.2	165.6	156.6	0.946
6	VL_N053K	398.1	1.14E+05	2.13E-04	1.88E-09	152.2	142.3	135	0.949
6	VL_N053Q	375.2	1.41E+05	1.93E-04	1.37E-09	159.3	154.6	147.1	0.951
6	VL_N053W	399.4	1.01E+05	3.18E-04	3.14E-09	148.4	134.9	125	0.927
6	VL_N053S	390.8	1.51E+05	1.71E-04	1.14E-09	167.7	164.3	157	0.956

Figure 31

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
6	VL_N053L	411.2	1.32E+05	2.32E-04	1.76E-09	171.9	164.4	155.1	0.943
6	VL_N053D	418.1	1.64E+05	1.59E-04	9.69E-10	188.6	185.6	178.1	0.960
6	VL_N053H	391.1	1.26E+05	2.07E-04	1.65E-09	158.4	151.1	143.5	0.950
6	VL_R054A	401.5	1.45E+05	1.39E-04	9.54E-10	174	169.2	163	0.963
6	VL_R054K	428.1	1.46E+05	1.46E-04	9.99E-10	183.4	178	171.2	0.962
6	VL_R054Q	421.5	1.49E+05	1.33E-04	8.92E-10	182.9	178.2	172	0.965
6	VL_R054W	405.7	1.24E+05	1.18E-04	9.49E-10	165.7	157.6	152.6	0.968
6	VL_R054L	422.4	1.49E+05	1.26E-04	8.45E-10	184.6	179.6	173.6	0.967
6	VL_R054Y	405.2	1.42E+05	1.11E-04	7.84E-10	174.1	169.2	164.2	0.970
6	VL_R054H	413.7	1.45E+05	1.58E-04	1.09E-09	177	171.7	164.7	0.959
6	VL_P055A	395.2	1.37E+05	1.41E-04	1.03E-09	168.6	163.2	157.2	0.963
6	VL_P055K	418.4	1.22E+05	1.55E-04	1.27E-09	169.2	159.8	153.5	0.961
6	VL_P055L	392.7	1.40E+05	1.44E-04	1.03E-09	166.5	161.5	155.5	0.963
6	VL_P055D	412.4	1.41E+05	1.54E-04	1.09E-09	178	172.2	165.5	0.961
6	VL_P055Y	423.8	1.31E+05	1.59E-04	1.22E-09	175.1	167.1	160.3	0.959
6	VL_S056L	395.4	1.48E+05	1.38E-04	9.36E-09	169.6	165.6	159.6	0.964
6	VL_S056D	382.4	1.56E+05	1.40E-04	9.00E-10	168.5	165.5	159.4	0.963

Figure 32

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
6	VL_S056Y	417.4	1.41E+05	1.38E-04	9.79E-10	174.7	169.2	163	0.963
6	VL_S056W	372.2	1.36E+05	1.38E-04	1.02E-09	154.2	149.2	143.8	0.964
6	VL_S056H	428.9	1.45E+05	1.36E-04	9.39E-10	181.9	176.8	170.3	0.963
6	VL_S056K	413.5	1.38E+05	1.40E-04	1.02E-09	171.5	165.9	159.8	0.963
6	VL_Y031L	400.6	1.21E+05	2.56E-02	2.11E-07	106.1	63.5	6.4	0.101
6	VH_W035L	430.2	1.17E+05	1.15E-04	9.82E-10	151.6	142.6	138.1	0.968
6	VH_W035D	84.2	8.74E+04	5.11E-04	5.85E-09	27.7	24.3	21.6	0.889
6	VH_W035H	415.3	1.18E+05	1.93E-04	1.63E-09	162.4	153.1	145.7	0.952
6	VH_S035aA	427.8	1.48E+05	1.26E-04	8.48E-10	180.4	175.8	169.8	0.966
6	VH_S035aD	432.7	1.07E+05	9.84E-04	9.23E-09	167.4	151.1	120.2	0.795
6	VH_S035aY	405.1	4.28E+04	6.71E-07	1.57E-11	5.9	3.7	6.2	1.676
6	VH_S035aQ	393.7	1.58E+05	2.15E-02	1.36E-07	132	90.4	7	0.077
6	VH_S035aW	415.5	5.61E+04	2.71E-06	4.83E-11	4.7	3.5	5.7	1.629
6	VH_S035aH	415.5	9.64E+04	3.19E-02	3.31E-07	86.2	42	6.4	0.152
6	VH_S035aK	419.7	7.61E+04	7.25E-08	9.53E-13	7.3	7.4	7.5	1.014
6	VH_E050A	428.8	1.51E+05	3.53E-03	2.33E-08	177.7	165.1	74.2	0.449
6	VH_E050K	391.5	2.15E+05	2.74E-07	1.27E-12	3.7	3.8	5.8	1.526

Figure 33

Run #	Amino acid Substitution	Capture level	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	binding early	binding late	binding late/ binding early
6	VH_E050Q	440.4	1.56E+05	5.21E-03	3.33E-08	181.1	163.4	51.7	0.316
6	VH_E050W	434.5	1.59E+05	1.83E-04	1.15E-08	6.1	12.8	5.9	0.461
6	VH_T057A	424.4	1.50E+05	1.94E-04	1.29E-09	181.6	177.1	168.5	0.951
6	VH_T057K	418.5	1.31E+05	1.91E-04	1.46E-09	169.2	161.8	154.1	0.952
6	VH_T057Q	418.3	1.53E+05	1.30E-04	8.52E-10	180.9	177.3	171.1	0.965
6	VH_T057W	406.2	1.52E+05	1.33E-04	8.73E-10	175.6	172.2	166.1	0.965
6	VH_T057S	441.8	1.53E+05	1.55E-04	1.01E-09	190.6	186.3	178.7	0.959
6	VH_T057L	420.7	1.52E+05	1.64E-04	1.08E-09	181.9	177.9	170.2	0.957
6	VH_T057D	433.8	1.65E+05	1.06E-04	6.40E-10	195.2	192.6	187	0.971
6	VH_T057Y	423	1.51E+05	1.50E-04	9.96E-10	182	178.1	171.2	0.961
6	VH_T057H	417.9	1.45E+05	2.02E-04	1.39E-09	177.2	172.5	163.8	0.950
6	VH_N058K	408.4	1.24E+05	7.45E-04	6.01E-09	161.5	151.7	127.3	0.839
6	VH_N058Q	423	1.45E+05	1.11E-04	7.65E-10	180.7	176.1	170.7	0.969
6	VH_N058W	412.4	1.34E+05	4.73E-04	3.52E-09	171.3	164.4	146.8	0.893
6	VH_G098L	408.7	4.32E+04	5.30E-07	1.23E-11	6.1	3.8	6.6	1.737
6	Parent clone	434.6	1.50E+05	1.60E-04	1.07E-09	186.1	181.8	174.3	0.959

Figure 34A

ANTIBODY	Heavy Chain	Light Chain
ANTIBODY 4	Wild type (WT)	Wild type (WT)
ANTIBODY 1	S54F	WT
ANTIBODY 2	S54Y	WT
ANTIBODY 3	S54W	WT
ANTIBODY 6	N56W	WT
ANTIBODY 7	S54F + N56F	WT
ANTIBODY 8	S54Y + N56F	WT
ANTIBODY 9	S54W + N56F	WT
ANTIBODY 10	S54F + N56Y	WT
ANTIBODY 11	S54Y + N56Y	WT
ANTIBODY 12	S54W + N56Y	WT
ANTIBODY 13	S54F + N56W	WT
ANTIBODY 14	S54Y + N56W	WT
ANTIBODY 15	S54W + N56W	WT
ANTIBODY 16	WT	D92S
ANTIBODY 20	S35aA	WT
ANTIBODY 21	W35L	WT
ANTIBODY 22	Y52W	WT
ANTIBODY 23	N56H	WT
ANTIBODY 24	N56L	WT
ANTIBODY 25	T57D	WT
ANTIBODY 26	N58Q	WT
ANTIBODY 27	N60Y	WT
ANTIBODY 29	WT	G50S
ANTIBODY 30	WT	K51A
ANTIBODY 31	WT	K51H

