



공개특허 10-2019-0115469



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0115469
(43) 공개일자 2019년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7026174
- (22) 출원일자(국제) 2018년02월09일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년09월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/017653
- (87) 국제공개번호 WO 2018/148566
국제공개일자 2018년08월16일
- (30) 우선권주장
62/457,780 2017년02월10일 미국(US)

- (71) 출원인
드래곤플라이 쎄라퓨틱스, 임크.
미국 매사추세츠주 02451 월섬 게이트하우스 드라
이브 35
- (72) 발명자
창, 그레고리, 피.
미국 매사추세츠주 02155 메드포드 손더스 스트리
트 143
청, 엔, 에프.
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤고

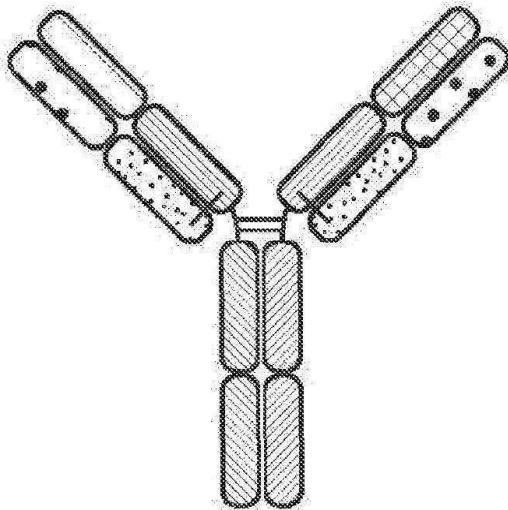
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 BCMA, NKG2D 및 CD16에 결합하는 단백질

(57) 요 약

BCMA, NKG2D 수용체, 및 CD16에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질뿐 아니라, 암의 치료를 위해 유용한 약학 조성물 및 치료 방법이 기재된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/2878 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/526 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2317/64 (2013.01)

C07K 2317/66 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

핸니, 윌리엄

미국 메사추세츠주 01778 웨이랜드 링컨 로드 61

룬드, 브래들리, 엠.

미국 뉴햄프셔주 03766 레바논 루센트 드라이브 7

프린츠, 비앙카

미국 뉴햄프셔주 03766 레바논 루센트 드라이브 7

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) BCMA에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 이의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서,

제1 항원-결합 부위가 인간, 비-인간 영장류, 및 설치류의 NKG2D에 결합하는 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

제1 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 4

제3항에 있어서,

중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 단백질.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서,

제2 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 6

제5항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 단백질.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

제1 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 단백질.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 항원-결합 부위가 서열번호 1과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 항원-결합 부위가 서열번호 41과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 42와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 항원-결합 부위가 서열번호 43과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 44와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 항원-결합 부위가 서열번호 45와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 46과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 항원-결합 부위가 서열번호 47과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 48과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

제1 항원 결합 부위가 단일-도메인 항체인 단백질.

청구항 14

제13항에 있어서,

단일-도메인 항체가 V_HH 단편 또는 V_{NAR} 단편인 단백질.

청구항 15

제1항 내지 제2항 또는 제13항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 16

제15항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열번호 49와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열번호 53 또는 서열번호 54와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 다음을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 단백질:

서열번호 50의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

서열번호 51의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

서열번호 52의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열.

청구항 19

제18항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 다음을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 단백질:

서열번호 55의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

서열번호 56의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

서열번호 57 또는 서열번호 57의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열번호 59와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열번호 60과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

청구항 21

제1항 내지 제16항 또는 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 다음을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 단백질:

서열번호 79의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

서열번호 80의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

서열번호 81의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열.

청구항 22

제21항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 다음을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 단백질:

서열번호 82의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

서열번호 83의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

서열번호 84의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열번호 61과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열번호 62와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

청구항 24

제1항 내지 제16항 또는 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 다음을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 단백질:

서열번호 85의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

서열번호 86의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

서열번호 87의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열.

청구항 25

제24항에 있어서,

제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 다음을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 단백질:

서열번호 88의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;
 서열번호 89의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및
 서열번호 90의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열.

청구항 26

제1항 내지 제4항 또는 제8항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
 제2 항원-결합 부위가 단일-도메인 항체인 단백질.

청구항 27

제26항에 있어서,
 제2 항원-결합 부위가 V_HH 단편 또는 V_{NAR} 단편인 단백질.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
 단백질이 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인의 부분을 포함하되, 항체 Fc 도메인이 힌지(hinge) 및 CH2 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 29

제28항에 있어서,
 항체 Fc 도메인이 인간 IgG1 항체의 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 단백질.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서,
 Fc 도메인이 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,
 Fc 도메인이 인간 IgG1의 Fc 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, K439로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 이상의 위치에서 상이한 단백질.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 단백질 및 약학적 허용 담체를 포함하는 제형.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 단백질을 발현하는 1 이상의 핵산을 포함하는 세포.

청구항 34

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 단백질에 종양 및 천연 킬러 세포를 노출시키는 것을 포함하는, 종양 세포 사멸을 직접적으로 및/또는 간접적으로 향상시키는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 단백질 또는 제32항에 따른 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

암이 다발성 골수종, 급성 골수단핵구 백혈병, T 세포 림프종, 급성 단핵구 백혈병, 및 소포성 림프종으로 이루 어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2017년 2월 10일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/457,780호의 우선권의 이익을 주장하며, 이의 전 체 내용은 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되고 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2018 년 2월 8일자로 제작된 상기 ASCII 사본은 명칭이 DFY-003PC_SL.txt이며 크기가 91,310 바이트이다.

[0005]

발명의 분야

[0006]

본 발명은 B-세포 성숙화 항원(B-cell maturation antigen)(BCMA), NKG2D 수용체, 및 CD16에 결합하는 다중-특 이적 결합 단백질에 관한 것이다.

배경 기술

[0007]

배경

[0008]

암은 이 질환을 치료하기 위한 문헌에서 보고된 상당한 연구 노력 및 과학적 진전에도 불구하고 중요한 건강 문제로 계속되고 있다. 다발성 골수종, 백혈병, 및 림프종을 포함하여, 혈액 및 골수암은 자주 진단되는 암 유형이다. 이들 암에 대한 현재의 치료 옵션은 모든 환자에 대해 효과적이지 않고/않거나 상당한 유해 부작용을 가질 수 있다. 다른 유형의 암이 또한 기존의 치료 옵션을 사용하여 치료하기 위해 도전 중인 채로 남아 있다.

[0009]

암 면역요법은 이들이 매우 특이적이고 환자 자신의 면역계를 사용하여 암 세포의 파괴를 가능하게 할 수 있기 때문에 바람직하다. 융합 단백질, 예컨대 이중-특이적 T-세포 인게이저(engager)는 종양 세포 및 T-세포에 결합하여 종양 세포의 파괴를 가능하게 하는, 문헌에 기재된 암 면역요법이다. 특정 종양-관련 항원 및 특정 면역 세포에 결합하는 항체가 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, WO 2016/134371호 및 WO 2015/095412호를 참고한다.

[0010]

천연 킬러(natural killer)(NK) 세포는 선천성 면역계의 성분이며 순환하는 림프구의 대략 15%를 이룬다. NK 세포는 사실상 모든 조직에 침윤하며 사전 감작화가 필요 없이 효과적으로 종양 세포를 사멸시키는 능력이 본래 특징이다. 활성화된 NK 세포는 세포독성 T 세포와 유사한 수단에 의해 - 즉, 퍼포린 및 그랜자임을 함유하는 세포용해 과립을 통해서뿐 아니라 사멸 수용체 경로를 통해 표적 세포를 사멸시킨다. 활성화된 NK 세포는 또한 표적 조직에 대해 다른 백혈구의 모집을 촉진하는 염증성 사이토카인, 예컨대 IFN-감마 및 케모카인을 분비한다.

[0011]

NK 세포는 이의 표면 상의 다양한 활성화 및 억제성 수용체를 통해 신호에 반응한다. 예를 들어, NK 세포가 건강한 자가-세포를 맞닥뜨릴 때, 이의 활성은 킬러-세포 면역글로불린-유사 수용체(killer-cell immunoglobulin-like receptor)(KIR)의 활성화를 통해 억제된다. 대안적으로, NK 세포가 외래 세포 또는 암 세포를 맞닥뜨릴 때, 이들은 이들의 활성화 수용체(예를 들어, NKG2D, NCR, DNAM1)를 통해 활성화된다. NK 세포는 또한 이의 표면 상의 CD16 수용체를 통해 일부 면역글로불린의 불변 영역에 의해 활성화된다. 활성화에 대한 NK 세포의 전체 민감도는 자극성 및 억제성 신호의 합에 의존한다.

[0012]

BCMA는 TNF-수용체 상과(superfamily)에 속하는 막관통 단백질이다. 이는 종양 괴사 인자(리간드) 상과인 멤버 13b(TNFSF13B/TALL-1/BAFF)에 특이적으로 결합하여, NF-κB 및 MAPK8/JNK 활성화를 야기한다. 이의 발현은 B-세포 계통에 대해 제한되고 B 세포 발달 및 자가면역 반응을 위해 중요한 것으로 나타났다. BCMA는 또한 다양한 TRAF 과(family) 멤버에 결합하므로, 세포 생존 및 증식을 위한 신호를 변환할 수 있다. BCMA는 다양한 암, 예컨대 다발성 골수종, 림프종 및 백혈병에 연루된다. 본 발명은 BCMA-발현 암에 대한 치료를 개선시키는 특정 이점을 제공한다.

발명의 내용

요약

[0013] 본 발명은 암 세포 상의 BCMA 및 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 이러한 단백질은 1 종을 초과하는 NK 활성화 수용체에 결합할 수 있고, NKG2D에 대한 천연 리간드의 결합을 차단할 수 있다. 특정 실시양태에서, 단백질은 인간, 및 다른 종, 예컨대 설치류 및 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이의 NK 세포를 작용시킬 수 있다. 본 발명의 다양한 양태 및 실시양태가 하기에 추가로 기재된다.

[0015] 따라서, 본 발명의 일 양태는 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위; BCMA에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인, 이의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위를 포함하는 단백질을 제공한다. 항원-결합 부위는 각각 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있거나(예를 들어, 항체에서와 같이 배열되거나, 함께 융합되어 scFv를 형성함), 1 이상의 항원-결합 부위는 단일 도메인 항체, 예컨대 낙타과 항체와 같은 V_H 항체 또는 연골 어류에서 발견되는 것과 같은 V_{NAR} 항체일 수 있다.

[0016] NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위는 일 실시양태에서, 예컨대 서열번호 1과 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 것, 및/또는 서열번호 1의 CDR1(서열번호 64), CDR2(서열번호 65), 및 CDR3(서열번호 66) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것에 의해 서열번호 1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 대안적으로, 제1 항원-결합 부위는 서열번호 41과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 42와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호 41과 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 41의 CDR1(서열번호 67), CDR2(서열번호 68), 및 CDR3(서열번호 69) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게는, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호 42와 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 42의 CDR1(서열번호 70), CDR2(서열번호 71), 및 CDR3(서열번호 72) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열번호 43과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 44와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호 43과 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 43의 CDR1(서열번호 73), CDR2(서열번호 74), 및 CDR3(서열번호 75) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게는, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호 44와 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 44의 CDR1(서열번호 76), CDR2(서열번호 77), 및 CDR3(서열번호 78) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0017] 대안적으로, 제1 항원-결합 부위는 예컨대, 각각 서열번호 45 및 서열번호 46과 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 것에 의해 서열번호 45와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 46과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 예컨대, 각각 서열번호 47 및 서열번호 48과 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 것에 의해 서열번호 47와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 48과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0018] 제2 항원-결합 부위는 선택적으로 서열번호 49와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 53 또는 서열번호 54와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호 49와 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 49의 CDR1(서열번호 50), CDR2(서열번호 51), 및 CDR3(서열번호 52) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게는, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호 53과 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 53의 CDR1(서열번호 55), CDR2(서열번호 56), 및 CDR3(서열번호 57) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호 54와 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 54의 CDR1(서열번호 55), CDR2(서열번호 56), 및 CDR3(서열번호 58) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0019] 대안적으로, 제2 항원-결합 부위는 서열번호 59와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 60과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호 59와 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 59의 CDR1(서열번호 79), CDR2(서열번호 80), 및 CDR3(서열번호 81) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게는, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호 60과 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 60의 CDR1(서열번호 82), CDR2(서열번호 83), 및 CDR3(서열번호 84) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0020] 다른 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 서열번호 61과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 62와 관련된 경

쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호 61과 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 61의 CDR1(서열번호 85), CDR2(서열번호 86), 및 CDR3(서열번호 87) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게는, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호 62와 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일할 수 있고/있거나, 서열번호 62의 CDR1(서열번호 88), CDR2(서열번호 89), 및 CDR3(서열번호 90) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0021] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 제1 항원-결합 부위 내에 존재하는 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 단백질은 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인의 부분을 포함하되, 항체 Fc 도메인은 헌지(hinge) 및 CH2 도메인, 및/또는 인간 IgG 항체의 아미노산 서열 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 이들 단백질 중 하나를 함유하는 제형; 이들 단백질을 발현하는 1 이상의 핵산을 함유하는 세포, 및 이들 단백질을 사용하여 종양 세포 사멸을 향상시키는 방법이 또한 제공된다.

[0024] 본 발명의 다른 양태는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 다중-특이적 결합 단백질을 사용하여 치료하기 위한 예시적 암은 예를 들어, 다발성 골수종, 급성 골수단핵구 백혈병, T 세포 림프종, 급성 단핵구 백혈병, 및 소포성 림프종을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도면의 간단한 설명

도 1은 혜테로다이머, 다중-특이적 항체의 표현이다. NKG2D-결합 도메인(우측 암(arm)): 종양 항원-결합 도메인(좌측 암). 공통의 경쇄는 도면에서 동일한 음영 또는 패턴으로 나타내었다.

도 2는 혜테로다이머, 다중-특이적 항체의 표현이다. NKG2D-결합 도메인 - scFv (우측 암); 종양 항원-결합 도메인(좌측 암).

도 3은 IgG-유사 형태를 유지하는 3 작용성, 이중특이적 항체인 트리오맙(Triomab) 형태의 TrinKET의 표현이다. 이 키메라는 각각 2 개의 부모 항체로부터 비롯된 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 갖는 2 개의 반(half) 항체로 구성된다. 트리오맙 형태는 ½의 래트 항체 및 ½의 마우스 항체를 함유하는 혜테로다이머 구조체일 수 있다.

도 4는 노브-인투-홀(knob-into-hole)(KiH) 기술을 포함하는 KiH 공통 경쇄(LC) 형태의 TrinKET의 표현이다. KiH는 표적 1 및 2에 결합하는 2 개의 Fab, 및 혜테로다이머화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 혜테로다이머이다. KiH 포맷의 TrinKET는 2 개의 상이한 중쇄 및 양측 중쇄와 페어링하는 공통 경쇄를 함유하는, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2 개의 fab를 갖는 혜테로다이머 구조체일 수 있다.

도 5는 유동성(flexible) 자연 발생 링커를 통해 2 개의 단클론 항체의 표적 결합 도메인을 조합하고, 4가 IgG - 유사 분자를 산출하는, 이중-가변 도메인 면역글로불린(DVD-IgTM) 형태의 TrinKET의 표현이다. DVD-IgTM는 항원 2를 표적화하는 가변 도메인이 항원 1을 표적화하는 Fab의 가변 도메인의 N 말단에 융합되는 호모다이머 구조체이다. 구조체는 정상 Fc를 함유한다.

도 6은 Fc에 융합된 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2 개의 Fab를 함유하는 혜테로다이머 구조체인 직교(Orthogonal) Fab 계면(오쏘(Ortho)-Fab) 형태의 TrinKET의 표현이다. LC-HC 페어링은 직교 계면에 의해 보장된다. 혜테로다이머화는 Fc에서의 돌연변이에 의해 보장된다.

도 7은 투-인-원(2-in-1) Ig 포맷의 TrinKET의 표현이다.

도 8은 Fc에 융합된 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2 개의 상이한 Fab를 함유하는 혜테로다이머 구조체인 ES 형태의 TrinKET의 표현이다. 혜테로다이머화는 Fc에서의 정전식 조종(electrostatic steering) 돌연변이에 의해 보장된다.

도 9는 Fab 암 교환(Arm Exchange) 형태의 TrinKET의 표현이다: 중쇄 및 부착된 경쇄(반-분자)를 다른 분자로부터의 중쇄-경쇄 쌍과 교체함으로써 Fab 암을 교환하여, 이중특이적 항체를 야기하는 항체. Fab 암 교환 형태(cFae)는 표적 1 및 2에 결합하는 2 개의 Fab, 및 혜테로다이머화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 혜

테로다이머이다.

도 10은 표적 1 및 2에 결합하는 2 개의 Fab, 및 헤테로다이머화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 헤테로다이머인 SEED 바디(Body) 형태의 TrinKET의 표현이다.

도 11은 류신 지퍼(zipper)가 2 개의 상이한 HC의 헤테로다이머화를 유도하기 위해 사용되는, LuZ-Y 형태의 TrinKET의 표현이다. LuZ-Y 형태는 Fc에 융합된, 표적 1 및 2에 결합하는 2 개의 상이한 scFab를 함유하는 헤테로다이머이다. 헤테로다이머화는 Fc의 C-말단에 융합된 류신 지퍼 모티프를 통해 보장된다.

도 12는 Cov-X-바디 형태의 TrinKET의 표현이다.

도 13a-13b는 헤테로다이머화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc에 융합된 2 개의 상이한 Fab를 갖는 헤테로다이머 구조체인 κ λ-바디 형태의 TrinKET의 표현이다: 항원 1을 표적화하는 Fab1은 카파 LC를 함유하는 한편, 항원 2를 표적화하는 제2 Fab는 람다 LC를 함유한다. 도 13a는 κ λ-바디의 하나의 형태의 예시적 표현이고; 도 13b는 다른 κ λ-바디의 예시적 표현이다.

도 14는 ELISA 어세이에서 인간 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 15는 ELISA 어세이에서 시노몰구스 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 16은 ELISA 어세이에서 마우스 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 17은 평균 형광 강도(mean fluorescence intensity)(MFI) 배경 대비 배수(fold over background)를 나타내는, 유세포분석에 의해 인간 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 결합을 나타내는 막대 그래프이다.

도 18은 평균 형광 강도(MFI) 배경 대비 배수를 나타내는, 유세포분석에 의해 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 결합을 나타내는 막대 그래프이다.

도 19는 천연 리간드 ULBP-6과 경쟁하는 것에 의해 재조합 인간 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 특이적 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 20은 천연 리간드 MICA와 경쟁하는 것에 의해 재조합 인간 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 특이적 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 21은 천연 리간드 Rae-1 텔타와 경쟁하는 것에 의해 재조합 마우스 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 특이적 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 22는 인간 NKG2D-CD3 제타 융합 단백질을 발현하는 TNF-알파 양성 세포의 퍼센트를 정량화하는 것에 의해 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)에 의한 인간 NKG2D의 활성화를 나타내는 막대 그래프이다.