Figure 34B

ANTIBODY	Heavy Chain	Light Chain
ANTIBODY 32	WT	K51L
ANTIBODY 33	WT	R54L
ANTIBODY 34	WT	R54Q
ANTIBODY 35	WT	R54Y
ANTIBODY 36	Y102S	WT
ANTIBODY 37	Y102L	WT
ANTIBODY 38	Y102A	WT
ANTIBODY 39	Y102H	WT
ANTIBODY 40	S54F + N56W	K51H
ANTIBODY 41	S54Y + N56W	K51H
ANTIBODY 42	S54W + N56W	K51H
ANTIBODY 43	S54F + N56W	R54Y
ANTIBODY 44	S54Y + N56W	R54Y
ANTIBODY 45	S54W + N56W	R54Y
ANTIBODY 46	S54W+N60Y	WT
ANTIBODY 47	N56W+N60Y	WT
ANTIBODY 48	S54W+N56W+N60Y	WT
ANTIBODY 49	WT	K51H + R54L
ANTIBODY 50	WT	K51H + R54Y
ANTIBODY 51	WT	N30S
ANTIBODY 52	S54Y + N56W	N30S
ANTIBODY 53	S54Y + N56Y	N30S
ANTIBODY 54	WT	D92E
ANTIBODY 55	S54Y + N56W	D92E
ANTIBODY 56	S54Y + N56Y	D92E
ANTIBODY 57	I82aS	WT
ANTIBODY 58	S54Y + N56W + I82aS	WT
ANTIBODY 59	I82aS	N30S
ANTIBODY 60	S54Y + N56W + I82aS	N30S

Figure 34C

ANTIBODY	Heavy Chain	Light Chain
ANTIBODY 61	I82aS	D92E
ANTIBODY 62	S54Y + N56Y + I82aS	D92E
ANTIBODY 63	S54Y + N56Y + I82aS	WT
ANTIBODY 64	S54Y + N56Y + I82aS	N30S
ANTIBODY 65	S54Y + N56Y + I82aS	D92E
ANTIBODY 66	S54Y + N56Y + I82aS	S93L
ANTIBODY 67	S54Y + N56Y + I82aS	S93E
ANTIBODY 68	S54Y + N56Y + I82aS	S93F
ANTIBODY 69	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+92E
ANTIBODY 70	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93L
ANTIBODY 71	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93E
ANTIBODY 72	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93F
ANTIBODY 73	S54Y + N56Y	N30S
ANTIBODY 74	S54Y + N56Y	D92E
ANTIBODY 75	S54Y + N56Y	S93L
ANTIBODY 76	S54Y + N56Y	S93E
ANTIBODY 77	S54Y + N56Y	S93F
ANTIBODY 78	S54Y + N56Y	N30S+D92E
ANTIBODY 79	S54Y + N56Y	N30S+S93L
ANTIBODY 80	S54Y + N56Y	N30S+S93E
ANTIBODY 81	S54Y + N56Y	N30S+S93F

Figure 35

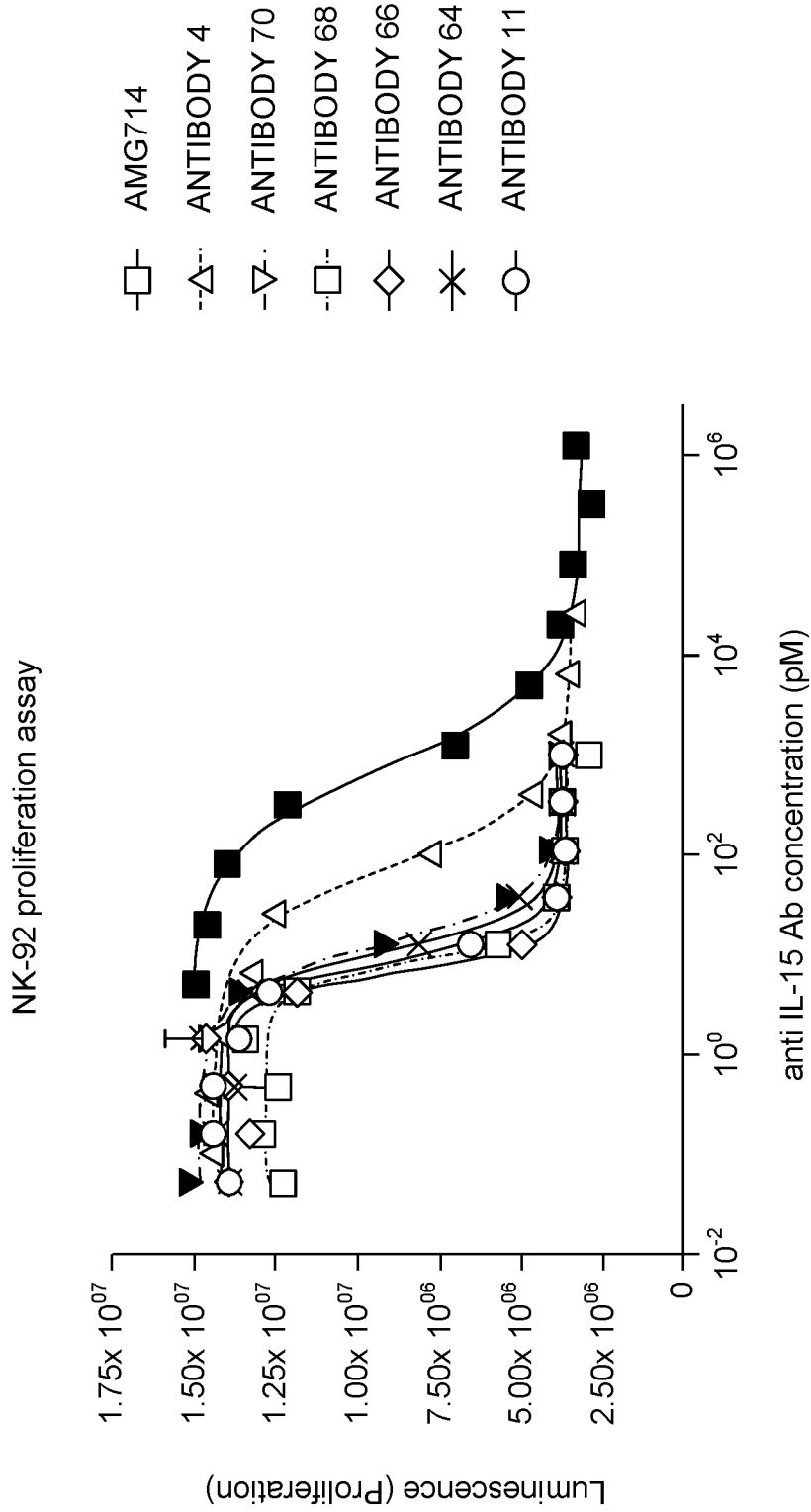


Figure 36

Sample	Ligand	ka (1/Ms)		kd (1/s)		KD (nM)	
Human IL-15 complex	ANTIBODY 70a	2.52e+05	2.61e+05	3.47e-05	3.75e-05	0.133	0.149
	ANTIBODY 70b	2.49e+05	2.54e+05	3.92e-05	3.89e-05	0.154	0.157
	ANTIBODY 70e	2.37e+05	2.47e+05	4.31e-05	4.58e-05	0.174	0.193
	ANTIBODY 70f	2.49e+05	2.60e+05	4.44e-05	4.32e-05	0.171	0.173
	ANTIBODY 4	1.48e+05	1.50e+05	9.43e-05	9.31e-05	0.630	0.628
	AMG714	2.09e+05	2.14e+05	3.98e-04	3.80e-04	1.86	1.82

Figure 37

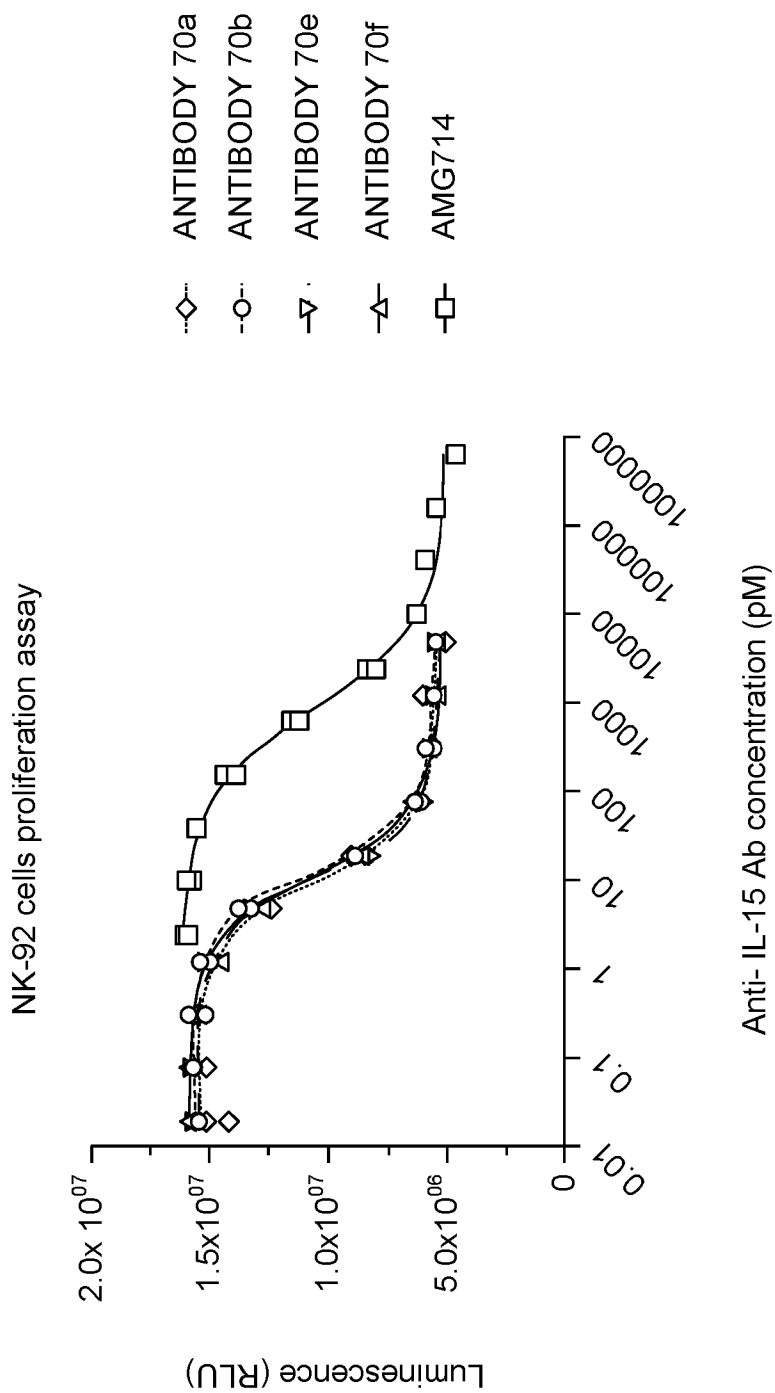


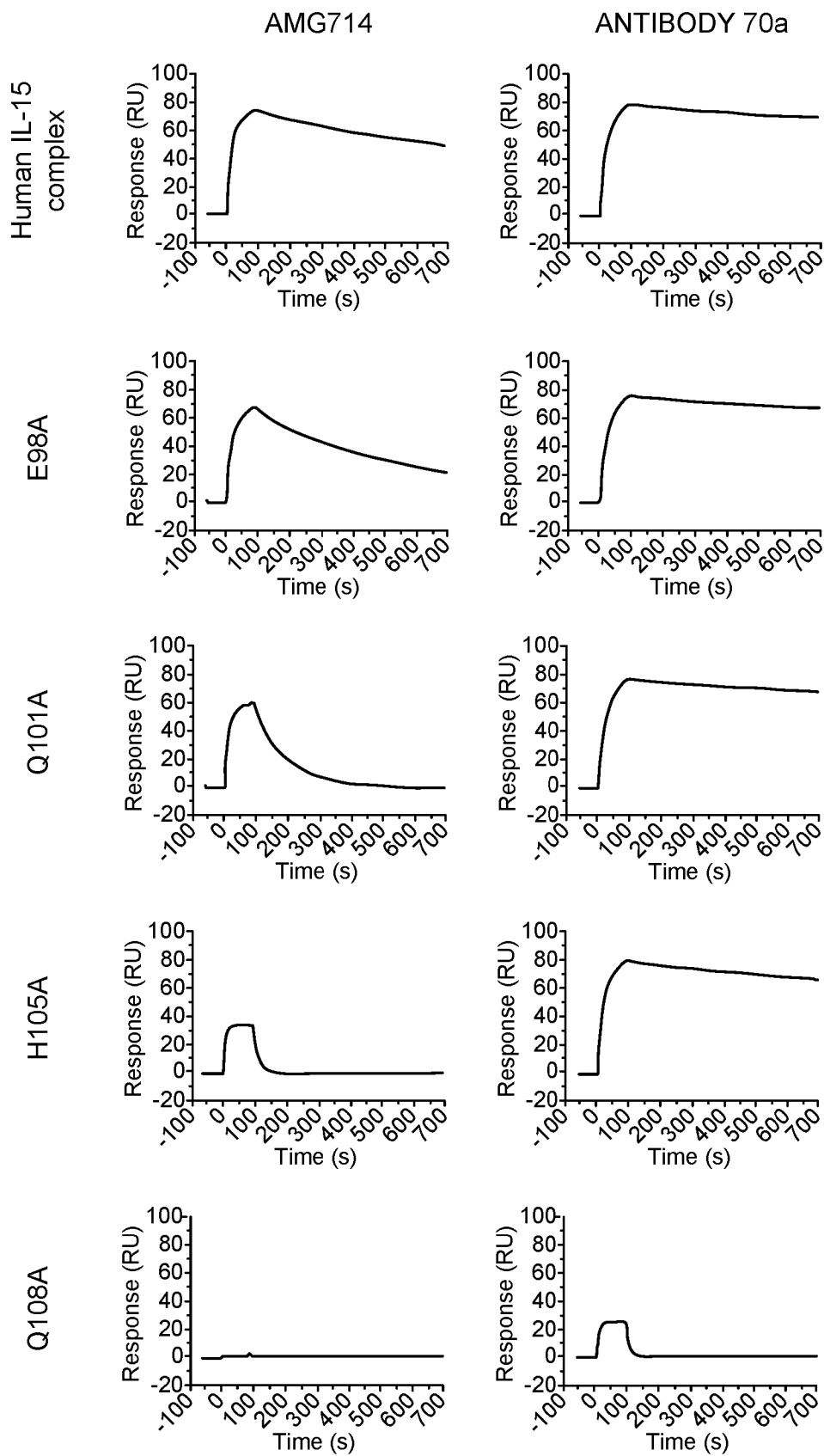
Figure 38

Figure 39B

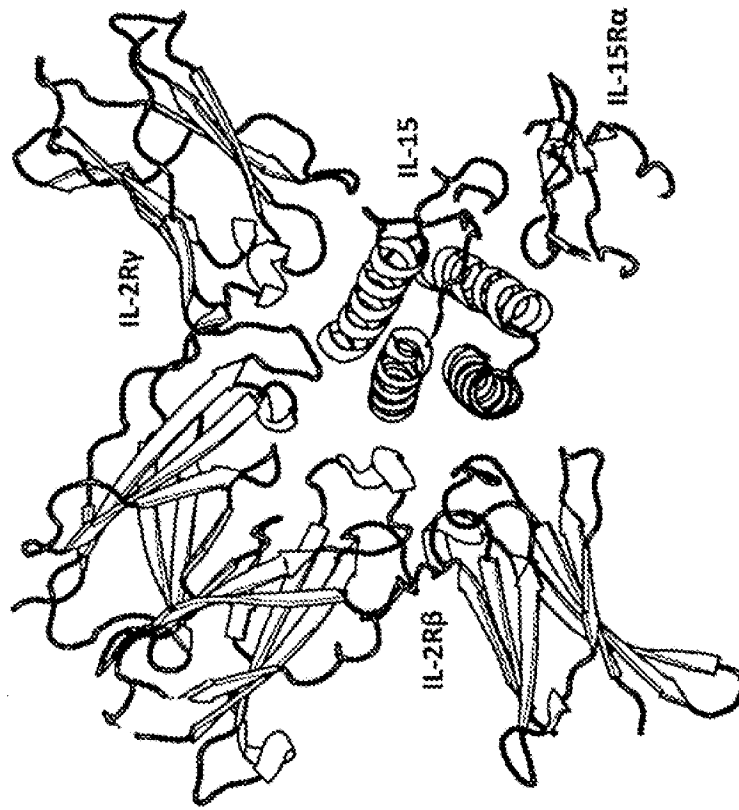


Figure 39A

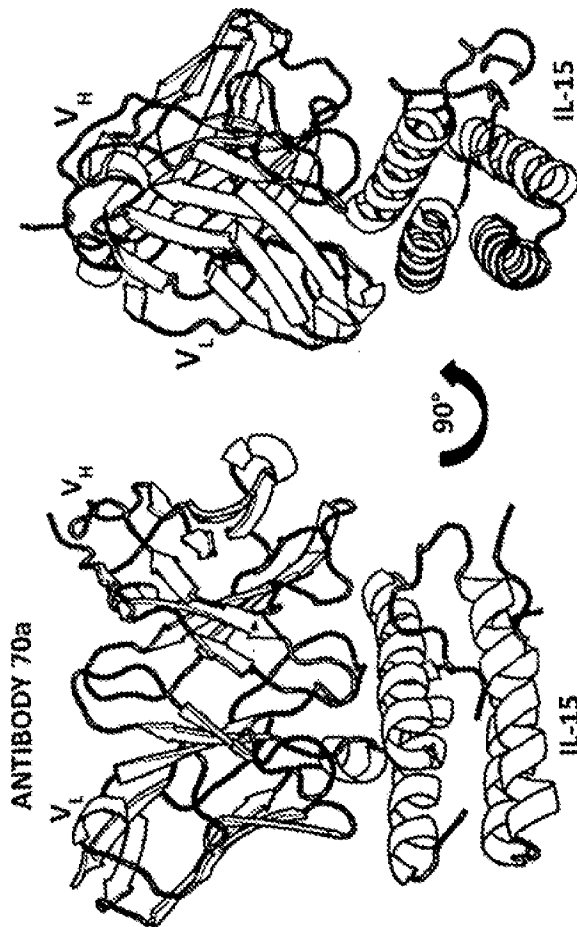


Figure 39E