도 23은 마우스 NKG2D-CD3 제타 융합 단백질을 발현하는 TNF-알파 양성 세포의 퍼센트를 정량화하는 것에 의해 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)에 의한 마우스 NKG2D의 활성화를 나타내는 막대 그래프이다.

도 24는 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)에 의한 인간 NK 세포의 활성화를 나타내는 막대 그래프이다.

도 25는 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)에 의한 인간 NK 세포의 활성화를 나타내는 막대 그래프이다.

도 26은 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)에 의한 마우스 NK 세포의 활성화를 나타내는 막대 그래프이다.

도 27은 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)에 의한 마우스 NK 세포의 활성화를 나타내는 막대 그래프이다.

도 28은 종양 세포에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 세포독성 효과를 나타내는 막대 그래프이다.

도 29는 시차 주사 형광측정법에 의해 측정된 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 열거됨)의 용해 온도를 나타내는 막대 그래프이다.

도 30은 EL4 세포 상에 발현된 NKG2D에 대한 BCMA-표적화 TrinKET의 결합 프로파일을 나타내는 선 그래프이다.

도 31은 MM.1S 인간 골수종 세포 상에 발현된 BCMA에 대한 BCMA-표적화 TrinKET의 결합 프로파일을 나타내는 선

그래프이다.

도 32는 BCMA-양성 MM. 1S 인간 골수종 세포와의 배양에서 인간 NK 활성화를 나타내는 막대 그래프이다.

도 33은 상이한 NKG2D-결합 도메인을 갖는 BCMA 표적화 Tr iNKET가 KMS12-PE 골수종 세포의 인간 NK 세포 용해를 향상시킨다는 것을 나타내는 선 그래프이다.

도 34a-34c는 CD16 및 NKG2D를 사용한 NK 세포의 상승작용 활성화의 막대 그래프이다. 도 34a는 CD107a의 수준을 나타내고; 도 34b는 IFN γ 의 수준을 나타내며; 도 34c는 CD107a 및 IFN γ 의 수준을 나타낸다. 그래프는 평균 ($n = 2$) \pm SD를 나타낸다. 데이터는 5 명의 상이한 건강한 기증자(donor)를 사용한 5 개의 독립 실험을 나타낸다.

도 35는 표적 1에 결합하는 Fab 및 Fc에 융합된 표적 2에 결합하는 scFab를 포함하는 Oasc-Fab 혼합로다이머 구조체이다. 혼합로다이머화는 Fc에서의 돌연변이에 의해 보장된다.

도 36은 항원 1 및 2에 결합하는 2 개의 상이한 Fab, 및 혼합로다이머화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 혼합로다이머 구조체인 DuetMab이다. Fab 1 및 2는 정확한 경쇄(LC) 및 중쇄(HC) 페어링을 보장하는 차등 S-S 다리를 함유한다.

도 37은 혼합로다이머화에 의해 안정화된 Fc에 융합된 표적 1 및 2에 결합하는 2 개의 상이한 Fab를 갖는 혼합로다이머 구조체인 CrossmAb이다. CL 및 CH1 도메인 및 VH 및 VL 도메인은 전환되고, 예를 들어 CH1은 VL과 연결되도록 융합되는 한편, CL은 VH와 연결되도록 융합된다.

도 38은 항원 2에 결합하는 Fab가 항원 1에 결합하는 Fab의 HC의 N 말단에 융합되는 호모다이머 구조체인 Fit-Ig이다. 구조체는 야생형 Fc를 함유한다.

도 39는 Tr iNKET가 KMS12-PE 골수종 세포의 인간 NK 세포 용해를 향상시킨다는 것을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 상세한 설명

본 발명은 암 세포 상의 BCMA 및 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하여, 천연 킬러 세포를 활성화하는 다중-특이적 결합 단백질, 이러한 다중-특이적 결합 단백질을 포함하는 약학 조성물, 및 암의 치료를 위한 것을 포함하여 이러한 다중-특이적 단백질 및 약학 조성물을 사용하는 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 다양한 양태가 하기 섹션에서 기재되지만; 하나의 특별한 섹션에 기재된 본 발명의 양태가 임의의 특별한 섹션으로 제한되지는 않는다.

[0028] 본 발명의 이해를 가능하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구가 하기에 정의된다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "하나" 및 "한"은 "하나 이상"을 의미하고 문맥이 부적절하지 않은 경우 복수를 포함한다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항원-결합 부위"는 항원-결합에 참여하는 면역글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 인간 항체에서, 항원-결합 부위는 중("H") 및 경("L")쇄의 N-말단 가변("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3 개의 고도로 분기되는 구간은 "프레임워크 영역", 또는 "FR"로서 알려진 더욱 보존된 측면 구간 사이에 끼어있는 "초가변 영역"으로서 지칭된다. 따라서, 용어 "FR"은 면역글로불린의 초가변 영역 사이 및 이에 인접하여 천연적으로 발견되는 아미노산 서열을 지칭한다. 인간 항체 분자에서, 경쇄의 3 개의 초가변 영역 및 중쇄의 3 개의 초가변 영역은 서로에 대해 3 차원 공간에 배치되어 항원-결합면을 형성한다. 항원-결합면은 결합된 항원의 3 차원 표면에 대해 상보적이고, 중쇄 및 경쇄의 각각의 3 개의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역", 또는 "CDR"로서 지칭된다. 특정 동물, 예컨대 낙타 및 연골 어류에서, 항원-결합 부위는 "단일 도메인 항체"를 제공하는 단일 항체 사슬에 의해 형성된다. 항원-결합 부위는 온전한 항체에서, 항원-결합면을 유지하는 항체의 항원-결합 단편에서, 또는 재조합 폴리펩티드, 예컨대 scFv에서 존재할 수 있으며, 펩티드 링커를 사용하여 단일 폴리펩티드에서의 경쇄 가변 도메인에 중쇄 가변 도메인을 연결한다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "종양 관련 항원"은, 비제한적으로, 암과 연관된 단백질, 당단백질, 강글리오시드, 탄수화물, 지질을 포함한 임의의 항원을 의미한다. 이러한 항원은 악성 세포 상에 또는 종양 미세환경 내에, 예컨대 종양-관련 혈관, 세포외 매트릭스, 중간엽 기질, 또는 면역 침윤물 상에 발현될 수 있다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료될 유기체를

지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는, 비제한적으로, 포유동물(예를 들어, 뮤린, 유인원, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)을 포함하고, 더욱 바람직하게는 인간을 포함한다.

- [0033] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 유익하거나 소망하는 결과에 효과를 주기에 충분한 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 1 회 이상의 투여, 도포 또는 복용으로 투여될 수 있으며, 특별한 제형 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는 것"은 병태, 질환, 장애 등의 개선을 야기하는 임의의 효과, 예를 들어 저하, 감소, 조절, 개선 또는 제거하는 것, 또는 이의 증상을 개선하는 것을 포함한다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학 조성물"은 생체내(*in vivo*) 또는 생체외(*ex vivo*)에서 진단 또는 치료 용도를 위해 특히 적합한 조성물을 제조하는 활성 약제와 불활성 또는 활성 담체의 조합을 지칭한다.
- [0035] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적 허용 담체"는 임의의 표준 약학적 담체, 예컨대 인산염 완충 생리식염수, 물, 에멀전(예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 에멀전), 및 다양한 유형의 습윤제를 지칭한다. 조성물은 또한 안정제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정제 및 아쥬반트의 예에 대해, 예를 들어 Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]를 참고한다.
- [0036] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적 허용 염"은 대상체에 대한 투여시 본 발명의 화합물 또는 이의 활성 대사물 또는 잔기를 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약학적 허용 염(예를 들어, 산 또는 염기)을 지칭한다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 예시적 산은, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함한다. 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체로 약학적으로 허용 가능하지 않지만 본 발명의 화합물 및 이의 약학적 허용 산 첨가 염을 얻을시 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.
- [0037] 예시적 염기는, 비제한적으로, 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨) 하이드록사이드, 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘) 하이드록사이드, 암모니아, 및 화학식 NW_4^+ (상기 식에서, W는 C₁₋₄ 알킬임)의 화합물 등을 포함한다.
- [0038] 예시적 염은, 비제한적으로, 다음을 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤전설포네이트, 바이설레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 핵사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙터네이트, 퍼설페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등. 염의 다른 예는 적합한 양이온, 예컨대 Na⁺, NH₄⁺, 및 NW₄⁺(상기 식에서, W는 C₁₋₄ 알킬기임) 등과 화합된 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다.
- [0039] 치료 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 염은 약학적으로 허용 가능한 것으로서 고려된다. 그러나, 비-약학적으로 허용 가능한 산 및 염기의 염 또한 예를 들어, 약학적 허용 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾아볼 수 있다.
- [0040] 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포함하거나, 이로 구성되는 것으로 기재되거나, 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나, 포함하거나, 이로 구성되는 것으로 기재된 설명을 통틀어, 추가적으로, 인용된 성분으로 필수적으로 구성되거나, 구성된 본 발명의 조성물이 있다는 것, 및 인용된 처리 단계로 필수적으로 구성되거나, 구성된 본 발명에 따른 공정 및 방법이 있다는 것이 고려된다.
- [0041] 일반 사항으로서, 퍼센트를 명시한 조성물은 달리 명시되지 않는 경우 중량에 의한다. 또한, 변수가 정의를 수반하지 않는 경우, 변수의 이전 정의에 따른다.
- [0042] I. 단백질
- [0043] 본 발명은 암 세포 상의 BCMA 및 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하여, 천연 킬러 세포를 활성화하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 다중-특이적 결합 단백질은 본원에 기재된 약학 조성물 및 치료 방법에서 유용하다. 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 대한 다중-특이적 결합 단백

질의 결합은 암 세포의 파괴를 향한 천연 킬러 세포의 활성을 향상시킨다. 암 세포 상의 BCMA에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 결합은 암 세포를 천연 킬러 세포에 인접하게 하고, 이는 천연 킬러 세포에 의한 암 세포의 직접 및 간접 파괴를 가능하게 한다. 예시적 다중-특이적 결합 단백질의 추가 설명은 하기에 제공된다.

- [0044] 다중-특이적 결합 단백질의 제1 성분은 NKG2D 수용체-발현 세포에 결합하고, 이는 비제한적으로, NK 세포, γδ T 세포 및 CD8⁺ αβ T 세포를 포함할 수 있다. NKG2D-결합시, 다중-특이적 결합 단백질은 천연 리간드, 예컨대 ULBP6 및 MICA가 NKG2D에 결합하는 것을 차단할 수 있다.
- [0045] 다중-특이적 결합 단백질의 제2 성분은 BCMA-발현 세포에 결합하고, 이는 비제한적으로, 다발성 골수종, 급성 골수단핵구 백혈병, T 세포 림프종, 급성 단핵구 백혈병, 및 소포성 림프종을 포함할 수 있다.
- [0046] 다중-특이적 결합 단백질의 제3 성분은 천연 킬러 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 비만 세포, 및 소포성 수지상 세포를 포함한 백혈구의 표면 상의 Fc 수용체인 CD16을 발현하는 세포에 결합한다.
- [0047] 다중-특이적 결합 단백질은, 비제한적으로, 하기 예시에 나타낸 바와 같은 몇몇 포맷을 취할 수 있다. 하나의 포맷은 제1 면역글로불린 중쇄, 제2 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 헤테로다이머, 다중-특이적 항체이다. 제1 면역글로불린 중쇄는 제1 Fc(힌지-CH2-CH3) 도메인, 제1 가변 중쇄 도메인 및 선택적 제1 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 면역글로불린 경쇄는 가변 경쇄 도메인 및 불변 경쇄 도메인을 포함하고; 제1 면역글로불린 중쇄와 함께, 면역글로불린 경쇄는 NKG2D에 결합하는 항원-결합 부위를 형성한다. 제2 면역글로불린 중쇄는 제2 Fc(힌지-CH2-CH3) 도메인, 제2 가변 중쇄 도메인 및 면역글로불린 경쇄가 제2 면역글로불린 중쇄와 폐어링되는 때를 제외하고, 제1 면역글로불린 중쇄와 폐어링하는 것과 동일한 면역글로불린 경쇄와 폐어링 할 수 있는 제2 CH1 중쇄 도메인을 포함하고, 이는 BCMA에 결합하는 항원-결합 부위를 야기한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다(도 1).
- [0048] 다른 예시적 포맷은 제1 면역글로불린 중쇄, 면역글로불린 경쇄 및 제2 면역글로불린 중쇄를 포함하는 헤�테로다이머, 다중-특이적 항체를 포함한다. 제1 면역글로불린 중쇄는 링커 또는 항체 힌지를 통해 NKG2D에 결합하는 단일쇄 Fv(scFv)에 융합된 제1 Fc(힌지-CH2-CH3) 도메인을 포함한다. 다양한 링커가 scFv를 제1 Fc 도메인에 또는 scFv 자체 내에 연결하기 위해 사용될 수 있다. 또한, scFv는 이황화물 결합의 형성이 전체 scFv 구조를 안정화시킬 수 있게 하는 돌연변이를 포함할 수 있다. scFv는 또한 전체 제1 면역글로불린 중쇄의 등전점을 변형시키고/시키거나 더욱 용이한 하향 정체를 가능하게 할 수 있게 하기 위한 돌연변이를 포함할 수 있다. 제2 면역글로불린 중쇄는 제2 Fc(힌지-CH2-CH3) 도메인 및 제2 가변 중쇄 도메인 및 제2 선택적 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 면역글로불린 경쇄는 가변 경쇄 도메인 및 불변 경쇄 도메인을 포함한다. 제2 면역글로불린 중쇄는 면역글로불린 경쇄와 폐어링하고 BCMA에 결합한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다(도 2).
- [0049] 1 이상의 추가 결합 모티프는 선택적으로 링커 서열을 통해 불변 영역 CH3 도메인의 C-말단에 융합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항원-결합 부위는 단일-쇄 또는 이황화물-안정화된 가변 영역(scFv)일 수 있거나 4가 또는 3가 문자를 형성할 수 있다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 IgG-유사 형태를 유지하는 3 작용성, 이중특이적 항체인 트리오맙 형태이다. 이 키메라는 각각 2 개의 부모 항체로부터 비롯된 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 갖는 2 개의 반항체로 구성된다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 노브-인투-홀(KIH) 기술을 포함하는 KIH 공통 경쇄(LC) 형태이다. KIH는 각각의 중쇄에서 "노브" 또는 "홀"을 생성하여 헤테로다이머화를 촉진하도록 CH3 도메인을 조작하는 것을 포함한다. "노브-인투-홀(KIH)" Fc 기술 뒤의 개념은 작은 잔기를 큰 것(즉, EU 넘버링으로 T366W_{CH3A})으로 치환하는 것에 의해 하나의 CH3 도메인(CH3A)에 "노브"를 도입하는 것이었다. "노브"를 수용하기 위해, 노브에 가장 인접한 잔기를 작은 것(즉, T366S/L368A/Y407V_{CH3B})으로 치환하는 것에 의해 상보적 "홀" 표면이 다른 CH3 도메인(CH3B) 상에 생성되었다. "홀" 돌연변이는 구조화-유도된 파지 라이브러리 스크리닝에 의해 최적화되었다 (Atwell S, Ridgway JB, Wells JA, Carter P. Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library. *J. Mol. Biol.* (1997) 270(1):26-35). KIH Fc 변이체의 X-레이 결정 구조(Elliott JM, Ultsch M, Lee J, Tong R, Takeda K, Spiess C, et al., Antiparallel conformation of knob and hole aglycosylated half-antibody homodimers is mediated by a CH2-CH3 hydrophobic interaction. *J. Mol. Biol.* (2014) 426(9):1947-57; Mimoto F, Kadono S, Katada H, Igawa T, Kamikawa T,

Hattori K. Crystal structure of a novel asymmetrically engineered Fc variant with improved affinity for FcgammaRs. *Mol Immunol* (2014) 58(1):132-8)는 헤테로다이머화가 CH3 도메인 코어 계면 사이에서 입체 상보성에 의해 구동되는 소수성 상호작용에 의해 열역학적으로 선호되는 반면, 노브-노브 및 홀-홀 계면은 각각 호의적인 상호작용의 입체 방해 및 붕괴로 인해 호모다이머화를 선호하지 않는다는 것을 입증하였다.

[0052] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 유동성 자연 발생 링커를 통해 2 개의 단클론 항체의 표적 결합 도메인을 조합하고, 4가 IgG-유사 분자를 산출하는, 이중-가변 도메인 면역글로불린(DVD-IgTM) 형태이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 직교 Fab 계면(오쓰-Fab) 형태이다. 오쓰-Fab IgG 접근법(Lewis SM, Wu X, Pustilnik A, Sereno A, Huang F, Rick HL, et al. Generation of bispecific IgG antibodies by structure-based design of an orthogonal Fab interface. *Nat. Biotechnol.* (2014) 32(2):191-8)에서, 구조-기반 영역 설계는 다른 Fab에 대해 이루어진 입의의 변화 없이, 하나의 Fab 만에서의 LC 및 HC_{VH-CH1} 계면에서 상보적 돌연변이를 도입한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 투-인-원 Ig 포맷이다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fc에 융합된 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2 개의 상이한 Fab를 함유하는 헤테로다이머 구조체인 ES 형태이다. 헤테로다이머화는 Fc에서의 정전식 조종 돌연변이에 의해 보장된다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 헤테로다이머화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc에 융합된 2 개의 상이한 Fab를 갖는 헤테로다이머 구조체인 κ λ-바디 형태이다: 항원 1을 표적화하는 Fab1은 카파 LC를 함유하는 한편, 항원 2를 표적화하는 제2 Fab는 람다 LC를 함유한다. 도 13a는 κ λ-바디의 하나의 형태의 예시적 표현이고; 도 13b는 다른 κ λ-바디의 예시적 표현이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fab 암 교환 형태(중쇄 및 부착된 경쇄(반-분자)를 다른 분자로부터의 중쇄-경쇄 쌍과 교체함으로써 Fab 암을 교환하여, 이중특이적 항체를 야기하는 항체)이다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 SEED 바디 형태이다. 가닥-교환 조작된 도메인(strand-exchange engineered domain)(SEED) 플랫폼은 비대칭 및 이중특이적 항체-유사 분자, 천연 항체의 치료적 적용을 확장시키는 능력을 생성하도록 설계되었다. 이 단백질 조작된 플랫폼은 보존된 CH3 도메인 내의 면역글로불린의 구조적으로 관련된 서열을 교환하는 것을 기본으로 한다. SEED 설계는 AG/GA 헤테로다이머의 효율적인 생성을 허용하는 한편, AG 및 GA SEED CH3 도메인의 호모다이머화를 비선호한다. (Muda M. et al., *Protein Eng. Des. Sel.* (2011), 24(5):447-54)). 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 류신 지퍼가 2 개의 상이한 HC의 헤테로다이머화를 유도하기 위해 사용되는, LuZ-Y 형태이다. (Wranik, BJ. et al., *J. Biol. Chem.* (2012), 287:43331-9).