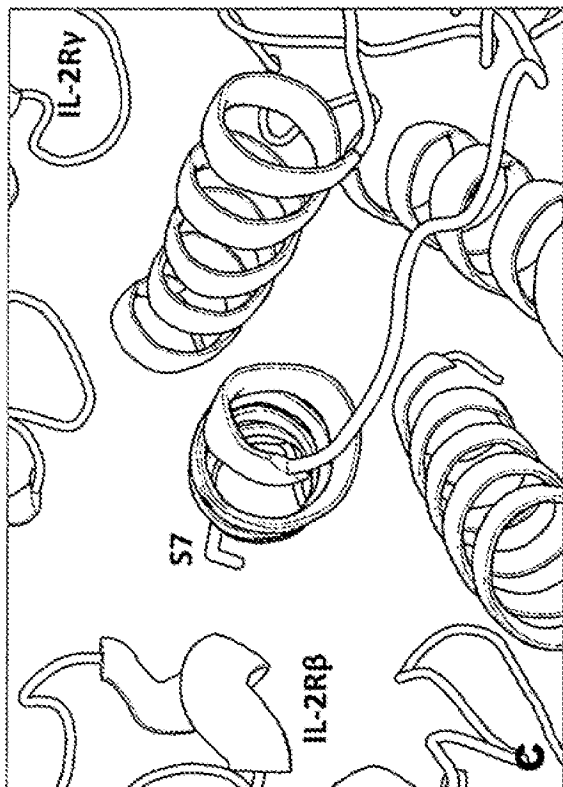


Figure 39C

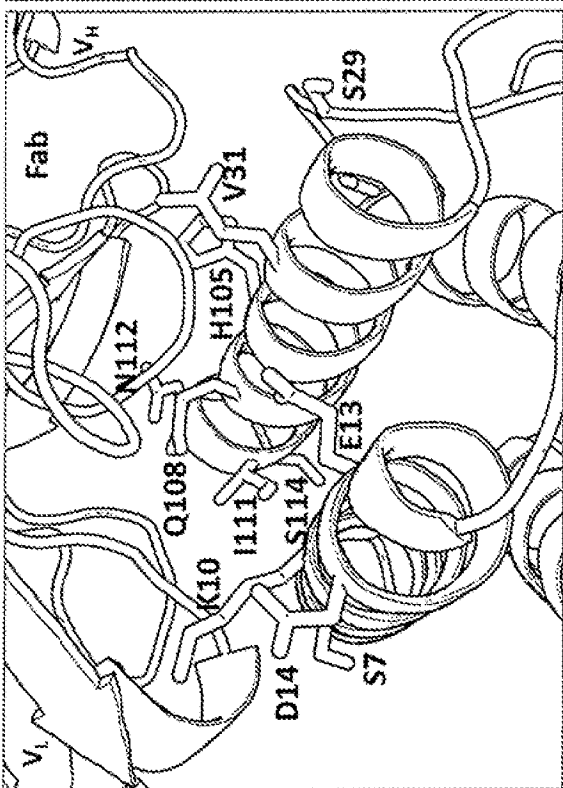


Figure 39D

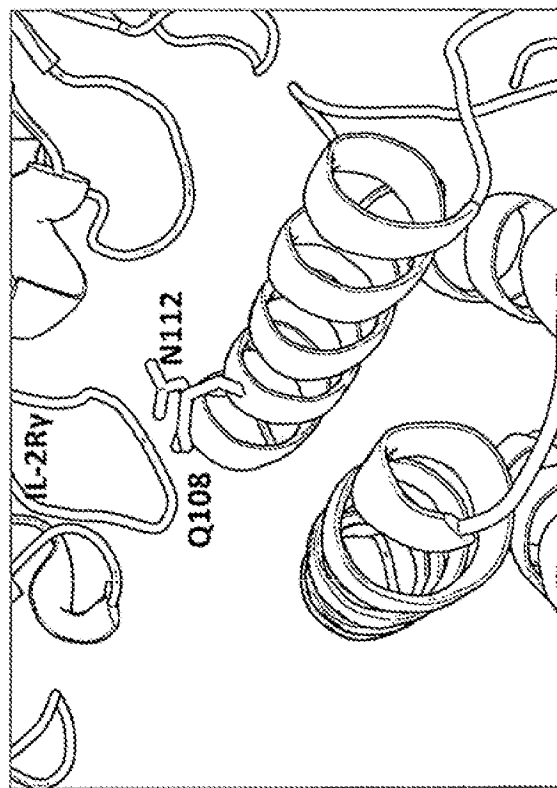


Figure 39H

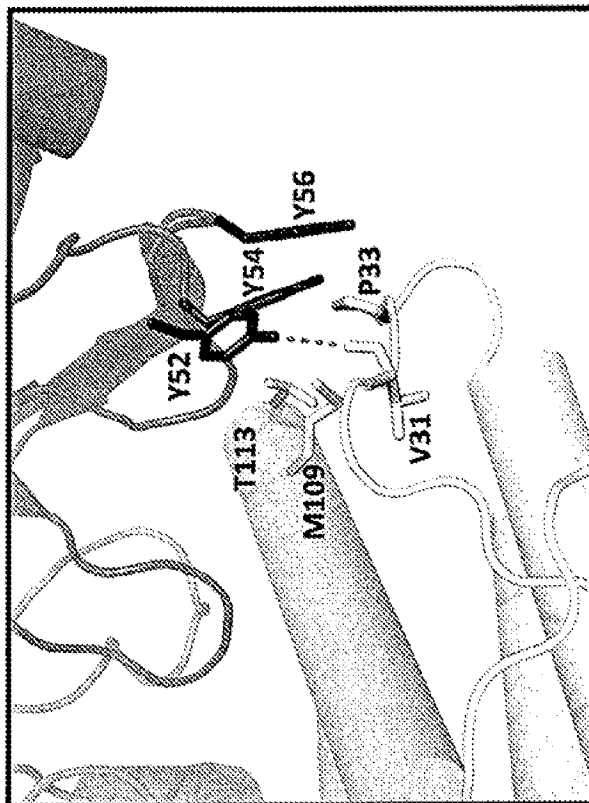


Figure 39G