[0056] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Cov-X-바디 형태이다. 이중특이적 CovX-바디에서, 2 개의 상이한 웨პ티드는 분지된 아제티디논 링커를 사용하여 함께 결합되고 부위-특이적 방식으로 온화한 조건 하에서 스캐폴드 항체에 융합된다. 약물작용발생단(pharmacophore)은 기능적 활성을 담당하는 반면, 항체 스캐폴드는 긴 반감기 및 Ig-유사 분배를 부여한다. 약물작용발생단은 화학적으로 최적화되거나 다른 약물작용발생단으로 치환되어, 최적화되거나 고유한 이중특이적 항체를 생성할 수 있다. (Doppalapudi VR et al., *PNAS* (2010), 107(52):22611-22616).

[0057] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 표적 1에 결합하는 Fab 및 Fc에 융합된 표적 2에 결합하는 scFab를 포함하는 Oasc-Fab 헤테로다이머 형태이다. 헤테로다이머화는 Fc에서의 돌연변이에 의해 보장된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 항원 1 및 2에 결합하는 2 개의 상이한 Fab, 및 헤테로다이머화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 헤테로다이머 구조체인 DuetMab 형태이다. Fab 1 및 2는 정확한 LC 및 HC 페어링을 보장하는 차등 S-S 다리를 함유한다.

[0059] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 헤테로다이머화에 의해 안정화된 Fc에 융합된 표적 1 및 2에 결합하는 2 개의 상이한 Fab를 갖는 헤테로다이머 구조체인 CrossmAb 형태이다. CL 및 CH1 도메인 및 VH 및 VL 도메인은 전환되고, 예를 들어 CH1은 VL과 연결되도록 융합되는 한편, CL은 VH와 연결되도록 융합된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 항원 2에 결합하는 Fab가 항원 1에 결합하는 Fab의 HC의 N 말단에 융합되는 호모다이머 구조체인 Fit-Ig 형태이다. 구조체는 야생형 Fc를 함유한다.

[0061] 표 1은 조합적으로 NKG2D에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 웨პ티드 서열을 열거한다.

표 1

표 1		
클론	중쇄 가변 영역 아미노산 서열	경쇄 가변 영역 아미노산 서열
ADI-27705	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 1) CDR1 (서열번호 64) – GSFSGYYWS CDR2 (서열번호 65) – EIDHGSTNYNPSLKS CDR3 (서열번호 66) – ARARGPWSFDP</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYNSYPI FGGGTKVEIK (서열번호 2)</p>
ADI-27724	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 3)</p>	<p>EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRA SQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIT FGGGTKVEIK (서열번호 4)</p>
ADI-27740 (A40)	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 5)</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISGWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYHSFYT FGGGTKVEIK (서열번호 6)</p>
ADI-27741	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISGWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQSNSYYT</p>

[0062]

	SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 7)	FGGGTKEIK (서열번호 8)
ADI-27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 9)	DIQMTQSPTLSASVGDRVITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYNSYPT FGGGTKVEIK (서열번호 10)
ADI-28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW GFDPWGQGTLTVSS (서열번호 11)	ELQMTQSPSSLASVGDRVITCR TSQSISSYLNWYQQKPGQPKLLI YWASTRESGVPDFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDSATYYCQQSYDIPY TFGQGTKLEIK (서열번호 12)
ADI-28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 13)	DIQMTQSPTLSASVGDRVITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYGSFPI FGGGTKVEIK (서열번호 14)
ADI-28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 15)	DIQMTQSPTLSASVGDRVITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTDF LTISLQPDDFATYYCQQSKEVPW TFGQGTKVEIK (서열번호 16)
ADI-29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 17)	DIQMTQSPTLSASVGDRVITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYNSFPT FGGGTKVEIK (서열번호 18)
ADI-29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY	DIQMTQSPTLSASVGDRVITCR

[0063]

	GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 19)	ASQSIGSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSFGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYDIYPT FGGGTKVEIK (서열번호 20)
ADI-29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 21)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSFGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYDSYPT FGGGTKVEIK (서열번호 22)
ADI-29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 23)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSFGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYGSFPT FGGGTKVEIK (서열번호 24)
ADI-29407	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 25)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSFGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYQSFPT FGGGTKVEIK (서열번호 26)
ADI-29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 27)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSFGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYSSFSTF GGGTKEIK (서열번호 28)
ADI-29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSFGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYESYST

[0064]

	SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 29)	FGGGTKEIK (서열번호 30)
ADI-29424	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 31)	DIQMTQSPTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYDSFITF GGGTKEIK (서열번호 32)
ADI-29425	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 33)	DIQMTQSPTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYQSYPT GGGTKEIK (서열번호 34)
ADI-29426	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 35)	DIQMTQSPTLSASVGDRVTITCR ASQSIGSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYHSFPT GGGTKEIK (서열번호 36)
ADI-29429	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 37)	DIQMTQSPTLSASVGDRVTITCR ASQSIGSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYEYSY TFGGGTKEIK (서열번호 38)
ADI-29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLTVSS (서열번호 39)	DIQMTQSPTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYDTFITF GGGTKEIK (서열번호 40)
ADI-27727	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKAS	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCK

[0065]

	<p>GGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDSSI RHAYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (서열번호 41) CDR1 (서열번호 67) – GTFSSYAIIS CDR2 (서열번호 68) – GIIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (서열번호 69) – ARGDSSIRHAYYYYYGMDV</p>	<p>SSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPG GQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSG SGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC QQYYSTPITFGGGTKVEIK (서열번호 42) CDR1 (서열번호 70) – KSSQSVLYSSNNKNYLA CDR2 (서열번호 71) – WASTRES CDR3 (서열번호 72) – QQYYSTPIT</p>
ADI-29443 (F43)	<p>QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSG GSISSSSSYYWGWRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRTVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARGSDRF HPYFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 43) CDR1 (서열번호 73) – GSISSSSSYYWG CDR2 (서열번호 74) – SIYYSGSTYYNPSLKS CDR3 (서열번호 75) – ARGSDRFHPYFDY</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLPEDFAVYYCQQFDTWPP TFGGGTKVEIK (서열번호 44) CDR1 (서열번호 76) – RASQSVSRYLA CDR2 (서열번호 77) – DASN RAT CDR3 (서열번호 78) – QQFDTWPPT</p>
ADI-29404 (F04)	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPW SFDPWGQGTLVTVSS (서열번호 95)</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCEQYDSYPT FGGGTKVEIK (서열번호 96)</p>
ADI-28200	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTS</p>	<p>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCE SSQSLNSGNQKNYLWYQQKPG QPPKPLIYWASTRESGVPDFRSGS</p>

[0066]

	TAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGRK ASGSFYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (서열번호 97)	GSGTDFLTISLQAEDVAVYYCQ NDYSYPYTFGQGTKEIK (서열번호 98)
ADI-27744 (A44)	EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGG YYDSGAGDYWGQGTLVTVSS (서열번호 99)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSTD FTLTISLQPEDFATYYCQQGVSY PRTFGGGTKVEIK (서열번호 100)
	CDR1 (서열번호 105) - FTFSSYAMS CDR2 (서열번호 106) - AISGSGGSTYYADSVKG CDR3 (서열번호 107) - AKDGGYYDSGAGDY	CDR1 (서열번호 108) - RASQGIDSWLA CDR2 (서열번호 109) - AASSLQS CDR3 (서열번호 110) - QQGVSYPR
ADI-27749 (A49)	EVQLVESGGGLVKPGGLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS ISSSSSYIYYADSVKGRTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP MGAAAGWFDPWGQGTLVTVSS (서열번호 101)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQGVSP RTFGGGTKVEIK (서열번호 102)
	CDR1 (서열번호 111) - FTFSSYSMN CDR2 (서열번호 112) - SISSSSYIYYADSVKG CDR3 (서열번호 113) - ARGAPMGAAAGWFDP	CDR1 (서열번호 114) - RASQGISSWLA CDR2 (서열번호 115) - AASSLQS CDR3 (서열번호 116) - QQGVSFPR
ADI-29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWM GWINPNSSGGTNYAQKFQGRVTMTR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLII YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT

	DTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR DTGEYYDTDDHGMDVWGQGTTVTV SS (서열번호 103)	LTISSLQSEDFAVYYCQQDDYWP PTFGGGTKVEIK (서열번호 104)
	CDR1 (서열번호 117) - YTFTGYYMH CDR2 (서열번호 118) - WINPNSSGGTNYAQKFQG CDR3 (서열번호 119) - ARDTGEYYDTDDHGMDV	CDR1 (서열번호 120) - RASQSVSSNLA CDR2 (서열번호 121) - GASTRAT CDR3 (서열번호 122) - QQDDYWPP

[0067]

[0069] 대안적으로, 서열번호 45에 의해 정의된 중쇄 가변 도메인은 서열번호 46에 의해 정의된 경쇄 가변 도메인과 폐어링하여, US 9,273,136호에 예시된 바와 같이 NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

[0068]

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGS
NKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRGLGDGTYFDYW
GQGTTVTVSS (서열번호 45)

QSALTQPASVGSPGQSITISCGSSNIGNNAVNWYQQLPKGAKLIIYYDDLLPSG
VSDRFSGSKSGTSALISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGKLTVL (서열
[0070] 번호 46)

대안적으로, 서열번호 47에 의해 정의된 중쇄 가변 도메인은 서열번호 48에 의해 정의된 경쇄 가변 도메인과 폐
어링하여, US 7,879,985호에 예시된 바와 같이 NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

QVHLQESGPGLVKPSETSLTCTVSDDSISYYWSWIRQPPGKGLEWIGHISYSGSAN
YNPSLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANWDDAFNIWGQGTMVTVS
S (서열번호 47)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGKVEIK (서열번
[0072] 호 48)

표 2는 조합적으로 BCMA에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

표 2

표 2		
클론	중쇄 가변 도메인 펩티드 서열	경쇄 가변 도메인 펩티드 서열
1 (US14,776,649)	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSC KASGYSFPDYYINWVRQAPGQQ LEWMGWIYFASNSEYNQKFTG RVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSE DTAVYFCASLYDYDWYFDVVG QGTMVTVSS (서열번호 49) CDR1(서열번호 50) - DYYIN CDR2(서열번호 51) - WIYFASNSEYNQKFTG CDR3(서열번호 52) - LYDYDWYFDV	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCK SSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPG QSPQLLIYKVSNRSGVPDRFSG SGSGADFTLKISRVEAEDVGVY YCAETSHVPWTFGQGTKLEIK (서열번호 53) 또는 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC KSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIVY YCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK (서열번호 54) CDR1(서열번호 55) - KSSQSLVHSNGNTYLH CDR2(서열번호 56) - KVSNRFS CDR3 - AETSHVPWT (서열번호 57) 또는 SQSSIYPWT (서열번호 58)
2 (PCT/US15/64269)	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCK ASGYTFTDYSINWVKRAPGKGL KWMGWINTETREPA YAYDFRGR FAFSLETSASTAYLQINNLKYEDT ATYFCALDYSYAMDYWGQGTS VTVSS	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISC RASESVTILGSHLIHWYQQKPG QPPTLLIQLASNQVTGVPARFSG SGSRTDFLTIDPVEEDDVAVYY CLQSRTIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 60)

[0074]

	(서열번호 59) CDR1 (서열번호 79) - DYSIN CDR2 (서열번호 80) - WINTETREPAYAYDFR CDR3 (서열번호 81) - DYSYAMDY	CDR1 (서열번호 82) - RASESVTILGSHLIH CDR2 (서열번호 83) - LASNVQT CDR3 (서열번호 84) - LQSRTIPRT
3 (US14,122,391)	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSC KASGGTFSNYWMHWVRQAPGQ GLEWMGATYRGHSDTYYNQKF KGRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARGAIYNGYDVL NWGQGTLTVSS (서열번호 61) CDR1 (서열번호 85) - NYWMH CDR2 (서열번호 86) - ATYRGHSDTYYNQKFKG CDR3 (서열번호 87) - GAIYNGYDVLDN	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC SASQDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYYTSNLHSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQY RKLPWTFGQGTKEIKR (서열번호 62) CDR1 (서열번호 88) - SASQDISNYLN CDR2 (서열번호 89) - YTSNLHS CDR3 (서열번호 90) - QQYRKLPWT
4 (US20170051068)	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCT VSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGITYYYNPSLKSRT ISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARHDGATAGLFDYWGQG TLTVSS (서열번호 123) CDR1: SSSYFWG (서열번호 125) CDR2: SIYYSGITYYYNPSLKS (서열번호 126) CDR3: HDGATAGLFDY (서열번호 127)	SYVLTQPPSVSVPAGQTARITCG GNNIGSKSVHWYQQPPGQAPV VVVYDDSDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAGDEAVYYCQVWDS SSDHVVFGGGTKLTVL (서열번호 124) CDR1: GGNNIGSKSVH (서열번호 128) CDR2: DDSDRPS (서열번호 129) CDR3: QVWDSSSDHV (서열번호 130)
5 (WO2017021450)	EVQLLEGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSNDAMGWVRQAPGKGL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSDEYLSWYQQKPGQAPR

	EWVSAISGPGSSTYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKVLGWF D YWGQGTLV TVSS (서열번호 93) CDR1: RASQSVSDEYLS (서열번호 131) CDR2: SASTRAT (서열번호 132) CDR3: QQYGYPPDFT (서열번호 133)	LLIHSASTRATGIPDRFSGSGSGT DFTLAISRLEPEDFAVYYCQQY GYPPDFTFGQGT KVEIK (서열번호 94) CDR1: RASQSVSDEYLS (서열번호 134) CDR2: SASTRAT (서열번호 135) CDR3: QQYGYPPDFT (서열번호 136)
--	--	--

[0075]

[0076]

대안적으로, BCMA에 결합할 수 있는 신규한 항원-결합 부위는 서열번호 63에 의해 정의된 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝에 의해 확인될 수 있다.

서열번호 63

MLQMAGQCSQNEYFDSSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAIL
 WTCLGLSLIISLAVFVLMFLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILP
 RGLEYTVEECTCEDCIKSXPVDSDFCPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSA
 TEIEKSISAR

[0078]

Fc 도메인 내에서, CD16 결합은 힌지 영역 및 CH2 도메인에 의해 매개된다. 예를 들어, 인간 IgG1 내에서, CD16 과의 상호작용은 주로 CH2 도메인에서의 아미노산 잔기 Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239, 및 탄수화물 잔기 N-아세틸-D-글루코사민에 집중된다(Sondermann *et al.*, *Nature*, 406 (6793):267-273 참고). 알려진 도메인을 기본으로 하여, 돌연변이는 예컨대 파지-디스플레이된 라이브러리 또는 효모 표면-디스플레이된 cDNA 라이브러리를 사용하는 것에 의해 CD16에 대한 결합 친화도를 향상시키거나 감소시키기 위해 선택될 수 있거나, 상호작용의 알려진 3 차원 구조를 기본으로 하여 설계될 수 있다.

[0079]

헤테로다이머 항체 중쇄의 조립은 동일한 세포에서 2 개의 상이한 항체 중쇄 서열을 발현하는 것에 의해 달성될 수 있으며, 이는 각각의 항체 중쇄의 호모다이머의 조립뿐 아니라 헤테로다이머의 조립을 야기할 수 있다. 헤테로다이머의 우선적 조립을 촉진시키는 것은 US13/494870호, US16/028850호, US11/533709호, US12/875015호, US13/289934호, US14/773418호, US12/811207호, US13/866756호, US14/647480호, 및 US14/830336호에 나타낸 바와 같이, 각각의 항체 중쇄 불변 영역의 CH3 도메인에서 상이한 돌연변이를 포함하는 것에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 인간 IgG1을 기본으로 하여 CH3 도메인에서 이루어질 수 있으며 이들 2 개의 사슬이 서로 선택적으로 헤테로다이머화하게 하는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 내의 아미노산 치환의 별개 쌍을 포함할 수 있다. 하기 예시된 아미노산 치환의 위치는 모두 카밧(Kabat)에서와 같이 EU 색인에 따라 넘버링된다.

[0080]

일 시나리오에서, 제1 폴리펩티드에서의 아미노산 치환은 원래의 아미노산을 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 티로신(Y) 또는 트립토판(W)으로부터 선택된 큰 아미노산으로 치환하고, 제2 폴리펩티드에서의 적어도 하나의 아미노산 치환은 원래의 아미노산(들)을 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T), 또는 발린(V)으로부터 선택된 작은 아미노산(들)으로 치환하여, 큰 아미노산 치환(돌기)이 작은 아미노산 치환(공동)의 표면에 맞춤화된다. 예를 들어, 하나의 폴리펩티드는 T366W 치환을 포함할 수 있고, 나머지는 T366S, L368A, 및 Y407V를 포함한 3 개의 치환을 포함할 수 있다.

[0081]

본 발명의 항체 중쇄 가변 도메인은 선택적으로 CH1 도메인이 있거나 없이 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함한 IgG 불변 영역과 같은 항체 불변 영역과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열에 결합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 인간 항체 불변 영역, 예컨대 인간 IgG1 불변 영역, IgG2 불변 영역, IgG3 불변 영역, 또는 IgG4 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 일부 다른 실시양태에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 다른 포유동물, 예컨대 토끼, 개, 고양이, 마우스, 또는 말로부터의 항체 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 인간 IgG1 불변 영역과 비교하여, 예를 들어 Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및/또는 K439에서 1 이상의 돌연변이가 불변 영역 내로 포함될 수 있다. 예시적 치환은 예를 들어, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E를 포함한다.

[0082]

특정 실시양태에서, 인간 IgG1 불변 영역의 CH1 내로 포함될 수 있는 돌연변이는 아미노산 V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171, 및/또는 V173에서 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 불변 영역의 C κ 내로 포함될 수 있는 돌연변이는 아미노산 E123, F116, S176, V163, S174, 및/또는 T164에서 있을 수 있다.

[0083]

아미노산 치환은 표 3에 나타낸 다음 세트의 치환으로부터 선택될 수 있다.

표 3

표 3		
	제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
세트 1	S364E/F405A	Y349K/T394F
세트 2	S364H/D401K	Y349T/T411E
세트 3	S364H/T394F	Y349T/F405A
세트 4	S364E/T394F	Y349K/F405A
세트 5	S364E/T411E	Y349K/D401K
세트 6	S364D/T394F	Y349K/F405A
세트 7	S364H/F405A	Y349T/T394F
세트 8	S364K/E357Q	L368D/K370S
세트 9	L368D/K370S	S364K
세트 10	L368E/K370S	S364K
세트 11	K360E/Q362E	D401K
세트 12	L368D/K370S	S364K/E357L
세트 13	K370S	S364K/E357Q
세트 14	F405L	K409R
세트 15	K409R	F405L

[0085]

[0086] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 4에 나타낸 다음 세트의 치환으로부터 선택될 수 있다.

표 4

표 4		
	제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
세트 1	K409W	D399V/F405T
세트 2	Y349S	E357W
세트 3	K360E	Q347R
세트 4	K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
세트 5	Q347E/K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
세트 6	Y349S/K409W	E357W/D399V/F405T

[0087]

[0088] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 5에 나타낸 다음 세트의 치환으로부터 선택될 수 있다.