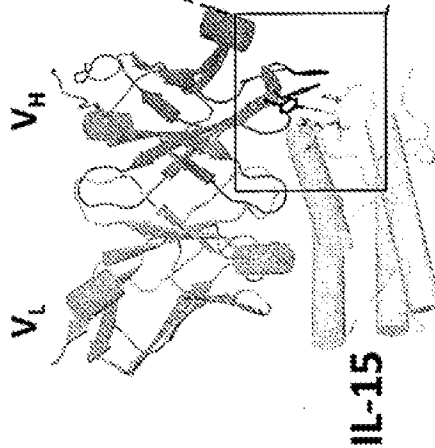


Figure 39F

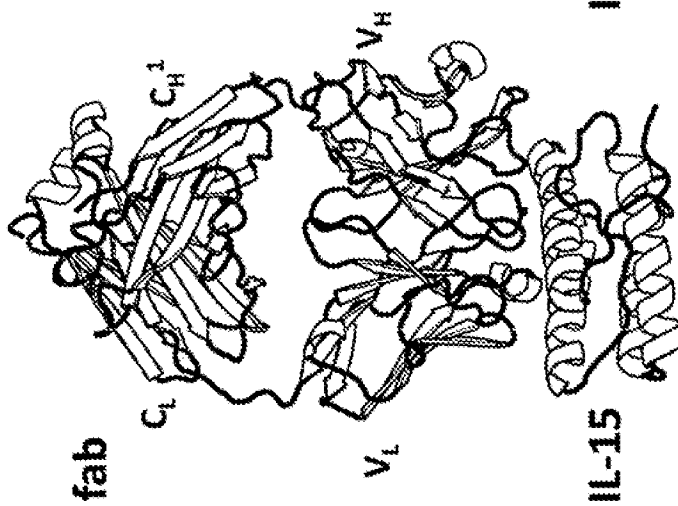
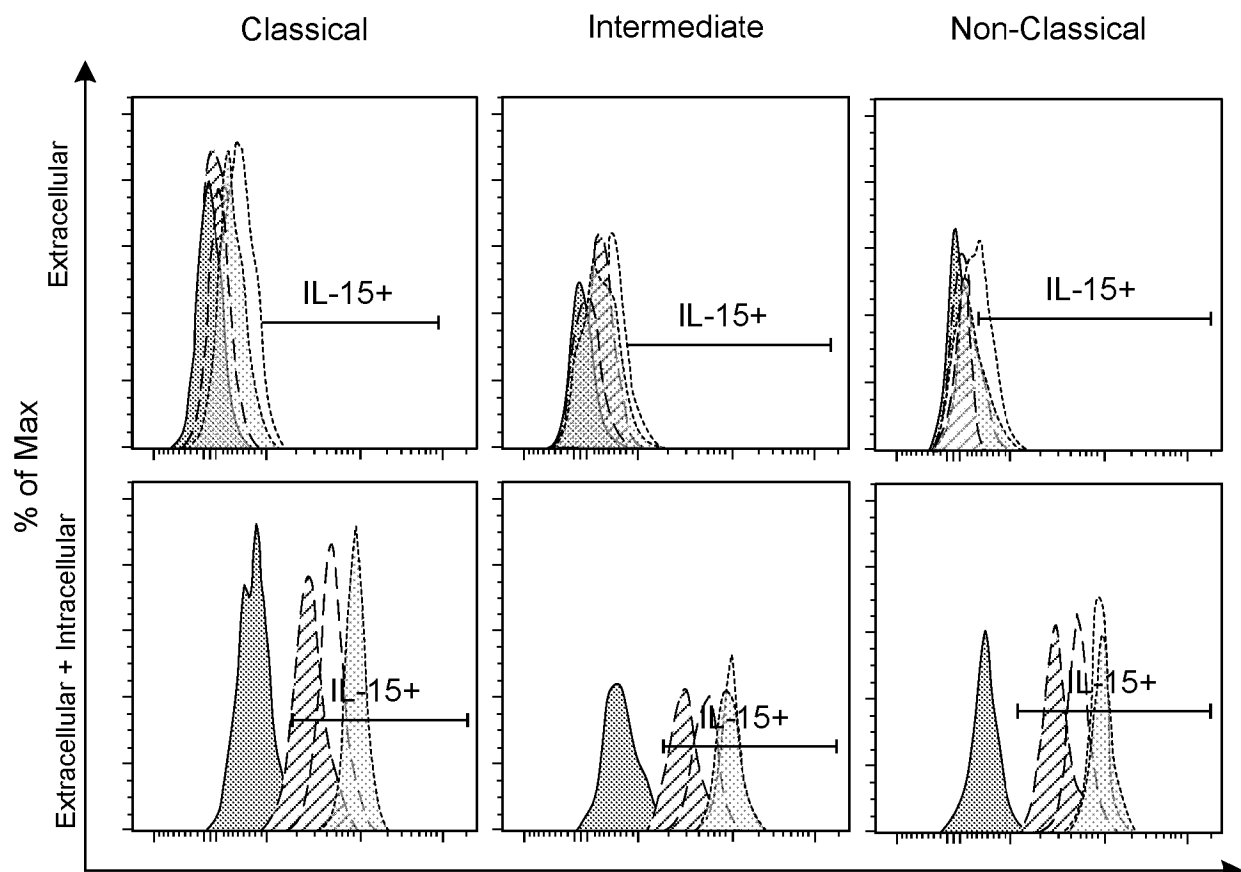


Figure 40



IL-15 – iF647

- - - - - ANTIBODY 70a ■■■ ANTIBODY 70e ■■■ Isotype
 - - - ANTIBODY 70b ▨ ANTIBODY 70f

Figure 41

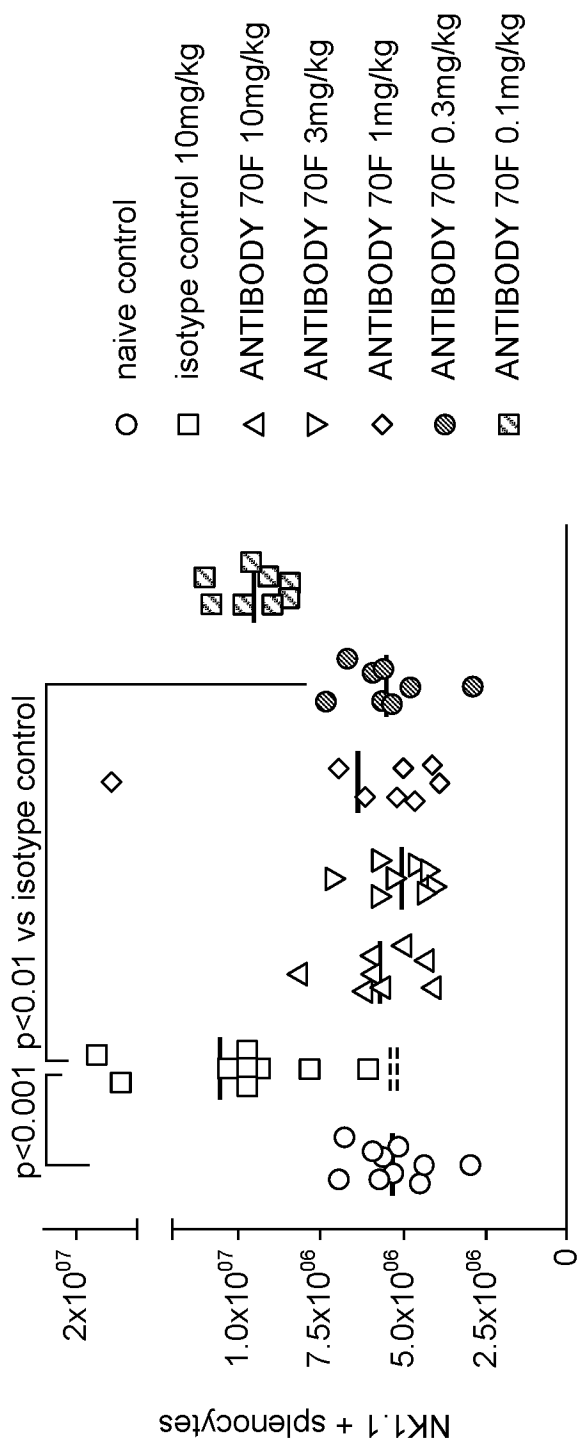


Figure 42

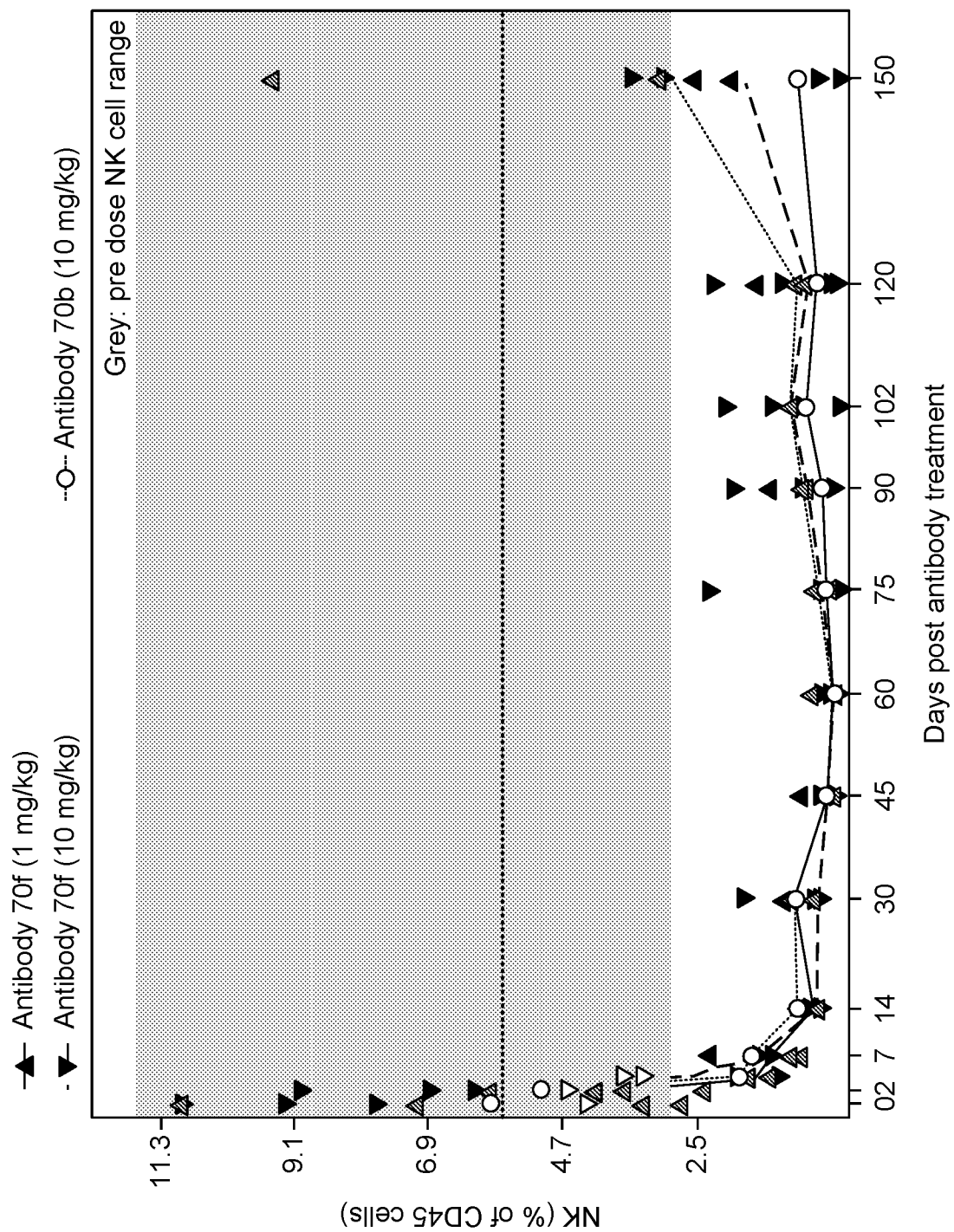


Figure 43A

H1	H2	H3
58	18 or 19	20
59	18 or 19	20
60	18 or 19	20
61	18 or 19	20
62	18 or 19	20
63	18 or 19	20
64	18 or 19	20
65	18 or 19	20
66	18 or 19	20
67	18 or 19	20
68	18 or 19	20
69	18 or 19	20
70	18 or 19	20
71	18 or 19	20
72	18 or 19	20
73	18 or 19	20
74	18 or 19	20
75	18 or 19	20
76	18 or 19	20
77	18 or 19	20
78	18 or 19	20
79	18 or 19	20
80	18 or 19	20
81	18 or 19	20
82	18 or 19	20
83	18 or 19	20
84	18 or 19	20
85	18 or 19	20
86	18 or 19	20
87	18 or 19	20
88	18 or 19	20
89	18 or 19	20
90	18 or 19	20
91	18 or 19	20
92	18 or 19	20
93	18 or 19	20
94	18 or 19	20
95	18 or 19	20
96	18 or 19	20
97	18 or 19	20
98	18 or 19	20

H1	H2	H3
99	18 or 19	20
100	18 or 19	20
101	18 or 19	20
102	18 or 19	20
103	18 or 19	20
104	18 or 19	20
105	18 or 19	20
106	18 or 19	20
107	18 or 19	20
108	18 or 19	20
109	18 or 19	20
110	18 or 19	20
111	18 or 19	20
112	18 or 19	20
113	18 or 19	20
114	18 or 19	20
115	18 or 19	20
116	18 or 19	20
117	18 or 19	20
118	18 or 19	20
119	18 or 19	20
120	18 or 19	20
121	18 or 19	20
122	18 or 19	20
123	18 or 19	20
124	18 or 19	20
125	18 or 19	20
126	18 or 19	20
127	18 or 19	20
128	18 or 19	20
129	18 or 19	20
130	18 or 19	20
131	18 or 19	20
132	18 or 19	20
133	18 or 19	20
134	18 or 19	20
135	18 or 19	20

Figure 43B

H1	H2	H3
453	136	20
453	137	20
453	138	20
453	139	20
453	140	20
453	141	20
453	142	20
453	143	20
453	144	20
453	145	20
453	146	20
453	147	20
453	148	20
453	149	20
453	150	20
453	151	20
453	152	20
453	153	20
453	154	20
453	155	20
453	156	20
453	157	20
453	158	20
453	159	20
453	160	20
453	161	20
453	162	20
453	163	20
453	164	20
453	165	20
453	166	20

H1	H2	H3
453	167	20
453	168	20
453	169	20
453	170	20
453	171	20
453	172	20
453	173	20
453	174	20
453	175	20
453	176	20
453	177	20
453	178	20
453	179	20
453	180	20
453	181	20
453	182	20
453	183	20
453	184	20
453	185	20
453	186	20
453	187	20
453	188	20
453	189	20
453	190	20
453	191	20
453	192	20
453	193	20
453	194	20
453	195	20
453	196	20
453	197	20

H1	H2	H3
453	198	20
453	199	20
453	200	20
453	201	20
453	202	20
453	203	20
453	204	20
453	205	20
453	206	20
453	207	20
453	208	20
453	209	20
453	210	20
453	211	20
453	212	20
453	213	20
453	214	20
453	215	20
453	216	20
453	217	20
453	218	20
453	219	20
453	220	20
453	221	20
453	222	20
453	223	20
453	224	20
453	225	20
453	226	20

Figure 43C

H1	H2	H3
453	18 or 19	227
453	18 or 19	228
453	18 or 19	229
453	18 or 19	230
453	18 or 19	231
453	18 or 19	232
453	18 or 19	233
453	18 or 19	234
453	18 or 19	235
453	18 or 19	236
453	18 or 19	237
453	18 or 19	238
453	18 or 19	239
453	18 or 19	240
453	18 or 19	241
453	18 or 19	242
453	18 or 19	243
453	18 or 19	244
453	18 or 19	245
453	18 or 19	246
453	18 or 19	247
453	18 or 19	248
453	18 or 19	249
453	18 or 19	250
453	18 or 19	251
453	18 or 19	252
453	18 or 19	253
453	18 or 19	254
453	18 or 19	255
453	18 or 19	256
453	18 or 19	257
453	18 or 19	258
453	18 or 19	259
453	18 or 19	260
453	18 or 19	261
453	18 or 19	262
453	18 or 19	263
453	18 or 19	264
453	18 or 19	265
453	18 or 19	266
453	18 or 19	267
453	18 or 19	268