표 5

표 5		
	제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
세트 1	T366K/L351K	L351D/L368E
세트 2	T366K/L351K	L351D/Y349E
세트 3	T366K/L351K	L351D/Y349D
세트 4	T366K/L351K	L351D/Y349E/L368E
세트 5	T366K/L351K	L351D/Y349D/L368E
세트 6	E356K/D399K	K392D/K409D

[0089]

[0090] 대안적으로, 각각의 폴리펩티드 사슬에서 적어도 하나의 아미노산 치환은 표 6으로부터 선택될 수 있다.

표 6

표 6	
제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
L351Y, D399R, D399K, S400K, S400R, Y407A, Y407I, Y407V	T366V, T366I, T366L, T366M, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F K392D, K392E, K409F, K409W, T411D 및 T411E

[0091]

[0092] 대안적으로, 적어도 하나의 아미노산 치환은 표 7의 다음 세트의 치환으로부터 선택될 수 되, 제1 폴리펩티드 옆에 나타낸 위치(들)는 임의의 알려진 음성-하전된 아미노산으로 치환되고, 제2 폴리펩티드 옆에 나타낸 위치(들)는 임의의 알려진 양성-하전된 아미노산으로 치환된다.

표 7

표 7	
제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
K392, K370, K409, 또는 K439	D399, E356, 또는 E357

[0093]

[0094] 대안적으로, 적어도 하나의 아미노산 치환은 표 8의 다음 세트의 치환으로부터 선택될 수 되, 제1 폴리펩티드 옆에 나타낸 위치(들)는 임의의 알려진 양성-하전된 아미노산으로 치환되고, 제2 폴리펩티드 옆에 나타낸 위치(들)는 임의의 알려진 음성-하전된 아미노산으로 치환된다.

표 8

표 8	
제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
D399, E356, 또는 E357	K409, K439, K370, 또는 K392

[0095]

[0096] 대안적으로, 또는 추가로, 헤테로멀티머 단백질의 구조적 안정성은 제1 또는 제2 폴리펩티드 사슬에 S354C 및 반대 폴리펩티드 사슬에 Y349C를 도입하는 것에 의해 증가될 수 있으며, 이는 2 개의 폴리펩티드의 계면 내에 인공 이황화물 다리를 형성한다.

[0097]

상기 기재된 다중특이적 단백질은 당업자에게 잘 알려진 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 제1 면역글로불린 중쇄를 코딩하는 제1 핵산 서열은 제1 발현 벡터 내로 복제될 수 있고; 제2 면역글로불린 중쇄를 코딩하는 제2 핵산 서열은 제2 발현 벡터 내로 복제될 수 있으며; 면역글로불린 경쇄를 코딩하는 제3 핵산 서열은 제3 발현 벡터 내로 복제될 수 있고; 제1, 제2, 및 제3 발현 벡터는 함께 숙주 세포 내로 안정적으로 형질감염되어, 멀티머 단백질을 생산할 수 있다.

[0098]

다중-특이적 단백질의 최고 수율을 달성하기 위해, 상이한 비의 제1, 제2, 및 제3 발현 벡터가 연구되어, 숙주 세포 내로 형질감염을 위한 최적 비를 결정할 수 있다. 형질감염 후, 단일 클론은 당업계에 알려진 방법, 예컨대 제한 희석, ELISA, FACS, 현미경검사, 또는 Clonepix를 사용하여 세포 뱅크 생성을 위해 단리될 수 있다.

[0099]

클론은 생물-반응기 스케일-업 및 다중-특이적 단백질의 발현 유지를 위해 적합한 조건 하에서 배양될 수 있다. 다중특이적 단백질은 원심분리, 심층 여과, 세포 용해, 균질화, 동결-융해, 친화도 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피, 및 혼합-모드 크로마토그래피를 포함하여 당업계에 알

려진 방법을 사용하여 단리 및 정제될 수 있다.

[0100] II. TrINKEt의 특징

[0101] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 도메인 및 종양 관련 항원에 대한 결합 도메인을 포함하는 본원에 기재된 TrINKEt는 인간 NKG2D를 발현하는 세포에 결합한다. 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 도메인 및 종양 관련 항원에 대한 결합 도메인을 포함하는 TrINKEt는 동일한 종양 관련 항원-결합 도메인을 갖는 단클론 항체의 것과 유사한 수준으로 종양 관련 항원에 결합한다.

[0102] 본원에 기재된 TrINKEt는 종양 성장 감소 및 암 세포 사멸에 더욱 효과적이다.

[0103] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 도메인 및 종양 관련 항원에 대한 결합 도메인을 포함하는 본원에 기재된 TrINKEt는 항원을 발현하는 종양 세포와 배양될 때 1 차 인간 NK 세포를 활성화시킨다. NK 세포 활성화는 CD107a 탈과립화 및 IFN γ 사이토카인 생산에서의 증가에 의해 표시된다. 또한, 종양 관련 항원-결합 도메인을 포함하는 단클론 항체와 비교하여, TrINKEt는 항원을 발현하는 종양 세포의 존재시 인간 NK 세포의 우수한 활성화를 나타낸다. 예를 들어, 항-BCMA 단클론 항체와 비교하여, BCMA-결합 도메인을 갖는 본 발명의 TrINKEt는 BCMA-발현 암 세포의 존재시 인간 NK 세포의 우수한 활성화를 갖는다.

[0104] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 도메인 및 종양 관련 항원에 대한 결합 도메인을 포함하는 본원에 기재된 TrINKEt는 항원을 발현하는 종양 세포의 존재시 휴지된(rested) 및 IL-2-활성화된 인간 NK 세포의 활성을 향상시킨다. 휴지된 NK 세포는 IL-2-활성화된 NK 세포에 비해 적은 배경 IFN γ 생산 및 CD107a 탈과립화를 나타내었다. 특정 실시양태에서, 휴지된 NK 세포는 IL-2-활성화된 NK 세포에 비해 IFN γ 생산 및 CD107a 탈과립화에서 더 큰 변화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, IL-2-활성화된 NK 세포는 TrINKEt를 이용한 자극 후에 더 많은 퍼센트의 세포가 IFN γ ; CD107a+됨을 나타낸다.

[0105] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 도메인 및 종양 관련 항원 BCMA에 대한 결합 도메인을 포함하는 본원에 기재된 TrINKEt는 항원을 발현하는 종양 세포의 존재시 휴지된 및 IL-2-활성화된 인간 NK 세포의 세포독성 활성을 향상시킨다. 또한, 종양 관련 항원 BCMA에 대한 결합 도메인을 포함하는 TrINKEt(예를 들어, A40-TrINKEt, A44-TrINKEt, A49-TrINKEt, C26-TrINKEt, F04-TrINKEt, F43-TrINKEt, F47-TrINKEt, 및 F63-TrINKEt)는 동일한 종양 관련 항원-결합 부위를 포함하는 단클론 항체와 비교하여, 종양 세포에 대해 활성화 및 휴지된 NK 세포 반응을 더욱 강하게 지시한다. 특정 실시양태에서, TrINKEt는 BCMA-결합 부위를 포함하는 단클론 항체와 비교하여 중간 및 낮은 BCMA를 발현하는 종양 세포에 대해 이점을 제공한다. 따라서, TrINKEt를 포함하는 요법은 항-BCMA 단클론 항체 요법에 비해 우수할 수 있다.

[0106] 특정 실시양태에서, 단클론 항체와 비교하여, 종양 관련 항원 BCMA에 대한 결합 도메인을 포함하는 본원에 기재된 TrINKEt(예를 들어, A40-TrINKEt, A44-TrINKEt, A49-TrINKEt, C26-TrINKEt, F04-TrINKEt, F43-TrINKEt, F47-TrINKEt, 및 F63-TrINKEt)는 Fc 수용체(FcR)의 높은 발현을 갖는 암, 또는 높은 수준의 FcR을 갖는 종양 미세환경에 있는 암을 치료하는데 유리하다. 단클론 항체는 다른 것 중에서도 ADCC, CDC, 식세포작용, 및 신호차단을 포함한 다중 메커니즘을 통해 종양 성장에 대한 이들의 효과를 가한다. Fc γ R 중에서, CD16은 IgG Fc에 대해 최저 친화도를 갖고; Fc γ RI(CD64)는 CD16에 비해 IgG Fc에 약 1000 배 더 강하게 결합하는 고-친화도 FcR이다. CD64는 많은 조혈 계통, 예컨대 골수 계통 상에서 정상적으로 발현되고, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia)(AML)과 같이 이들 세포 유형으로부터 유래된 종양 상에서 발현될 수 있다. 종양 내로 침윤하는 면역 세포, 예컨대 MDSC 및 단핵구가 또한 CD64를 발현하며 종양 미세환경에 침윤하는 것으로 알려져 있다. 종양에 의하거나 종양 미세환경에서의 CD64의 발현은 단클론 항체 요법에 대해 유해 효과를 가질 수 있다. 종양 미세환경에서 CD64의 발현은 이들 항체가 NK 세포의 표면 상의 CD16에 결합하기 어렵게 하며, 이는 항체가 고-친화도 수용체에 결합하기를 선호하기 때문이다. TrINKEt는 NK 세포의 표면 상의 2 개의 활성화 수용체를 표적화하는 것을 통해, 단클론 항체 요법에 대한 CD64 발현(종양 또는 종양 미세환경 상)의 유해 효과를 극복할 수 있다. 종양 세포 상의 CD64 발현과 상관없이, TrINKEt는 모든 종양 세포에 대한 인간 NK 세포 반응을 매개할 수 있으며, 이는 NK 세포 상의 2 개의 활성화 수용체의 이중 표적화가 NK 세포에 대해 강한 특이적 결합을 제공하기 때문이다.

[0107] 일부 실시양태에서, 종양 관련 항원 BCMA에 대한 결합 도메인을 포함하는 본원에 기재된 TrINKEt(예를 들어, A40-TrINKEt, A44-TrINKEt, A49-TrINKEt, C26-TrINKEt, F04-TrINKEt, F43-TrINKEt, F47-TrINKEt, 및 F63-TrINKEt)는 감소된 표적-상 종양-외(on-target off-tumor) 부작용을 통해 양호한 안전성 프로파일을 제공한다. 천연 킬러 세포 및 CD8 T 세포는 둘 다 종양 세포를 직접 용해시킬 수 있지만, NK 세포 및 CD8 T 세포가 종양

세포로부터 정상적인 자가를 인식하는 메커니즘은 상이하다. NK 세포의 활성은 활성화(NCR, NKG2D, CD16 등) 및 억제성(KIR, NKG2A 등) 수용체로부터의 신호의 균형에 의해 조절된다. 이들 활성화 및 억제성 신호의 균형은 NK 세포가 스트레스 받거나, 바이러스로 감염되거나, 형질전환된 자가-세포로부터 건강한 자가-세포를 결정하게 한다. 자가-관용의 이 '내장(built-in)' 메커니즘은 NK 세포 반응으로부터 정상적인 건강한 조직을 보호하도록 도울 것이다. 이 원리를 확장하기 위해, NK 세포의 자가-관용은 TriNKET가 중앙 외 부작용 없이, 또는 증가된 치료 윈도우로 자가 및 종양 둘 다에서 발현되는 항원을 표적화하게 할 것이다. 천연 킬러 세포와 달리, T 세포는 활성화 및 이펙터 기능을 위해 MHC 분자에 의해 제시된 특이적 펩티드의 인식을 요구한다. T 세포는 면역요법의 1 차 표적이었으며, 많은 전략이 종양에 대해 T 세포 반응을 재지시하기 위해 개발되어 왔다. T 세포 이중특이적 항체, 체크포인트 억제제, 및 CAR-T 세포는 모두 FDA에 의해 승인되어 왔으나, 보통 용량-제한 독성으로 고통받는다. T 세포 이중특이적 항체 및 CAR-T 세포는 종양 세포의 표면 상의 항원을 표적화하기 위해 결합 도메인을 사용하는 것, 및 이펙터 세포 내로 활성화 신호를 변환하기 위해 조작된 시그널링 도메인을 사용하는 것에 의해 TCR-MHC 인식 시스템 주변에서 작동한다. 항-종양 면역 반응을 유도하는데 효과적이긴 하지만, 이를 요법은 보통 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome)(CRS), 및 표적-상 종양-외 부작용과 결합된다. TriNKET는 이들이 NK 세포 활성화 및 억제의 천연 시스템을 '중단 override)'시키지 않을 것이기 때문에 이 맥락에서 고유하다. 대신에, TriNKET는 균형을 흔들고, NK 세포에 추가 활성화 신호를 제공하는 한편, 건강한 자가에 대한 NK 관용을 유지하도록 설계된다.

[0108]

일부 실시양태에서, NKG2D-결합 도메인(예를 들어, A40-TriNKET, A44-TriNKET, A49-TriNKET, C26-TriNKET, F04-TriNKET, F43-TriNKET, F47-TriNKET, 및 F63-TriNKET) 및 종양 관련 항원 BCMA에 대한 결합 도메인을 포함하는 본원에 기재된 TriNKET는 동일한 종양 항원-결합 도메인을 포함하는 단클론 항체에 비해 더욱 효과적으로 종양의 진행을 저연시킨다. 일부 실시양태에서, NKG2D-결합 도메인 및 종양 항원 BCMA-결합 도메인을 포함하는 TriNKET는 항-BCMA-결합 도메인을 포함하는 단클론 항체에 비해 암 전이에 대해 더욱 효과적이다.

[0109]

III. 치료적 적용

[0110]

본 발명은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 약학 조성물을 사용하여 암을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 방법은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해, BCMA를 발현하는 다양한 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0111]

치료 방법은 치료될 암에 따라 특징지어질 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 암은 혈액 또는 골수 유래일 수 있다. 예시적인 것은 다발성 골수종, 급성 골수단핵구 백혈병, T 세포 림프종, 급성 단핵구 백혈병 및 소포성 림프종을 포함한다. T-세포 림프종은 전구체 T-림프모구 림프종, 말초 T-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 혈관면역모구 T-세포 림프종, 결절외 천연 킬러/T-세포 림프종, 장병증 형 T-세포 림프종, 피하 지방층 염-유사 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 또는 말초 T-세포 림프종을 포함할 수 있다.

[0112]

특정 실시양태에서, 암은 B-세포 림프종, 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 소포성 림프종, 소림프구 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 버킷(Burkitt) 림프종, 림프형질세포성 림프종, 텔세포 백혈병, 또는 원발성 중추신경계(CNS) 림프종이다.

[0113]

특정 다른 실시양태에서, 암은 고형 종양, 예컨대 뇌암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 대장암, 자궁내막암, 식도암, 백혈병, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 신장암, 위암, 고환암, 또는 자궁암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 혈관성 종양, 편평 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 흑색종, 신경교종, 신경모세포종, 육종(예를 들어, 혈관육종 또는 연골육종), 후두암, 이하선암, 담관암, 갑상선암, 말단 흑자 흑색종, 광선 각화종, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 선양 낭포 암종, 선종, 선육종, 선편평세포 암종, 항문관암, 항문암, 항문직장암, 성상세포종, 바르톨린샘 암종, 기저 세포암, 담즙암, 뼈암, 골수암, 기관지암, 기관지 샘 암종, 카르시노이드, 담도암, 연골육종, 맥락마종 유두종/암종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 투명 세포 암종, 결합 조직 암, 낭샘종, 소화기계암, 십이지장암, 내분비계암, 내배엽동종양, 자궁내막 증식증, 자궁내막 간질성 육종, 자궁내막모양 선암종, 내피세포암, 뇌실막 암, 상피 세포 암, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 눈 및 안와 암, 여성 생식기 암, 국소 결절성 과증식, 담낭암, 위 공동 암(gastric antrum cancer), 위 기저 암(gastric fundus cancer), 가스트린종, 교모세포종, 글루카곤종, 심장암, 혈관모세포종, 혈관내피종, 간혈관종, 간샘종, 간샘종증, 간담도암, 간세포 암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 회장암, 인슐린종, 상피내종양, 상피내 편평세포 종양, 간내담도암, 침습성 편평세포 암종, 공장암, 관절암, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 골반암, 대세포 암종, 대장암, 평활근육종, 악성 흑자 흑색종, 림프종, 남성 생

식기 암, 악성 흑색종, 악성 중피 종양, 수모세포종, 속질상피종, 뇌막암, 중피암, 전이 암종, 구강암, 점액표피모양 암종, 다발성 골수종, 근육암, 비관암(nasal tract cancer), 신경계암, 신경상피 선암종 결절성 흑색종, 비-상피성 피부암, 비-호지킨 림프종, 귀리 세포 암종, 회소돌기아교세포암(oligodendroglial cancer), 구강암, 골육종, 유두상 장액성 선암종, 음경암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 가육종, 폐모세포종, 직장암, 신장 세포 암종, 호흡기계암, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 장액성 암종, 부비동암, 피부암, 소세포 암종, 소장암, 평활근암, 연조직암, 소마토스타틴-분비 종양, 척추암, 편평 세포 암종, 횡문근암, 중피하암, 표재 확산 흑색종, T 세포 백혈병, 설암, 미분화 암종, 요관암, 요도암, 방광암, 비뇨기계암, 자궁경부암, 자궁체부암, 포도막 흑색종, 질암, 우췌상암, 비포마(VIPoma), 외음부암, 분화양호성 암종, 또는 윌름스 종양(Wilms tumor)이다.

- [0114] 치료될 암은 암 세포의 표면 상에 발현된 특별한 항원의 존재에 따라 특징지어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 암 세포는 BCMA 이외에 다음 중 1 이상을 발현할 수 있다: CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, 및 PD1.
- [0115] **IV. 병용 요법**
- [0116] 본 발명의 다른 양태는 병용 요법을 제공한다. 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 암을 치료하기 위해 추가 치료제와 조합되어 사용된다.
- [0117] 암을 치료하는데 병용 요법의 일부로서 사용될 수 있는 예시적 치료제는 예를 들어, 방사선, 미토마이신, 트레티노인, 리보무스틴, 켐시타빈, 빈크리스틴, 에토포시드, 클라드리빈, 미토브로니톨, 메토트렉세이트, 독소루비신, 카보쿠온, 펜토스타틴, 니트라크린, 지노스타틴, 세트로렐릭스, 레트로졸, 랄티트렉세드, 다우노루비신, 파드로졸, 포테무스틴, 티말파신, 소부족산, 네다플라틴, 시타라빈, 비칼루타미드, 비노렐빈, 베스나리논, 아미노글루테티미드, 암사크린, 프로글루미드, 엘립티니움 아세테이트, 케탄세린, 독시플루리딘, 에트레티네이트, 이소트레티노인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 플루타미드, 드로게닐, 부토신, 카모푸르, 라족산, 시조필란, 카보플라틴, 미토락톨, 테가푸르, 이포스파미드, 프레드니무스틴, 퍼시바닐, 레바미솔, 테니포시드, 임프로설판, 에노시타빈, 리수리드, 옥시메톨론, 타목시펜, 프로게스테론, 메피티오스탄, 에피티오스탄, 포르메스탄, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마, 짐락 자극 인자-1, 짐락 자극 인자-2, 데닐류킨 디프티톡스, 인터류킨-2, 황체형성 호르몬 방출 인자 및 이의 동족 수용체에 대한 상이한 결합, 및 혈청 반감기 증가 또는 감소를 나타낼 수 있는 상술한 약제의 변형을 포함한다.
- [0118] 암을 치료하는데 병용 요법의 일부로서 사용될 수 있는 추가 종류의 약제는 면역 체크포인트 억제제이다. 예시적 면역 체크포인트 억제제는 (i) 세포독성 T-림프구-연관 항원 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)(CTLA4), (ii) 프로그램된 세포 사멸 단백질 1(programmed cell death protein 1)(PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4, 및 (vii) TIM3 중 1 이상을 억제하는 약제를 포함한다. CTLA4 억제제인 이필리무맙은 흑색종을 치료하기 위해 미국 식품 의약품국에 의해 승인되었다.
- [0119] 암을 치료하는데 병용 요법의 일부로서 사용될 수 있는 또 다른 약제는 비-체크포인트 표적을 표적화하는 단클론 항체 약제(예를 들어, 허셉틴) 및 비-세포독성제(예를 들어, 티로신-키나아제 억제제)이다.
- [0120] 항암제의 또 다른 카테고리는 예를 들어, 다음을 포함한다: (i) ALK 억제제, ATR 억제제, A2A 길항제, 염기 절제 수선 억제제, Bcr-Abl 티로신 키나아제 억제제, 브루톤 티로신 키나아제(Bruton's Tyrosine Kinase) 억제제, CDC7 억제제, CHK1 억제제, 사이클린-의존성 키나아제 억제제, DNA-PK 억제제, DNA-PK 및 mTOR 둘 다의 억제제, DNMT1 억제제, DNMT1 억제제 플러스 2-클로로-데옥시아데노신, HDAC 억제제, 헤지호그(Hedgehog) 시그널링 경로 억제제, IDO 억제제, JAK 억제제, mTOR 억제제, MEK 억제제, MELK 억제제, MTH1 억제제, PARP 억제제, 포스포이노시티드 3-키나아제 억제제, PARP1 및 DHODH 둘 다의 억제제, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라아제-II 억제제, 티로신 키나아제 억제제, VEGFR 억제제, 및 WEE1 억제제로부터 선택되는 억제제; (ii) OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25, 또는 ICOS의 작용제; 및 (iii) IL-12, IL-15, GM-CSF, 및 G-CSF로부터 선택되는 사이토카인.
- [0121] 본 발명의 단백질은 또한 원발소의 수술적 제거를 위한 부속물로서 사용될 수 있다.
- [0122] 다중-특이적 결합 단백질 및 추가 치료제의 양 및 투여의 상대적 타이밍이 소망하는 병용 요법 효과를 달성하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 이러한 투여가 필요한 환자에게 병용 요법을 투여할 때, 조합에서의 치료제, 또는 약학 조성물 또는 치료제를 포함하는 조성물은 예를 들어, 연속적으로, 동시에, 함께, 일제히 등과 같은

임의의 순서로 투여될 수 있다. 또한, 예를 들어, 다중-특이적 결합 단백질은 추가 치료제(들)가 이의 예방 또는 치료 효과를 가하는 시간 동안, 또는 그 반대로 투여될 수 있다.

[0123] V. 약학 조성물

본 발명은 또한 본원에 기재된 단백질의 치료적 유효량을 함유하는 약학 조성물을 특징으로 한다. 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에서 사용하기 위해 제형화될 수 있다. 1 이상의 생리학적 허용 부형제 또는 담체가 또한 적절한 제형을 위해 조성물에 포함될 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위해 적합한 제형은 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985에서 발견된다. 약물 전달을 위한 방법의 간략한 검토를 위해, 예를 들어 Langer (Science 249:1527-1533, 1990)를 참고한다.

본 발명의 정맥내 약물 전달 제형은 백(bag), 웬, 또는 시린지 내에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 백은 튜브 및/또는 바늘을 포함하는 채널(channel)에 연결될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 동결건조된 제형 또는 액체 제형일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 냉동-건조(동결건조)되고 약 12-60 개의 바이알(vial)에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 냉동-건조될 수 있으며 45 mg의 냉동-건조된 제형이 하나의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 40 mg - 약 100 mg의 냉동-건조된 제형이 하나의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 12, 27, 또는 45 개의 바이알로부터의 냉동 건조된 제형이 정맥내 약물 제형의 단백질의 치료 용량을 얻기 위해 조합된다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있으며 약 250 mg/바이알 내지 약 1000 mg/바이알로서 저장될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있으며 약 600 mg/바이알로서 저장될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있으며 약 250 mg/바이알로서 저장될 수 있다.

본 발명은 제형을 형성하는 완충액 내에 치료적 유효량의 단백질을 포함하는 액체 수성 약학 제형으로 존재할 수 있다.

이들 조성물은 종래의 멸균 기술에 의해 멸균되거나, 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수성 용액은 그대로, 또는 동결건조되어 사용하기 위해 포장될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합될 수 있다. 제제의 pH는 통상적으로 3 내지 11, 더욱 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 및 가장 바람직하게는 7 내지 8, 예컨대 7 내지 7.5일 것이다. 고체 형태로 생성된 조성물은 각각 고정된 양의 상술한 약제 또는 약제들을 함유하는 다수의 단일 용량 단위로 포장될 수 있다. 고체 형태의 조성물은 또한 유동적 정량을 위한 용기 내에 포장될 수 있다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 만니톨, 시트르산 모노하이드레이트, 소듐 시트레이트, 디소듐 포스페이트 디하이드레이트, 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 물, 및 수산화나트륨과 조합된 본 발명의 단백질을 포함하는 연장된 저장 수명을 갖는 제형을 제공한다.

특정 실시양태에서, 수성 제형은 pH-완충액에 본 발명의 단백질을 포함하여 제조된다. 본 발명의 완충액은 약 4 내지 약 8, 예를 들어, 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 4.8 내지 약 5.5 범위의 pH를 갖거나, 약 5.0 내지 약 5.2의 pH를 가질 수 있다. 상기 언급된 pH에 대한 범위 중간은 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다. 예를 들어, 상한 및/또는 하한으로서 상기 언급된 값 중 임의의 것의 조합을 사용하는 값의 범위가 포함되는 것으로 의도된다. 이 범위 내로 pH를 조절할 완충액의 예는 아세테이트(예를 들어, 소듐 아세테이트), 숙시네이트(예컨대, 소듐 숙시네이트), 글루코네이트, 히스티딘, 시트레이트 및 다른 유기산 완충액을 포함한다.

특정 실시양태에서, 제형은 약 4 내지 약 8의 범위로 pH를 유지하기 위해 시트레이트 및 포스페이트를 함유하는 완충 시스템을 포함한다. 특정 실시양태에서, pH 범위는 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 pH 4.8 내지 약 5.5, 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH 범위 내일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충 시스템은 시트르산 모노하이드레이트, 소듐 시트레이트, 디소듐 포스페이트 디하이드레이트, 및/또는 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트를 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충 시스템은 약 1.3 mg/mL의 시트르산(예를 들어, 1.305 mg/mL), 약 0.3 mg/mL의 소듐 시트레이트(예를 들어, 0.305 mg/mL), 약 1.5 mg/mL의 디소듐 포스페이트 디하이드레이트(예를 들어, 1.53 mg/mL), 약 0.9 mg/mL의 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트(예를 들어, 0.86), 및 약 6.2 mg/mL의 염화나트륨(예를 들어, 6.165 mg/mL)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충 시스템은 1-1.5 mg/mL의 시트르산, 0.25 내지 0.5 mg/mL의 소듐 시트레이트, 1.25 내지 1.75 mg/mL의 디소듐 포스페이트 디하이드레이트, 0.7 내지 1.1 mg/mL의 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트, 및 6.0 내지 6.4 mg/mL의 염화나트륨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제형의 pH는 수산화나트륨으로 조정된다.

[0131] 긴장제(tonicifier)로서 작용하고 항체를 안정화시킬 수 있는 폴리올이 또한 제형에 포함될 수 있다. 폴리올은

제형의 소망하는 등장성에 대해 달라질 수 있는 양으로 제형에 첨가된다. 특정 실시양태에서, 수성 제형은 등장성일 수 있다. 첨가되는 폴리올의 양은 또한 폴리올의 분자량에 대해 변경될 수 있다. 예를 들어, 디사카라이드(예컨대, 트레할로오스)와 비교하여 적은 양의 모노사카라이드(예를 들어, 만니톨)가 첨가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 긴장제로서 제형에서 사용될 수 있는 폴리올은 만니톨이다. 특정 실시양태에서, 만니톨 농도는 약 5 내지 약 20 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 7.5 내지 15 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 10-14 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 12 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리올 소르비톨이 제형에 포함될 수 있다.

[0132] 세제 또는 계면활성제가 또한 제형에 첨가될 수 있다. 예시적 세제는 비이온성 세제, 예컨대 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 80 등) 또는 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188)를 포함한다. 첨가되는 세제의 양은 제형화된 항체의 응집을 감소시키고/시키거나 제형에서 입자의 형성을 최소화하고/하거나 흡수를 감소시키도록 한다. 특정 실시양태에서, 제형은 폴리소르베이트인 계면활성제를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 세제 폴리소르베이트 80 또는 Tween 80을 함유할 수 있다. Tween 80은 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄모노올리에이트를 기재하기 위해 사용된 용어이다(Fiedler, Lexikon der Helfsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th ed., 1996 참고). 특정 실시양태에서, 제형은 폴리소르베이트 80 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 0.1% 폴리소르베이트 80이 제형에 첨가될 수 있다.

[0133] 실시양태에서, 본 발명의 단백질 생산물은 액체 제형으로서 제형화될 수 있다. 액체 제형은 고무 마개로 밀폐되고 알루미늄 크림프 실(seal) 마개로 실링된 USP / Ph Eur I 형 50R 바이알에 각각 10 mg/mL 농도로 제공될 수 있다. 마개는 USP 및 Ph Eur을 준수하는 탄성중합체로 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이알은 60 mL의 추출 가능한 부피를 허용하기 위해 61.2 mL의 단백질 생산 용액으로 채워질 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 0.9% 생리식염수로 희석될 수 있다.

[0134] 특정 실시양태에서, 본 발명의 액체 제형은 안정화 수준의 당과 조합된 10 mg/mL 농도 용액으로서 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 수성 담체로 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 안정제는 정맥내 투여를 위해 바람직하지 않거나 적합하지 않은 점성을 야기할 수 있는 양 이하로 첨가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 당은 디사카라이드, 예를 들어 수크로오스일 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 또한 완충제, 계면활성제, 및 보존제 중 1 이상을 포함할 수 있다.

[0135] 특정 실시양태에서, 액체 제형의 pH는 약학적 허용 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학적 허용 산은 염산일 수 있다. 특정 실시양태에서, 염기는 수산화나트륨일 수 있다.

[0136] 응집 이외에, 탈아미노화가 발효, 수집/세포 정화, 정제, 약물 물질/약물 생산물 저장 동안 및 샘플 분석 동안 발생할 수 있는 웨პ티드 및 단백질의 일반적인 생산물 변형이다. 탈아미노화는 가수분해를 겪을 수 있는 석신이미드 중간체를 형성하는 단백질로부터의 NH₃의 손실이다. 석신이미드 중간체는 부모 웨პ티드의 17 u 질량 감소를 야기한다. 후속 가수분해는 18 u 질량 증가를 야기한다. 석신이미드 중간체의 단리는 수성 조건 하의 불안정으로 인해 어렵다. 이와 같이, 탈아미노화는 통상적으로 1 u 질량 증가로서 검출 가능하다. 아스파라긴의 탈아미노화는 아스파르트산 또는 이소아스파르트산을 야기한다. 탈아미노화의 속도에 영향을 주는 파라미터는 pH, 온도, 용매 유전 상수, 이온 강도, 1 차 서열, 국소 폴리웨პ티드 입체구조 및 3 차 구조를 포함한다. 웨პ티드 사슬에서 Asn에 인접한 아미노산 잔기는 탈아미노화 속도에 영향을 준다. 단백질 서열에서 Asn에 뒤따르는 Gly 및 Ser은 탈아미노화에 대한 높은 민감성을 야기한다.

[0137] 특정 실시양태에서, 본 발명의 액체 제형은 단백질 생산물의 탈아미노화를 예방하기 위한 pH 및 습도의 조건 하에서 보존될 수 있다.

[0138] 본원의 관심 수성 담체는 약학적으로 허용 가능하고(인간에 대한 투여를 위해 안전하고 비-독성임) 액체 제형의 제조를 위해 유용한 것이다. 예시적 담체는 주사용 멸균수(sterile water for injection)(SWFI), 주사용 정균수(bacteriostatic water for injection)(BWFI), pH 완충액(예를 들어, 인산염-완충 생리식염수), 멸균 생리식염수, 링거액(Ringer's solution) 또는 엑스트로오스 용액을 포함한다.

[0139] 보존제가 세균 활동을 감소시키기 위해 선택적으로 본원의 제형에 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어, 다중-사용(다중-용량) 제형의 생산을 가능하게 할 수 있다.

[0140] 정맥내(IV) 제형은 특별한 사례에서, 예컨대 환자가 IV 경로를 통해 모든 약물을 투여받는 이식 후 입원 중일 때 바람직한 투여 경로일 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 투여 전에 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석

된다. 특정 실시양태에서, 주사를 위해 희석된 약물 생산물을 등장성이고 정맥내 주입에 의한 투여를 위해 적합하다.

[0141] 특정 실시양태에서, 염 또는 완충액 성분은 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충액은 약학적으로 허용 가능하고 "염기 형성" 금속 또는 아민을 이용해 다양한 알려진 산(무기 또는 유기)으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 완충액은 인산염 완충액일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충액은 글리시네이트, 카보네이트, 시트레이트 완충액일 수 있고, 이러한 경우에 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온으로서 제공될 수 있다.

[0142] 보존제가 세균 활동을 감소시키기 위해 선택적으로 본원의 제형에 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어, 다중-사용(다중-용량) 제형의 생산을 가능하게 할 수 있다.

[0143] 본원의 관심 수성 담체는 약학적으로 허용 가능하고(인간에 대한 투여를 위해 안전하고 비-독성임) 액체 제형의 제조를 위해 유용한 것이다. 예시적 담체는 주사용 멸균수(SWFI), 주사용 정균수(BWFI), pH 완충액(예를 들어, 인산염-완충 생리식염수), 멸균 생리식염수, 링거액 또는 텍스트로오스 용액을 포함한다.

[0144] 본 발명은 단백질 및 동결건조보호제를 포함한 동결건조된 제형으로 존재할 수 있다. 동결건조보호제는 당, 예를 들어 디사카라이드일 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조보호제는 수크로오스 또는 말토오스일 수 있다. 동결건조된 제형은 또한 완충제, 계면활성제, 증량제(bulking agent), 및/또는 보존제 중 1 이상을 포함할 수 있다.

[0145] 동결건조된 약물 생산물의 안정화를 위해 유용한 수크로오스 또는 말토오스의 양은 적어도 1:2 단백질 대 수크로오스 또는 말토오스의 중량비일 수 있다. 특정 실시양태에서, 단백질 대 수크로오스 또는 말토오스 중량비는 1:2 내지 1:5일 수 있다.

[0146] 특정 실시양태에서, 제형의 pH는 동결건조 전에 약학적 허용 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학적 허용 산은 염산일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학적 허용 염기는 수산화나트륨일 수 있다.

[0147] 동결건조 전에, 본 발명의 단백질을 함유한 용액의 pH는 6 내지 8로 조정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 약물 생산물의 pH 범위는 7 내지 8일 수 있다.

[0148] 특정 실시양태에서, 염 또는 완충액 성분은 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충액은 약학적으로 허용 가능하고 "염기 형성" 금속 또는 아민을 이용해 다양한 알려진 산(무기 또는 유기)으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 완충액은 인산염 완충액일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충액은 글리시네이트, 카보네이트, 시트레이트 완충액일 수 있고, 이러한 경우에 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온으로서 제공될 수 있다.

[0149] 특정 실시양태에서, "증량제"가 첨가될 수 있다. "증량제"는 동결건조된 혼합물에 질량을 첨가하고 동결건조된 케이크의 물리적 구조에 기여하는(예를 들어, 개방 기공 구조를 유지하는 근본적으로 균일한 동결건조된 케이크의 생산을 가능하게 함) 화합물이다. 예시적 증량제는 만니톨, 글리신, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨을 포함한다. 본 발명의 동결건조된 제형은 이러한 증량제를 함유할 수 있다.

[0150] 보존제가 세균 활동을 감소시키기 위해 선택적으로 본원의 제형에 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어, 다중-사용(다중-용량) 제형의 생산을 가능하게 할 수 있다.

[0151] 특정 실시양태에서, 동결건조된 약물 생산물은 수성 담체로 구성될 수 있다. 본원의 관심 수성 담체는 약학적으로 허용 가능하고(예를 들어, 인간에 대한 투여를 위해 안전하고 비-독성임) 동결건조 후 액체 제형의 제조를 위해 유용한 것이다. 예시적 희석제는 주사용 멸균수(SWFI), 주사용 정균수(BWFI), pH 완충액(예를 들어, 인산염-완충 생리식염수), 멸균 생리식염수, 링거액 또는 텍스트로오스 용액을 포함한다.

[0152] 특정 실시양태에서, 본 발명의 동결건조된 약물 생산물은 주사용 멸균수, USP(SWFI) 또는 0.9% 염화나트륨 주사제, USP로 재구성된다. 재구성 동안, 동결건조된 분말은 용액 내로 용해된다.

[0153] 특정 실시양태에서, 본 발명의 동결건조된 단백질 생산물은 약 4.5 mL 주사용수로 구성되고 0.9% 생리식염수(염화나트륨 용액)로 희석된다.

[0154] 본 발명의 약학 조성물에서 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에 대한 독성 없이 특별한 환자의 소망하는 치료 반응을 달성하기 위해 효과적인 활성 성분의 양, 조성물, 및 투여 방식을 얻도록 달라질 수 있다.

특정 용량은 각각의 환자에 대해 균일한 용량, 예를 들어 50-5000 mg의 단백질일 수 있다. 대안적으로, 환자의 용량은 환자의 대략적인 체중 또는 표면적에 맞춤화될 수 있다. 적절한 투여량을 결정하는 것에서 다른 인자는 치료되거나 보호될 질환 또는 병태, 질환의 중증도, 투여의 경로, 및 환자의 연령, 성별 및 의학적 병태를 포함할 수 있다. 치료를 위해 적절한 투여량을 결정하기 위해 필요한 계산의 추가 개량은 당업자에 의해, 특히 본원에 개시된 투여량 정보 및 어세이를 고려하여 일상적으로 이루어진다. 투여량은 또한 적절한 용량-반응 데이터와 함께 사용되는 투여량을 결정하기 위해 알려진 어세이의 사용을 통해 결정될 수 있다. 개별 환자의 투여량은 질환의 진행이 모니터링됨에 따라 조정될 수 있다. 환자에서 표적화 가능한 구조체 또는 복합체의 혈액 수준이 측정되어 투여량이 효과적인 농도에 도달하거나 이를 유지하기 위해 조정될 필요가 있는지를 볼 수 있다. 표적화 가능한 구조체 및/또는 복합체, 및 이의 투여량이 주어진 개체에 대해 아마 효과적일지를 결정하기 위해 약물유전체학이 사용될 수 있다(Schmitz et al., *Clinica Chimica Acta* 308: 43-53, 2001; Steimer et al., *Clinica Chimica Acta* 308: 33-41, 2001).