H1	H2	H3
453	18 or 19	269
453	18 or 19	270
453	18 or 19	271
453	18 or 19	272

Figure 44A

L1	L2	L3
273	28	30, 31, or 519
274	28	30, 31, or 519
275	28	30, 31, or 519
276	28	30, 31, or 519
277	28	30, 31, or 519
278	28	30, 31, or 519
279	28	30, 31, or 519
280	28	30, 31, or 519
281	28	30, 31, or 519
282	28	30, 31, or 519
283	28	30, 31, or 519
284	28	30, 31, or 519
285	28	30, 31, or 519
286	28	30, 31, or 519
287	28	30, 31, or 519
288	28	30, 31, or 519
289	28	30, 31, or 519
290	28	30, 31, or 519
291	28	30, 31, or 519
292	28	30, 31, or 519
293	28	30, 31, or 519
294	28	30, 31, or 519
295	28	30, 31, or 519
296	28	30, 31, or 519
297	28	30, 31, or 519
298	28	30, 31, or 519
299	28	30, 31, or 519
300	28	30, 31, or 519
301	28	30, 31, or 519
302	28	30, 31, or 519
303	28	30, 31, or 519
304	28	30, 31, or 519
305	28	30, 31, or 519
306	28	30, 31, or 519
307	28	30, 31, or 519
308	28	30, 31, or 519
309	28	30, 31, or 519
310	28	30, 31, or 519
311	28	30, 31, or 519
312	28	30, 31, or 519

L1	L2	L3
313	28	30, 31, or 519
314	28	30, 31, or 519
315	28	30, 31, or 519
316	28	30, 31, or 519
317	28	30, 31, or 519
318	28	30, 31, or 519
319	28	30, 31, or 519
320	28	30, 31, or 519
321	28	30, 31, or 519
322	28	30, 31, or 519
323	28	30, 31, or 519
324	28	30, 31, or 519
325	28	30, 31, or 519
326	28	30, 31, or 519
327	28	30, 31, or 519
328	28	30, 31, or 519
329	28	30, 31, or 519

Figure 44B

L1	L2	L3
26 or 27	330	30, 31, or 519
26 or 27	331	30, 31, or 519
26 or 27	332	30, 31, or 519
26 or 27	333	30, 31, or 519
26 or 27	334	30, 31, or 519
26 or 27	335	30, 31, or 519
26 or 27	336	30, 31, or 519
26 or 27	337	30, 31, or 519
26 or 27	338	30, 31, or 519
26 or 27	339	30, 31, or 519
26 or 27	340	30, 31, or 519
26 or 27	341	30, 31, or 519
26 or 27	342	30, 31, or 519
26 or 27	343	30, 31, or 519
26 or 27	344	30, 31, or 519
26 or 27	345	30, 31, or 519
26 or 27	346	30, 31, or 519
26 or 27	347	30, 31, or 519
26 or 27	348	30, 31, or 519
26 or 27	349	30, 31, or 519
26 or 27	350	30, 31, or 519
26 or 27	351	30, 31, or 519
26 or 27	352	30, 31, or 519
26 or 27	353	30, 31, or 519
26 or 27	354	30, 31, or 519
26 or 27	355	30, 31, or 519
26 or 27	356	30, 31, or 519
26 or 27	357	30, 31, or 519
26 or 27	358	30, 31, or 519
26 or 27	359	30, 31, or 519
26 or 27	360	30, 31, or 519
26 or 27	361	30, 31, or 519
26 or 27	362	30, 31, or 519
26 or 27	363	30, 31, or 519
26 or 27	364	30, 31, or 519
26 or 27	365	30, 31, or 519
26 or 27	366	30, 31, or 519
26 or 27	367	30, 31, or 519
26 or 27	368	30, 31, or 519
26 or 27	369	30, 31, or 519

L1	L2	L3
26 or 27	370	30, 31, or 519
26 or 27	371	30, 31, or 519
26 or 27	372	30, 31, or 519
26 or 27	373	30, 31, or 519
26 or 27	374	30, 31, or 519
26 or 27	375	30, 31, or 519
26 or 27	376	30, 31, or 519
26 or 27	377	30, 31, or 519
26 or 27	378	30, 31, or 519
26 or 27	379	30, 31, or 519
26 or 27	380	30, 31, or 519
26 or 27	381	30, 31, or 519
26 or 27	382	30, 31, or 519
26 or 27	383	30, 31, or 519
26 or 27	384	30, 31, or 519
26 or 27	385	30, 31, or 519
26 or 27	386	30, 31, or 519
26 or 27	387	30, 31, or 519
26 or 27	388	30, 31, or 519
26 or 27	389	30, 31, or 519
26 or 27	390	30, 31, or 519

Figure 44C

L1	L2	L3
26 or 27	28	391
26 or 27	28	392
26 or 27	28	393
26 or 27	28	394
26 or 27	28	395
26 or 27	28	396
26 or 27	28	397
26 or 27	28	398
26 or 27	28	399
26 or 27	28	400
26 or 27	28	401
26 or 27	28	402
26 or 27	28	403
26 or 27	28	404
26 or 27	28	405
26 or 27	28	406
26 or 27	28	407
26 or 27	28	408
26 or 27	28	409
26 or 27	28	410
26 or 27	28	411
26 or 27	28	412
26 or 27	28	413
26 or 27	28	414
26 or 27	28	415
26 or 27	28	416
26 or 27	28	417
26 or 27	28	418
26 or 27	28	419
26 or 27	28	420
26 or 27	28	421
26 or 27	28	422
26 or 27	28	423
26 or 27	28	424
26 or 27	28	425
26 or 27	28	426
26 or 27	28	427
26 or 27	28	428
26 or 27	28	429
26 or 27	28	430

L1	L2	L3
26 or 27	28	431
26 or 27	28	432
26 or 27	28	433
26 or 27	28	434
26 or 27	28	435
26 or 27	28	436
26 or 27	28	437
26 or 27	28	438
26 or 27	28	439
26 or 27	28	440
26 or 27	28	441
26 or 27	28	442
26 or 27	28	443
26 or 27	28	444
26 or 27	28	445
26 or 27	28	446
26 or 27	28	447
26 or 27	28	448
26 or 27	28	449
26 or 27	28	450
26 or 27	28	451
26 or 27	28	452
26 or 27	28	453
26 or 27	28	454
26 or 27	28	455
26 or 27	28	456
26 or 27	28	457
26 or 27	28	458
26 or 27	28	459
26 or 27	28	460
26 or 27	28	461
26 or 27	28	462
26 or 27	28	463
26 or 27	28	464
26 or 27	28	465
26 or 27	28	466
26 or 27	28	467
26 or 27	28	468
26 or 27	28	469
26 or 27	28	470