일반적으로, 체중을 기본으로 한 투여량은 체중 kg 당 약 0.01 µg 내지 약 100 mg, 예컨대 약 0.01 µg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 0.01 µg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 0.01 µg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 0.01 µg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 0.01 µg 내지 약 100 µg/체중 kg, 약 0.01 µg 내지 약 50 µg/체중 kg, 약 0.01 µg 내지 약 10 µg/체중 kg, 약 0.01 µg 내지 약 1 µg/체중 kg, 약 0.01 µg 내지 약 0.1 µg/체중 kg, 약 0.1 µg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 0.1 µg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 0.1 µg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 0.1 µg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 0.1 µg 내지 약 100 µg/체중 kg, 약 0.1 µg 내지 약 50 µg/체중 kg, 약 0.1 µg 내지 약 10 µg/체중 kg, 약 0.1 µg 내지 약 1 µg/체중 kg, 약 1 µg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 1 µg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 1 µg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 1 µg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 1 µg 내지 약 100 µg/체중 kg, 약 1 µg 내지 약 50 µg/체중 kg, 약 1 µg 내지 약 10 µg/체중 kg, 약 10 µg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 10 µg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 10 µg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 10 µg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 10 µg 내지 약 100 µg/체중 kg, 약 10 µg 내지 약 50 µg/체중 kg, 약 50 µg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 50 µg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 50 µg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 50 µg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 50 µg 내지 약 100 µg/체중 kg, 약 100 µg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 100 µg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 100 µg 내지 약 1 mg/체중 kg, 약 100 mg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 1 mg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 1 mg 내지 약 10 mg/체중 kg, 약 10 mg 내지 약 100 mg/체중 kg, 약 10 mg 내지 약 50 mg/체중 kg, 약 50 mg 내지 약 100 mg/체중 kg이다.

용량은 매일, 매주, 매달 또는 매년 1 회 이상, 또는 2 내지 20 년 마다 1 회 주어질 수 있다. 당업자는 체액 또는 조직에서 표적화 가능한 구조체 또는 복합체의 측정된 체류 시간 및 농도를 기본으로 하여 투여를 위한 반복률을 용이하게 추정할 수 있다. 본 발명의 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 흉막내, 척추강내, 강내, 카테터를 통한 관류에 의하거나 직접 병변내 주사에 의한 것일 수 있다. 이는 매일 1 회 이상, 매주 1 회 이상, 매달 1 회 이상, 및 매년 1 회 이상 투여될 수 있다.

실시 예

이제 일반적으로 기재되는 본 발명은 다음 실시예에 대한 참고에 의해 더욱 용이하게 이해될 것이며, 이는 단지 본 발명의 특정 양태 및 실시양태의 예시를 목적으로 포함되고, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

실시예 1 - NKG2D-결합 도메인은 NKG2D에 결합한다.

NKG2D-결합 도메인은 정제된 재조합 NKG2D에 결합한다.

인간, 마우스 또는 시노몰구스 NKG2D 엑토도메인(ectodomain)의 핵산 서열을 인간 IgG1 Fc 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 융합하고 포유동물 세포에 도입하여 발현시켰다. 정제 후에, NKG2D-Fc 융합 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰다. 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 방지한 후에, NKG2D-결합 도메인을 적정하고 NKG2D-Fc 융합 단백질로 사전-흡착된 웰에 첨가하였다. 꽃양배추 페옥시다아제에 콘쥬게이트되고 Fc 교차-반응성을 회피하도록 인간 카파 경쇄를 특이적으로 인식하는 2 차 항체를 사용하여 1 차 항체 결합을 검출하였다. 꽃양배추 페옥시다아제에 대한 기질인 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB)을 웰에 첨가하여 결합 신호를 시각화하였으며, 이의 흡광도는 450 nM에서 측정하고 540 nM에서 교정하였다. NKG2D-결합 도메인 클론, 아이소타입(isotype) 대조군 또는 양성 대조군(서열번호 45-48, 또는 eBioscience에서 이용 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5로부터 선택됨)을 각각의 웰에 첨가하였다.

아이소타입 대조군은 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 대해 최소 결합을 나타내는 한편, 양성 대조군은 재조합 항원에 가장 강하게 결합하였다. 모든 클론에 의해 생산된 NKG2D-결합 도메인은 인간(도 14), 마우스(도 16), 및 시노

몰구스(도 15) 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 걸쳐 결합을 나타내었지만, 클론마다 친화도는 달랐다. 일반적으로, 각각의 항-NKG2D 클론은 인간(도 14) 및 시노몰구스(도 15) 재조합 NKG2D-Fc에 유사한 친화도로 결합하였지만, 마우스(도 16) 재조합 NKG2D-Fc에는 낮은 친화도를 가졌다.

[0164] NKG2D-결합 도메인은 NKG2D를 발현하는 세포에 결합한다.

[0165] EL4 마우스 림프종 세포주를 조작하여 인간 또는 마우스 NKG2D - CD3 제타 시그널링 도메인 키메라 항원 수용체를 발현시켰다. NKG2D-결합 클론, 아이소타입 대조군 또는 양성 대조군을 100 nM 농도로 사용하여 EL4 세포 상에 발현된 세포의 NKG2D를 염색하였다. 항체 결합은 형광단 콘쥬게이트된 항-인간 IgG 2 차 항체를 사용하여 검출하였다. 세포를 유세포분석에 의해 분석하고, 배경-대비-배수(FOB)는 부모 EL4 세포와 비교한 NKG2D-발현 세포의 평균 형광 강도(MFI)를 사용하여 계산하였다.

[0166] 모든 클론에 의해 생산된 NKG2D-결합 도메인은 인간 및 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 결합하였다. 양성 대조군 항체(서열번호 45-48, 또는 eBioscience에서 이용 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5로부터 선택됨)는 최고 FOB 결합 신호를 제공하였다. 각각의 클론에 대한 NKG2D 결합 친화도는 인간 NKG2D(도 17) 및 마우스 NKG2D(도 18)를 발현하는 세포 사이에 유사하였다.

[0167] 실시예 2 - NKG2D-결합 도메인은 NKG2D에 대한 천연 리간드 결합을 차단한다.

[0168] ULBP-6과의 경쟁

[0169] 재조합 인간 NKG2D-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 감소시켰다. 포화 농도의 ULBP-6-His-비오틴을 웰에 첨가한 다음에, NKG2D-결합 도메인 클론의 첨가가 이어졌다. 2-시간 항온처리 후에, 웰을 세척하고 NKG2D-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 ULBP-6-His-비오틴을 끊양배추 페옥시다아제 및 TMB 기질에 콘쥬게이트된 스트렙타비딘에 의해 검출하였다. 흡광도는 450 nM에서 측정하고 540 nM에서 교정하였다. 배경을 뺀 후에, NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D-결합 도메인의 특이적 결합을 웰에서 NKG2D-Fc 단백질에 대한 결합으로부터 차단된 ULBP-6-His-비오틴의 퍼센트로부터 계산하였다. 양성 대조군 항체(서열번호 45-48로부터 선택됨) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인은 NKG2D에 대한 ULBP-6 결합을 차단하는 한편, 아이소타입 대조군은 ULBP-6과의 경쟁을 거의 나타내지 않았다(도 19).

[0170] MICA와의 경쟁

[0171] 재조합 인간 MICA-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 감소시켰다. NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음에, NKG2D-결합 도메인이 이어졌다. 항온처리 및 세척 후에, MICA-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 NKG2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 사용하여 검출하였다. 흡광도는 450 nM에서 측정하고 540 nM에서 교정하였다. 배경을 뺀 후에, NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D-결합 도메인의 특이적 결합을 MICA-Fc 코팅된 웰에 대한 결합으로부터 차단된 NKG2D-Fc-비오틴의 퍼센트로부터 계산하였다. 양성 대조군 항체(서열번호 45-48로부터 선택됨) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인은 NKG2D에 대한 MICA 결합을 차단하는 한편, 아이소타입 대조군은 MICA와의 경쟁을 거의 나타내지 않았다(도 20).

[0172] Rae-1 엘타와의 경쟁

[0173] 재조합 마우스 Rae-1엘타-Fc(R&D Systems로부터 구매함)를 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 감소시켰다. 마우스 NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음에, NKG2D-결합 도메인이 이어졌다. 항온처리 및 세척 후에, Rae-1엘타-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 NKG2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 사용하여 검출하였다. 흡광도는 450 nM에서 측정하고 540 nM에서 교정하였다. 배경을 뺀 후에, NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D-결합 도메인의 특이적 결합을 Rae-1엘타-Fc 코팅된 웰에 대한 결합으로부터 차단된 NKG2D-Fc-비오틴의 퍼센트로부터 계산하였다. 양성 대조군(서열번호 45-48, 또는 eBioscience에서 이용 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5로부터 선택됨) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인 클론은 마우스 NKG2D에 대한 Rae-1엘타 결합을 차단하는 한편, 아이소타입 대조군 항체는 Rae-1엘타와의 경쟁을 거의 나타내지 않았다(도 21).

[0174] 실시예 3 - NKG2D-결합 도메인 클론은 NKG2D를 활성화시킨다.

[0175] 인간 및 마우스 NKG2D의 핵산 서열을 CD3 제타 시그널링 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 융합하여 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor)(CAR) 구조체를 얻었다. NKG2D-CAR 구조체를 그 다음에 Gibson 조립체를 사용하여 레트로바이러스 벡터 내로 복제하고 레트로바이러스 생산을 위해 expi293 세포 내로 형질감염시켰다. EL4 세포를 8 µg/mL 폴리브렌과 함께 NKG2D-CAR을 함유하는 바이러스로 형질감염시켰다. 감염 24 시간 후에,

EL4 세포에서 NKG2D-CAR의 발현 수준을 유세포분석에 의해 분석하고, 세포 표면 상에서 높은 수준의 NKG2D-CAR을 발현하는 클론을 선택하였다.

[0176] NKG2D-결합 도메인이 NKG2D를 활성화시키는지 여부를 결정하기 위해, 이들을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, NKG2D-CAR EL4 세포를 항체 단편-코팅된 웰에서 4 시간 동안 브레펠딘-A 및 모넨신의 존재 하에 배양하였다. NKG2D 활성화에 대한 지표인 세포내 TNF-알파 생산을 유세포분석에 의해 분석하였다. TNF-알파 양성 세포의 퍼센트를 양성 대조군으로 처리된 세포에 대해 정규화하였다. 모든 NKG2D-결합 도메인은 인간 NKG2D(도 22) 및 마우스(도 23) NKG2D 둘 다를 활성화시켰다.

[0177] 실시예 4 - NKG2D-결합 도메인은 NK 세포를 활성화시킨다.

1 차 인간 NK 세포

[0179] 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell)(PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 사용하여 인간 말초 혈액 베피 코트로부터 단리시켰다. NK 세포(CD3⁻ CD56⁺)를 자성 비드를 이용한 음성 선택을 사용하여 PBMC로부터 단리시켰으며, 단리된 NK 세포의 순도는 통상적으로 >95%였다. 단리된 NK 세포를 그 다음에 이들을 NKG2D-결합 도메인이 흡착되는 마이크로 플레이트의 웰로 옮기기 전에 100 ng/mL IL-2를 함유한 배지에서 24-48 시간 동안 배양하고, 형광단-콘쥬게이트된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A, 및 모넨신을 함유한 배지에서 배양하였다. 배양 후에, NK 세포를 CD3, CD56 및 IFN-감마에 대해 형광단-콘쥬게이트된 항체를 사용하여 유세포분석에 의해 분석하였다. CD107a 및 IFN-감마 염색을 CD3⁻ CD56⁺ 세포에서 분석하여 NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN-감마 이중-양성 세포에서의 증가는 하나의 수용체보다는 2 개의 활성화 수용체의 결합을 통한 양호한 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군(서열번호 45-48로부터 선택됨)은 아이소타입 대조군에 비해 높은 퍼센트의 NK 세포가 CD107a⁺ 및 IFN-감마⁺가 된다는 것을 나타낸다(도 24 및 도 25는 각각 NK 세포 제조를 위해 상이한 기증자의 PBMC를 사용한 2 개의 독립 실험으로부터의 데이터를 나타냄).

1 차 마우스 NK 세포

[0181] 비장을 C57B1/6 마우스로부터 얻었으며 70 μ m 세포 스트레이너(strainer)를 통해 부수어 단일 세포 혼탁액을 얻었다. 세포를 펠릿화하고 ACK 용해 완충액(Thermo Fisher Scientific #A1049201로부터 구매함; 155mM 염화암모늄, 10mM 포타슘 바이카보네이트, 0.01mM EDTA)에서 재현탁하여 적혈구를 제거하였다. 나머지 세포를 NK 세포 단리를 위해 수집 및 제조되기 전에 100 ng/mL hIL-2와 함께 72 시간 동안 배양하였다. NK 세포(CD3⁻ NK1.1⁺)를 그 다음에 자성 비드를 이용한 음성 고갈 기술을 사용하여 비장 세포로부터 단리시켰으며, 통상적으로 >90% 순도를 가졌다. 정제된 NK 세포를 이들을 NKG2D-결합 도메인이 흡착되는 마이크로 플레이트의 웰로 옮기기 전에 100 ng/mL mIL-15를 함유한 배지에서 48 시간 동안 배양하고, 형광단-콘쥬게이트된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A, 및 모넨신을 함유한 배지에서 배양하였다. NKG2D-결합 도메인-코팅된 웰에서의 배양 후에, NK 세포를 CD3, NK1.1 및 IFN-감마에 대해 형광단-콘쥬게이트된 항체를 사용하여 유세포분석에 의해 분석하였다. CD107a 및 IFN-감마 염색을 CD3⁻ NK1.1⁺ 세포에서 분석하여 NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN-감마 이중-양성 세포에서의 증가는 하나의 수용체보다는 2 개의 활성화 수용체의 결합을 통한 양호한 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군(eBioscience에서 이용 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5로부터 선택됨)은 아이소타입 대조군에 비해 높은 퍼센트의 NK 세포가 CD107a⁺ 및 IFN-감마⁺가 된다는 것을 나타낸다(도 26 및 도 27은 각각 NK 세포 제조를 위해 상이한 마우스를 사용한 2 개의 독립 실험으로부터의 데이터를 나타냄).

[0182] 실시예 5 - NKG2D-결합 도메인은 표적 종양 세포의 세포독성을 가능하게 한다.

[0183] 인간 및 마우스 1 차 NK 세포 활성화 어세이는 NKG2D-결합 도메인과의 항온처리 후 NK 세포 상의 세포독성 마커 증가를 나타낸다. 이것이 종양 세포 용해 증가로 해석되는지 여부를 해결하기 위해, 각각의 NKG2D-결합 도메인이 단일특이적 항체 내로 전개되는 세포-기반 어세이를 사용하였다. Fc 영역을 하나의 표적화 암(targeting arm)으로서 사용하는 한편, Fab 영역(NKG2D-결합 도메인)은 다른 표적화 암(targeting arm)으로서 작용하여, NK 세포를 활성화시켰다. 인간 기원의 것이고 높은 수준의 Fc 수용체를 발현하는 THP-1 세포를 종양 표적으로서 사용하였으며 Perkin Elmer DELFIA 세포독성 키트를 사용하였다. THP-1 세포를 BATDA 시약으로 표지하고, 배양 배지에서 10⁵/mL로 재현탁하였다. 표지된 THP-1 세포를 그 다음에 미량정량판(microtiter plate)의 웰에서 37 °C에서 3 시간 동안 NKG2D 항체 및 단리된 마우스 NK 세포와 조합하였다. 항온처리 후에, 20 μ L의 배양 상청액을 제거하

고, 200 μL의 유로퓸(Europium) 용액과 혼합하였으며, 15 분 동안 어둠 속에서 진탕하여 항온처리하였다. 형광을 시간에 걸쳐 시간-분해 형광 모듈(여기 337nm, 방출 620nm)이 장착된 PheraStar 플레이트 판독기에 의해 측정하였으며 특이적 용해를 키트 설명서에 따라 계산하였다.

[0184] 양성 대조군인 ULBP-6 – NKG2D에 대한 천연 리간드는 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 표적 세포의 특이적 용해 증가를 나타내었다. NKG2D 항체는 또한 THP-1 표적 세포의 특이적 용해를 증가시킨 한편, 아이소타입 대조군 항체는 특이적 용해 감소를 나타내었다. 점선은 항체 첨가 없이 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 세포의 특이적 용해를 나타낸다(도 28).

실시예 6 - NKG2D 항체는 높은 열안정성을 나타낸다.

[0186] NKG2D-결합 도메인의 용해 온도를 시차 주사 형광측정법을 사용하여 분석하였다. 외삽된 명백한 용해 온도는 통상적인 IgG1 항체에 비해 높다(도 29).

실시예 7 - 다중 특이적 결합 단백질은 NKG2D에 결합한다.

[0188] EL4 마우스 림프종 세포주를 조작하여 인간 NKG2D를 발현시켰다. 각각 NKG2D-결합 도메인, 종양-관련 항원-결합 도메인(BCMA-결합 도메인), 및 도 1에 나타낸 바와 같이 CD16에 결합하는 Fc 도메인을 함유하는 삼중특이적 결합 단백질(Tr iNKT)을 EL4 세포 상에 발현된 세포의 NKG2D에 대한 이들의 친화도에 대해 시험하였다. NKG2D에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 결합은 형광단-콘쥬게이트된 항-인간 IgG 2 차 항체를 사용하여 검출하였다. 세포를 유세포분석에 의해 분석하고, 배경-대비-배수(FOB)는 부모 EL4 세포와 비교한 NKG2D-발현 세포의 평균 형광 강도(MFI)를 사용하여 계산하였다.

[0189] 시험된 Tr iNKT는 BCMA-Tr iNKT-C26(ADI-28226 및 BCMA-결합 도메인), BCMA-Tr iNKT-F04(ADI-29404 및 BCMA-결합 도메인), BCMA-Tr iNKT-F43(ADI-29443 및 BCMA-결합 도메인), 및 BCMA-Tr iNKT-F47(ADI-29447 및 BCMA-결합 도메인)을 포함한다.

[0190] 시험된 분자에서 사용된 BCMA-결합 도메인은 하기 열거된 바와 같은 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로 구성되었다.

[0191] EM-801 중쇄 가변 도메인(서열번호 91):

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT <u>FSSYAMS</u> WVRQAPGKGLEWVS <u>AISGSGG</u>	CDR1	CDR2
<u>STYYADSVKGRFTISRDN</u> S <u>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKV</u> L <u>GWFDYWGQGTL</u>		

[0192] VTVSS CDR3

[0193] EM-801 경쇄 가변 도메인(서열번호 92):

EIVLTQSPGTLSLSPGERATL <u>SCRASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLLI <u>YGASSRATGI</u>	CDR1	CDR2
<u>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGYPPDF</u> T <u>FGQGTKVEIK</u>		

[0194] CDR3

[0195] EM-901 중쇄 가변 도메인(서열번호 93)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT <u>SDNAMGW</u> VVRQAPGKGLEWVS <u>AISGPGS</u>	ST	CDR2
<u>YYADSVKGRFTISRDN</u> S <u>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKV</u> L <u>GWFDYWGQGTL</u> V	CDR1	

[0196] VSS CDR3

[0197] EM-901 경쇄 가변 도메인(서열번호 94)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATL <u>SCRASQSVDEYLSWYQQKPGQAPRLLIHSASTRATGI</u>	PD	CDR2
<u>RFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDFAVYYCQQYGYPPDF</u> T <u>FGQGTKVEIK</u>		

CDR3

- [0199] 실시예 8 - 다중-특이적 결합 단백질은 인간 종양 항원에 결합한다.
- [0200] 삼중특이적 결합 단백질은 BCMA에 결합한다.
- [0201] BCMA를 발현하는 MM.1S 인간 골수종 세포를 종양 관련 항원 BCMA에 대한 TruNKET의 결합을 분석하기 위해 사용하였다. TruNKET를 희석하고, 각각의 세포와 항온처리하였다. TruNKET 및 선택적으로 부모 항-BCMA 단클론 항체(EM-801)를 세포와 함께 항온처리하였으며, 결합은 형광단-콘쥬제이트된 항-인간 IgG 2 차 항체를 사용하여 검출하였다. 세포를 유세포분석에 의해 분석하고, 배경-대비-배수(FOB)는 2 차 항체 대조군에 대해 정규화된 TruNKET 및 EM-801로부터의 평균 형광 강도(MFI)를 사용하여 계산하였다. C26-TruNKET-BCMA, F04-TruNKET-BCMA, F43-TruNKET-BCMA, 및 F47-TruNKET-BCMA는 EM-801과 비교하여 MM.1S 세포 상에 발현된 BCMA에 대해 유사한 수준의 결합을 나타낸다(도 31).
- [0202] 실시예 9 - 다중-특이적 결합 단백질은 NK 세포를 활성화시킨다.
- [0203] 1 차 인간 NK 세포는 인간 암 세포주를 발현하는 표적과의 공동-배양에서 TruNKET에 의해 활성화된다.
- [0204] 1 차 인간 NK 세포를 BCMA-양성 MM.1S 골수종 세포와 공동-배양하는 것은 1 차 인간 NK 세포의 TruNKET-매개된 활성화를 야기하였다. CD107a 탈과립화 및 IFN γ 사이토카인 생산에서의 증가에 의해 나타난 바와 같이, BCMA를 표적화하는 TruNKET(예를 들어, C26-TruNKET-BCMA 및 F04-TruNKET-BCMA)는 MM.1S 골수종 세포와 공동-배양된 인간 NK 세포의 활성화를 매개하였다(도 32). 아이소타입 TruNKET와 비교하여, BCMA를 표적화하는 TruNKET(예를 들어, A44-TruNKET-BMCA, A49-TruNKET-BMCA, C26-TruNKET-BMCA, F04-TruNKET-BMCA, F43-TruNKET-BMCA, F47-TruNKET-BMCA, 및 F63-TruNKET-BMCA)는 NK 세포 활성 증가를 나타내었다(도 32).
- [0205] 실시예 10 - 삼중특이적 결합 단백질은 표적 암 세포의 세포독성을 가능하게 한다.
- [0206] 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 사용하여 인간 말초 혈액 베피 코트로부터 단리시켰다. NK 세포(CD3 $^+$ CD56 $^+$)를 자성 비드를 이용한 음성 선택을 사용하여 PBMC로부터 단리시켰으며, 단리된 NK 세포의 순도는 통상적으로 >90%였다. 단리된 NK 세포를 활성화를 위해 100 ng/mL IL-2를 함유한 배지에서 배양하거나 사이토카인 없이 밤새 휴지시켰다. IL-2-활성화된 또는 휴지된 NK 세포는 다음날 세포독성 어세이에서 사용하였다.
- [0207] DELFIA 세포독성 어세이:
- [0208] 관심 표적을 발현하는 인간 암 세포주를 배양액으로부터 수집하였으며, 세포를 PBS로 세척하고, BATDA 시약(Perkin Elmer AD0116)으로 표지하기 위해 10 6 /mL로 성장 배지에서 재현탁하였다. 표적 세포의 표지에 대해서는 제조사 설명서를 따랐다. 표지 후에, 세포를 PBS로 3x 세척하고, 배양 배지에서 0.5-1.0x10 5 /mL로 재현탁하였다. 백그라운드 웰을 제조하기 위해, 표지된 세포의 분취량을 떼어두고, 세포를 배지와 분리하였다. 100 μ L의 배지를 3 배로 웰에 신중하게 첨가하여 세포 펠릿화 방해를 회피하였다. 100 μ L의 BATDA 표지된 세포를 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 웰을 표적 세포로부터의 자발적 방출을 위해 저장하였으며, 웰을 1% Triton-X의 첨가에 의한 표적 세포의 최대 용해를 위해 제조하였다. 관심 종양 표적에 대한 단클론 항체 또는 TruNKET를 배양 배지에서 희석하고, 50 μ L의 희석된 mAb 또는 TruNKET를 각각의 웰에 첨가하였다. 휴지된 및/또는 활성화된 NK 세포를 배양액으로부터 수집하였으며, 세포를 세척하고, 소망하는 E:T 비에 따라 배양 배지에서 10 5 -2.0x10 6 /mL로 재현탁하였다. 50 μ L의 NK 세포를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여 총 200 μ L의 배양액 부피를 제조하였다. 어세이를 전개하기 전에 플레이트를 37°C에서 5%CO₂와 함께 2-3 시간 동안 항온처리하였다.
- [0209] 2-3 시간 동안 배양 후에, 플레이트를 인큐베이터에서 제거하고 세포를 200 g에서 5 분 동안의 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 20 μ L의 배양 상청액을 제조사로부터 제공된 깨끗한 마이크로플레이트로 옮겼으며 200 μ L의 실온 유로퓸 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 보호하고 250 rpm에서 15 분 동안 플레이트 진탕기 상에서 항온처리하였다. 플레이트를 Victor 3 또는 SpectraMax i3X 기구를 사용하여 판독하였다. % 특이적 용해를 다음과 같이 계산하였다: % 특이적 용해 = ((실험적 방출 - 자발적 방출) / (최대 방출 - 자발적 방출)) * 100%.
- [0210] BCMA-양성 골수종 세포의 TruNKET-매개된 용해를 분석하였다. 도 39는 휴지된 인간 NK 이펙터 세포에 의한 BCMA-양성 KMS12-PE 골수종 세포의 TruNKET-매개된 용해를 나타낸다. 동일한 NKG2D-결합 도메인(A49)을 사용하지만, 상이한 BCMA 표적화 도메인을 사용한 2 개의 TruNKET(cFAE-A49.801 및 cFAE-A49.901)를 효능에 대해 시험관내(*in vitro*)에서 시험하였다. 양측 TruNKET는 KMS12-PE 세포의 NK 세포 용해를 유사한 정도로 항상시켰으

나, EM-901 표적화 도메인을 사용한 TrinKET는 역가 증가를 제공하였다(도 39).

[0211] 도 33은 상이한 NKG2D-결합 도메인(A40, A44, A49, C26, 및 F47)을 사용하지만, 동일한 BCMA 표적화 도메인을 사용한 몇몇의 TrinKET의 세포독성 활성을 나타낸다. BCMA-표적화된 TrinKET의 NKG2D-결합 도메인을 변화시키는 것은 TrinKET의 역가뿐 아니라, 최대 사멸에서의 변형을 생산하였다. 모든 TrinKET는 EM-901 단클론 항체와 비교하여 KMS12-PE 표적 세포의 사멸 증가를 나타내었다(도 33).

[0212] 실시예 11

NKG2D 및 CD16을 교차-결합하는 것에 의한 인간 NK 세포의 상승작용 활성화를 조사하였다.

[0214] 1 차 인간 NK 세포 활성화 어세이

[0215] 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 사용하여 말초 인간 혈액 벼피 코트로부터 단리시켰다. NK 세포를 음성 자성 비드(StemCell # 17955)를 사용하여 PBMC로부터 단리시켰다. NK 세포는 유세포분석에 의해 결정된 바와 같이 $>90\%$ $CD3^-CD56^+$ 였다. 세포를 그 다음에 활성화 어세이에서 사용하기 전에 100 ng/mL hIL-2(Peprotech #200-02)를 함유한 배지에서 48 시간 증식시켰다. 항체를 100 μ L 멸균 PBS 중 2 μ g/mL(항-CD16, Biologend # 302013) 및 5 μ g/mL(항-NKG2D, R&D #MAB139)의 농도로 96-웰 넓적-바닥 플레이트 상에 밤새 4°C에서 코팅한 다음에, 웰을 완전히 세척하여 과량의 항체를 제거하였다. 탈과립화의 평가를 위해, IL-2-활성화된 NK 세포를 100 ng/mL hIL2 및 1 μ g/mL APC-콘쥬게이트된 항-CD107a mAb(Biologend # 328619)가 보충된 배양 배지에서 5×10^5 세포/mL로 재현탁하였다. 1×10^5 세포/웰을 그 다음에 항체 코팅된 플레이트 상에 첨가하였다. 단백질 수송 억제제인 브레펠린 A(BFA, Biologend # 420601) 및 모넨신(Biologend # 420701)을 각각 1:1000 및 1:270의 최종 희석액으로 첨가하였다. 도포된 세포를 5% CO₂ 중 37°C에서 4 시간 동안 항온처리하였다. IFN- γ 의 세포내 염색을 위해 NK 세포를 항-CD3(Biologend #300452) 및 항-CD56 mAb(Biologend # 318328)로 표지한 다음에, 항-IFN- γ mAb(Biologend # 506507)로 고정 및 투과화 및 표지하였다. 살아있는 $CD56^+CD3^-$ 세포에 대해 게이팅(gating)한 후에 NK 세포를 유세포분석에 의해 CD107a 및 IFN- γ 의 발현에 대해 분석하였다.

[0216] 수용체 조합의 상태 역가를 조사하기 위해, 플레이트-결합 자극에 의해 NKG2D 또는 CD16의 교차결합 및 양측 수용체의 공동-교차결합을 수행하였다. 도 34(도 34a-3c)에 나타낸 바와 같이, CD16 및 NKG2D의 조합된 자극은 매우 증가된 수준의 CD107a(탈과립화)(도 3a) 및/또는 IFN- γ 생산(도 34b)을 야기하였다. 점선은 각각의 수용체의 개별 자극의 부가 효과를 나타낸다.

[0217] IL-2-활성화된 NK 세포의 CD107a 수준 및 세포내 IFN- γ 생산을 항-CD16, 항-NKG2D 또는 양측 단클론 항체의 조합을 이용한 플레이트-결합 자극의 4 시간 후에 분석하였다. 그래프는 평균($n = 2$) \pm SD를 의미한다. 도 34a는 CD107a의 수준을 나타내고; 도 34b는 IFN γ 의 수준을 나타내며; 도 34c는 CD107a의 수준을 나타낸다. 도 34a-34c에 나타낸 데이터는 5 명의 상이한 건강한 기증자를 사용한 5 개의 독립 실험을 나타낸다.

[0218] 참고에 의한 포함

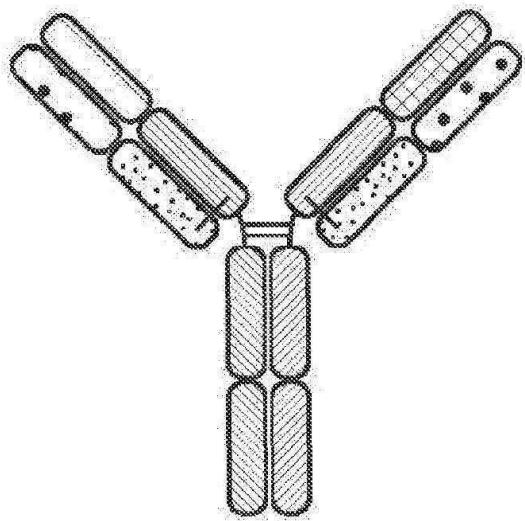
[0219] 본원에 언급된 각각의 특허 문헌 및 과학 논문의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참고로 포함된다.

[0220] 등가물

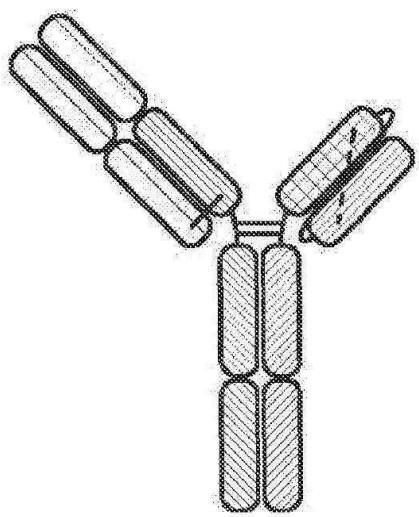
[0221] 본 발명은 이의 의미 및 필수적인 특징을 벗어나지 않는 다른 특정 형태를 포함할 수 있다. 따라서, 상술한 실시양태는 본원에 기재된 발명을 제한하는 것보다는 모든 사항이 예시적인 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상술한 설명에 의한 것보다는 첨부된 청구범위에 의해 나타나며, 청구범위와 동등한 의미 및 범위 내에 들어가는 모든 변화는 이에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