L1	L2	L3
26 or 27	28	471
26 or 27	28	472
26 or 27	28	473
26 or 27	28	474

Figure 45A

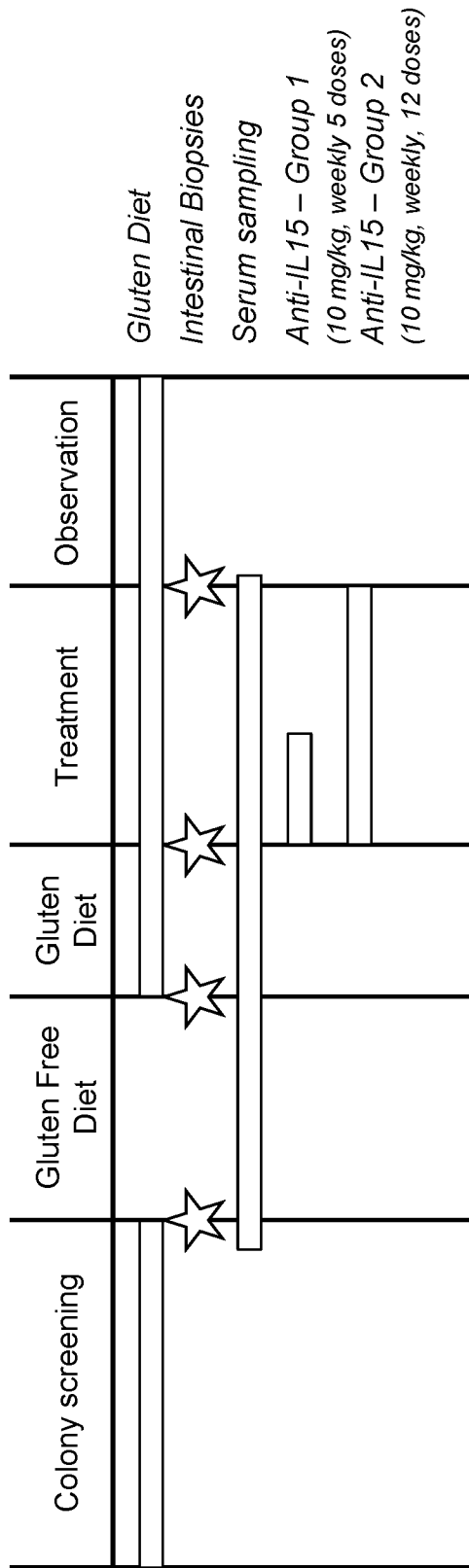


Figure 45B

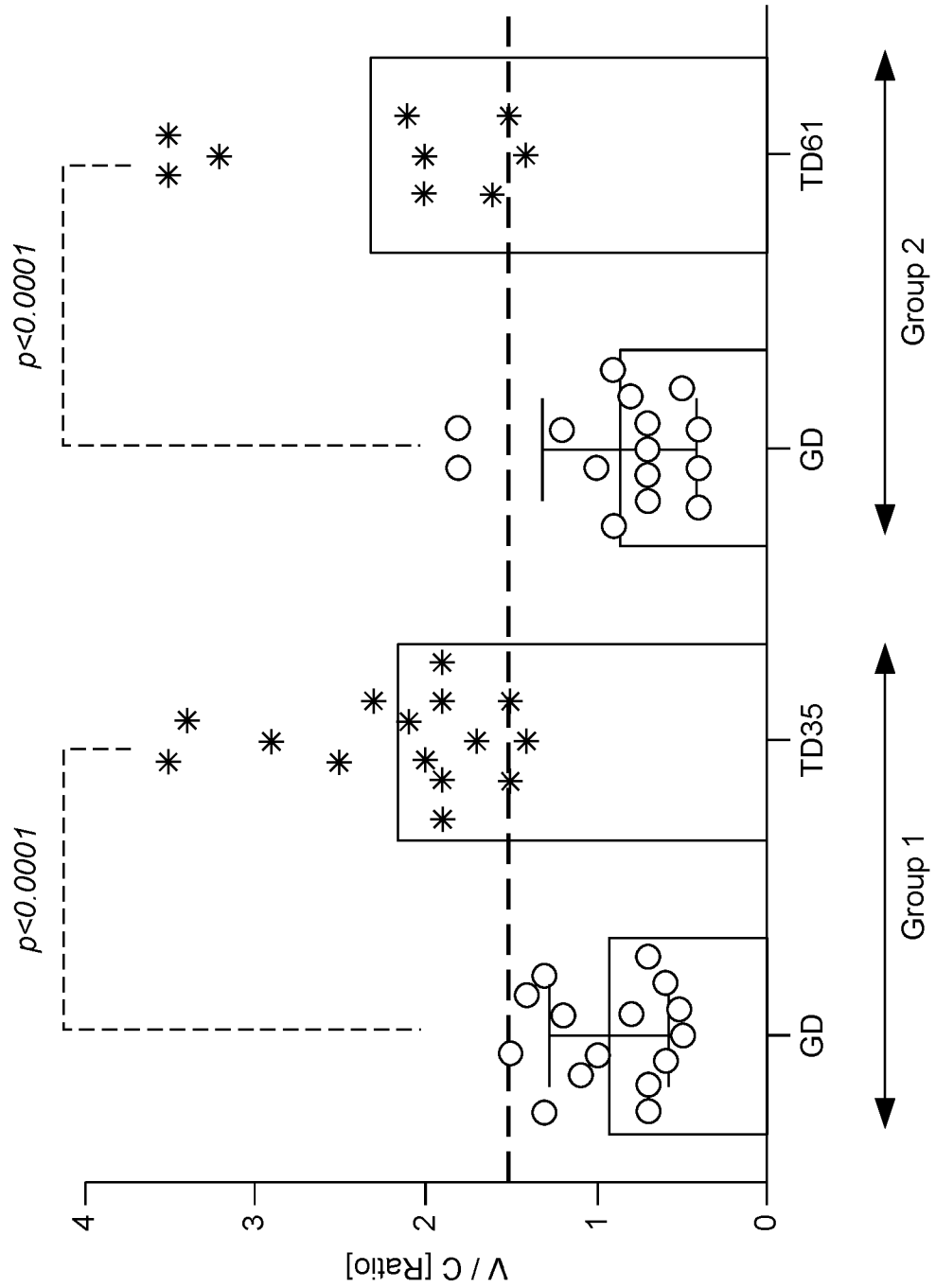


Figure 45C
IEL Counts

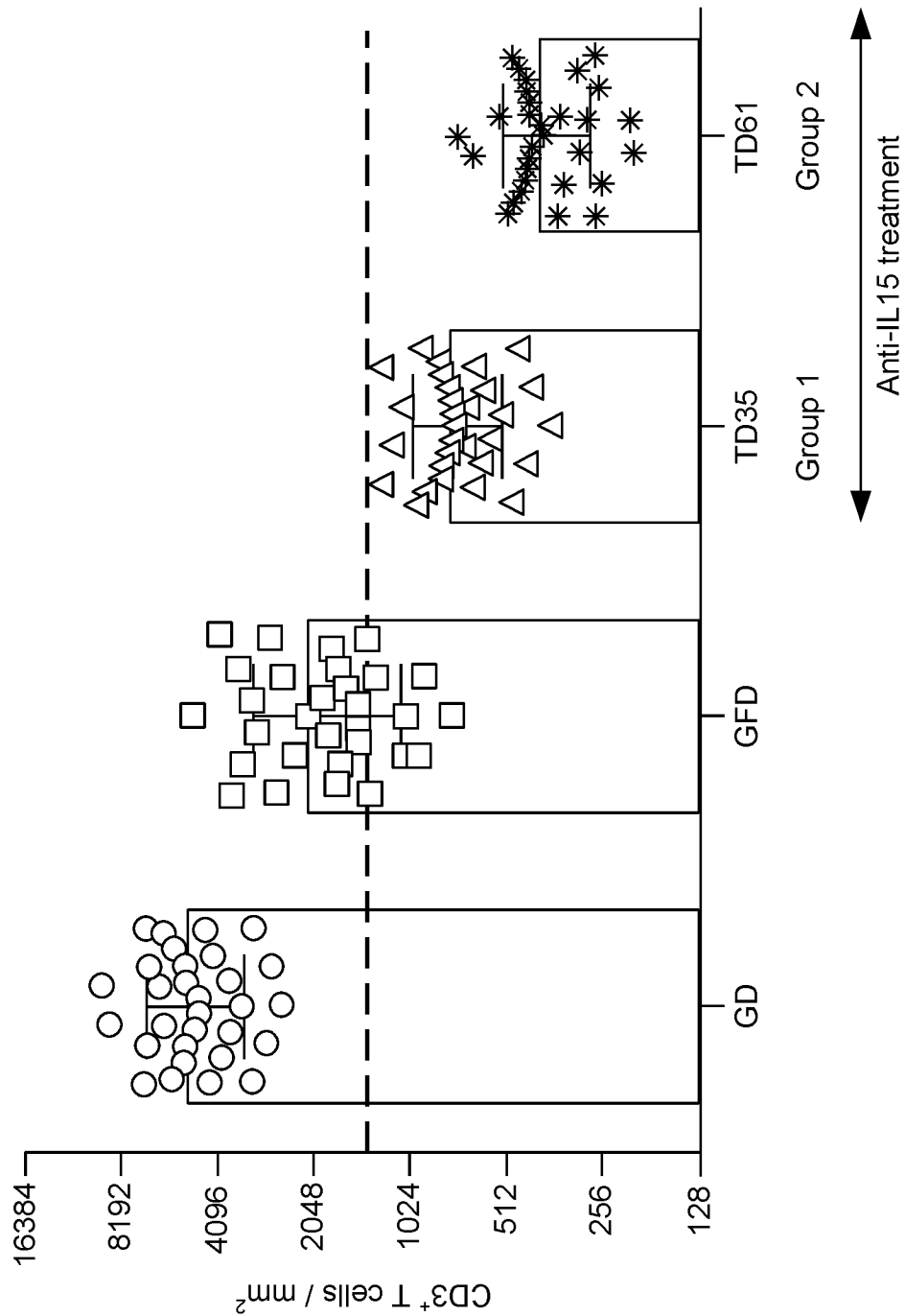


Figure 45D