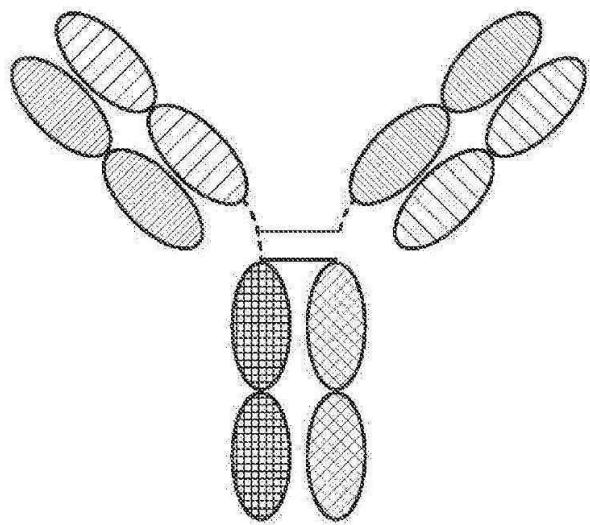
도면1



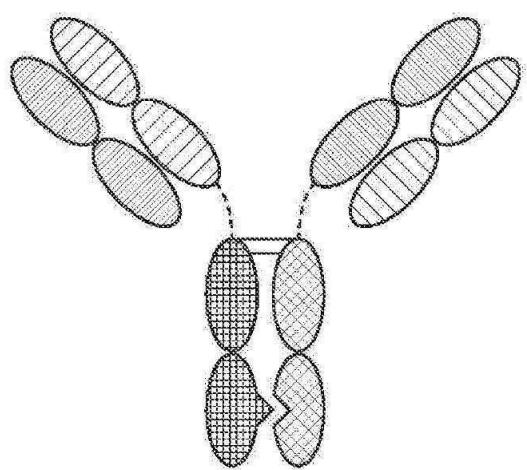
도면2



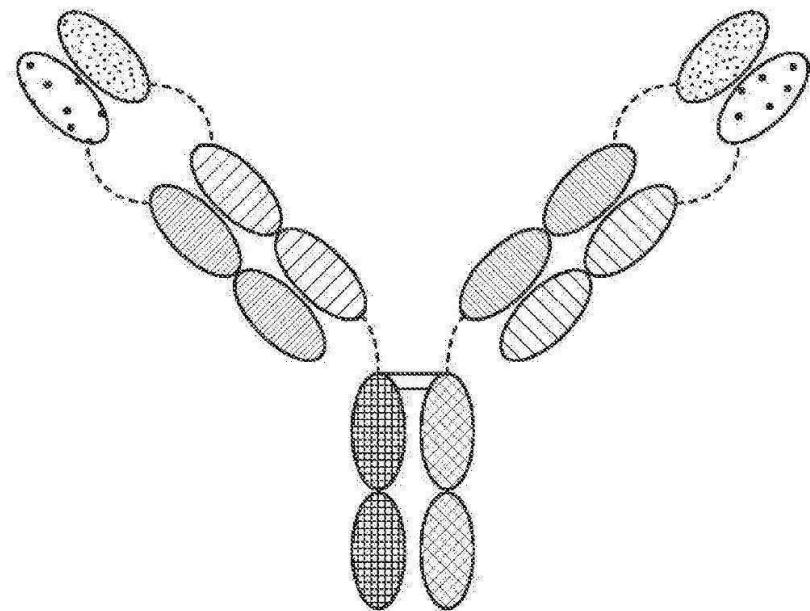
도면3



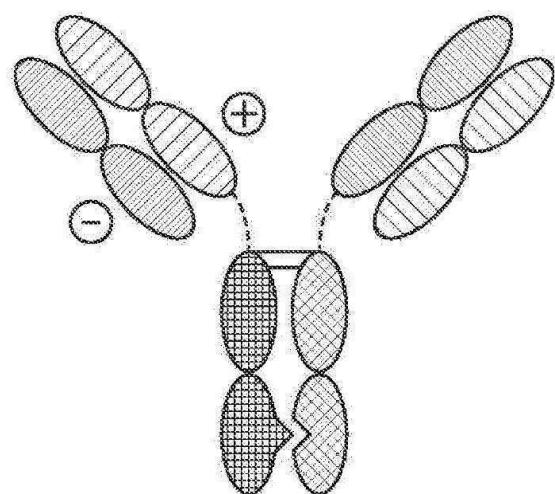
도면4



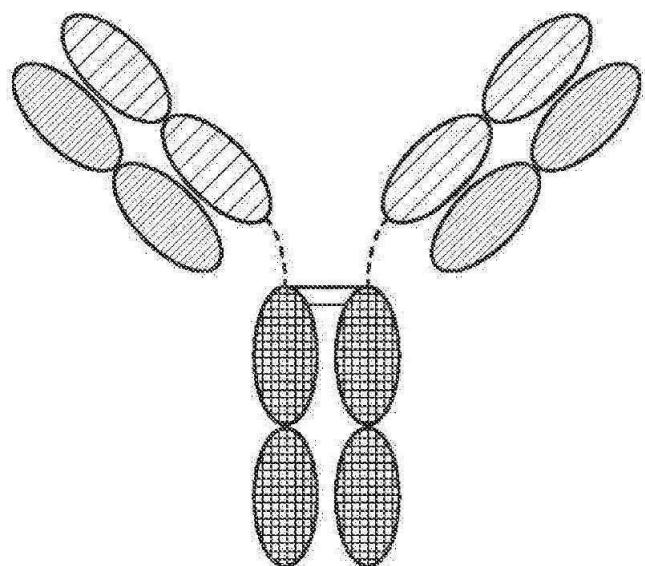
도면5



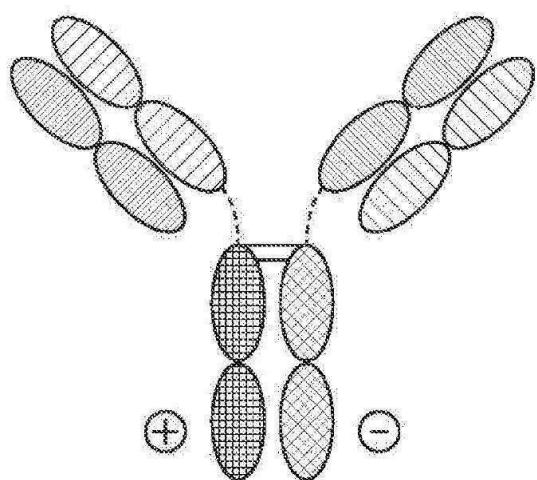
도면6



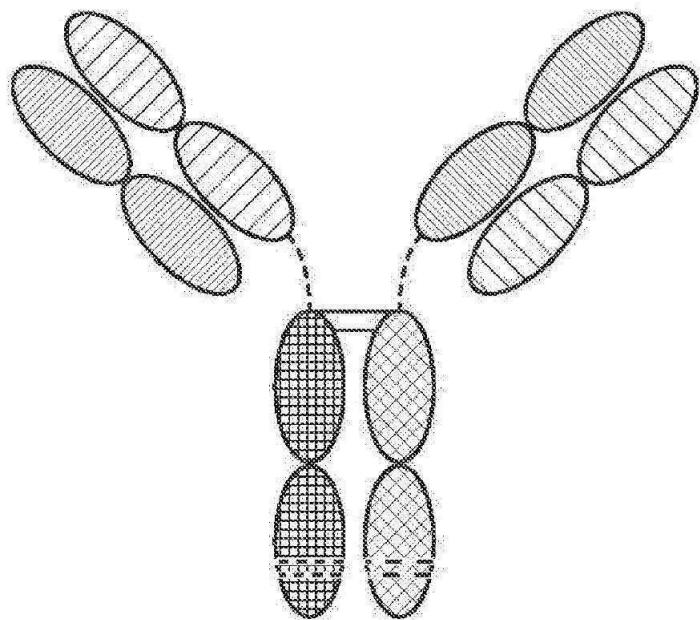
도면7



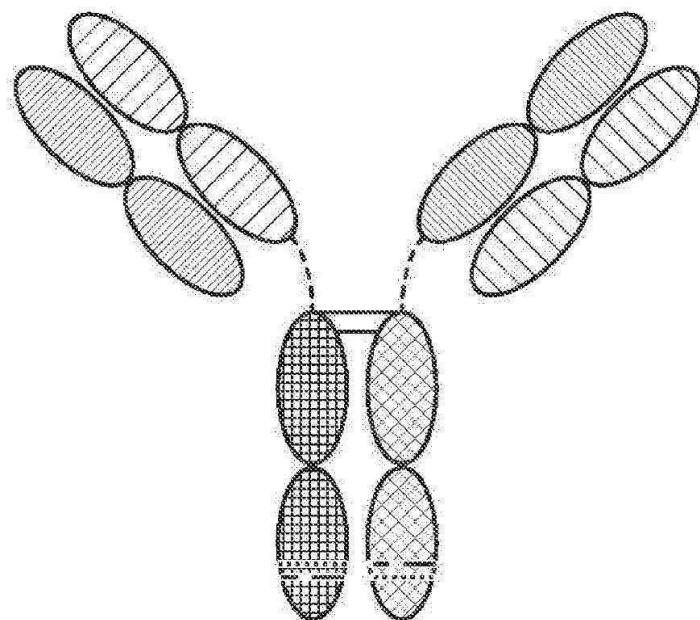
도면8



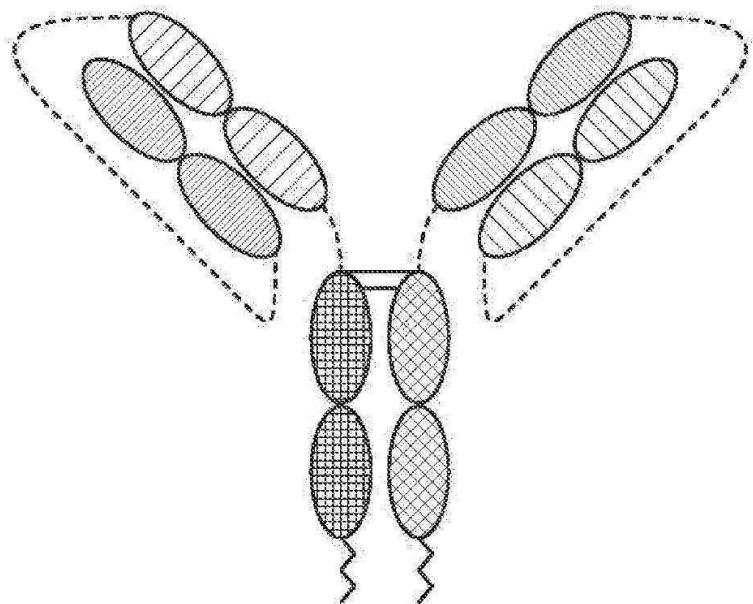
도면9



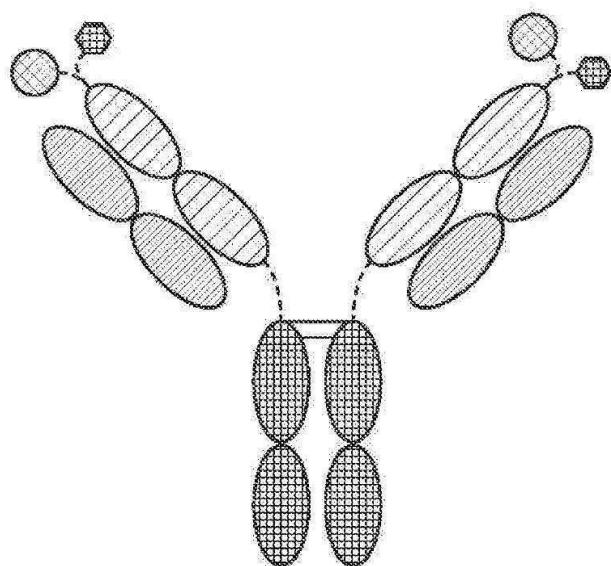
도면10



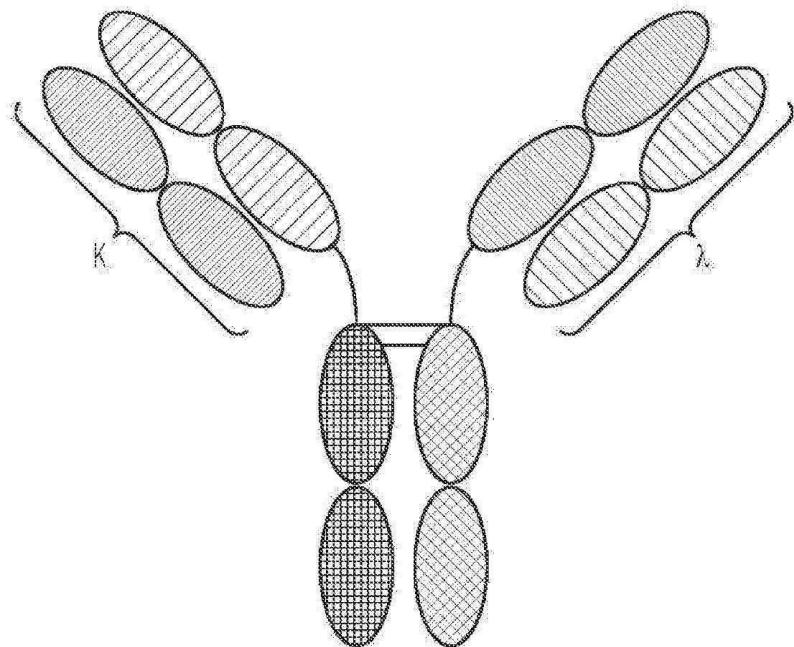
도면11



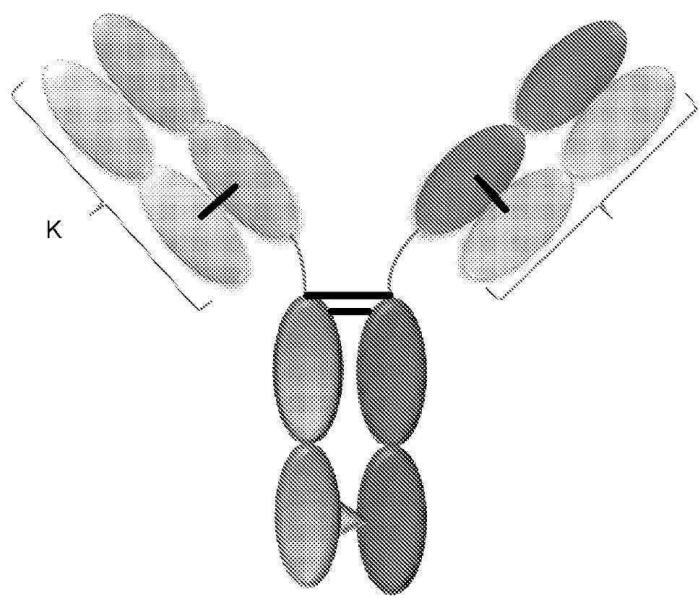
도면12



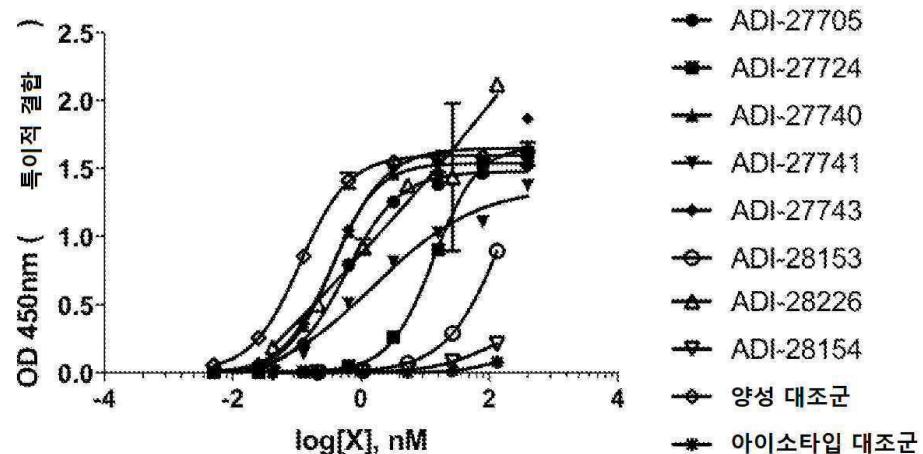
도면13a



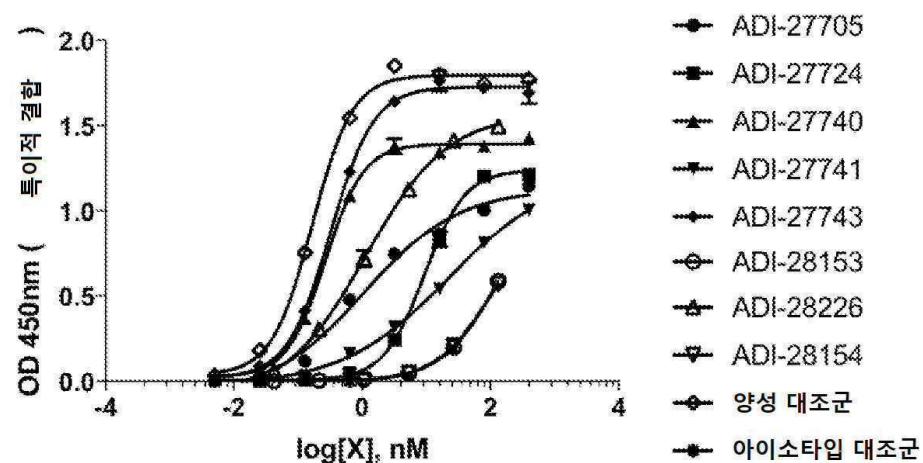
도면13b



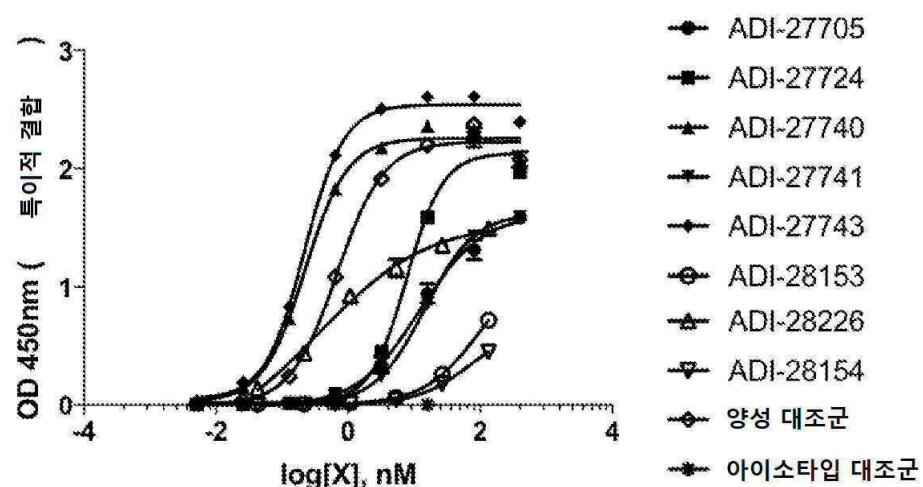
도면14



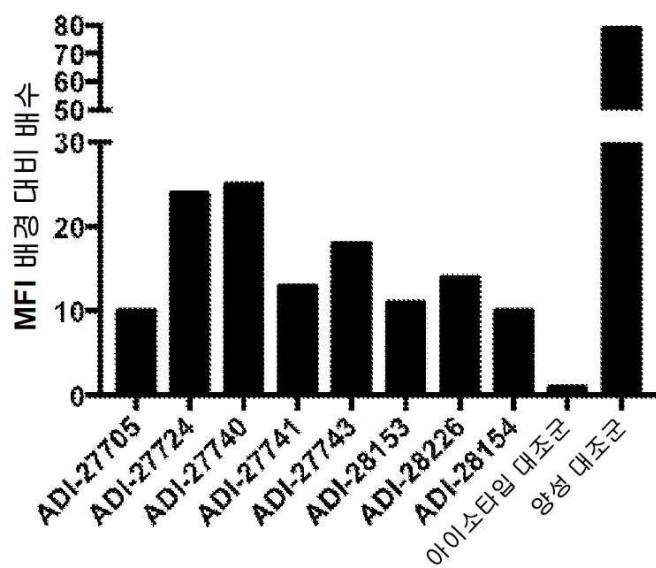
도면15



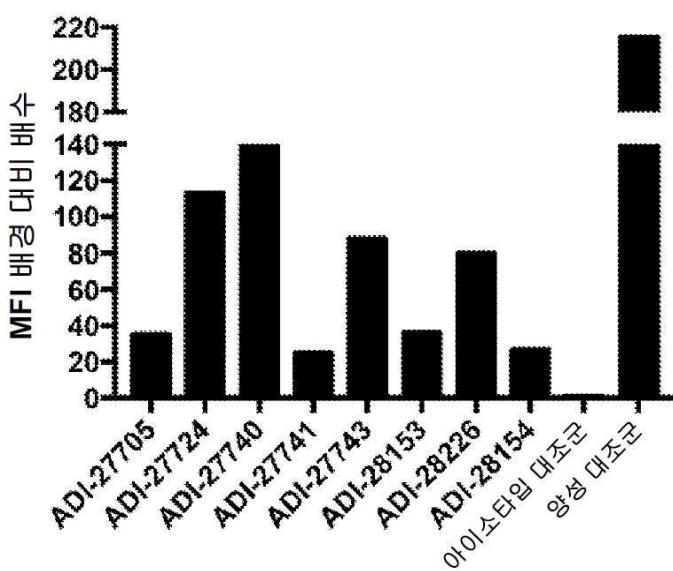
도면16



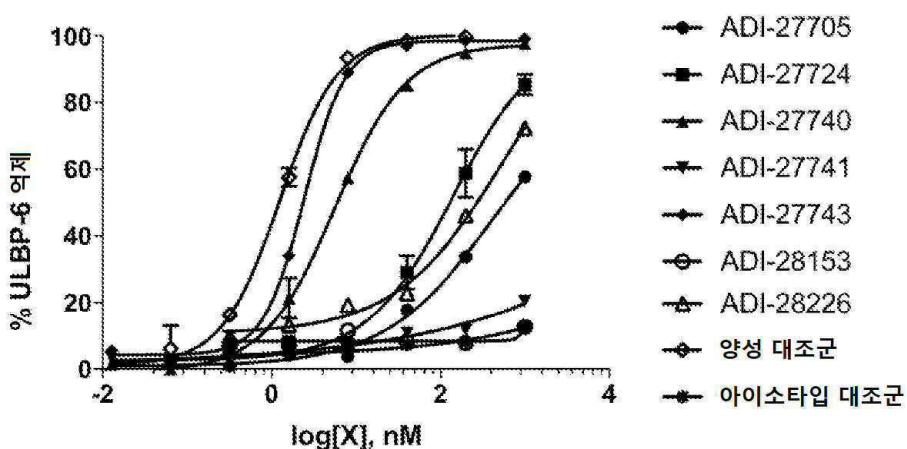
도면17



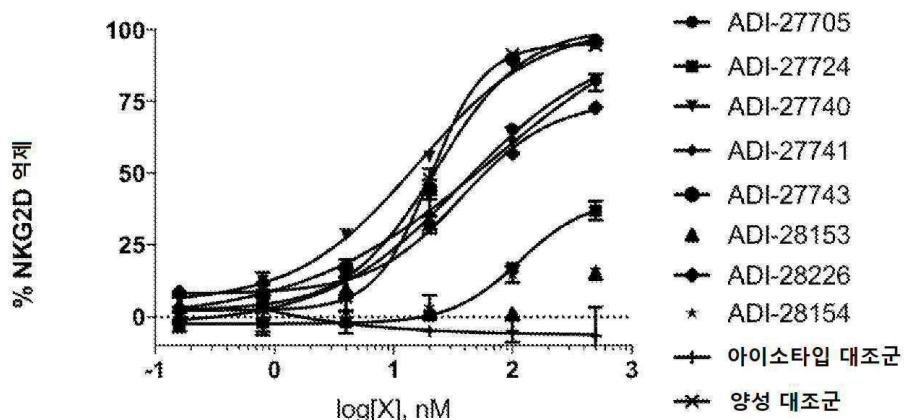
도면18



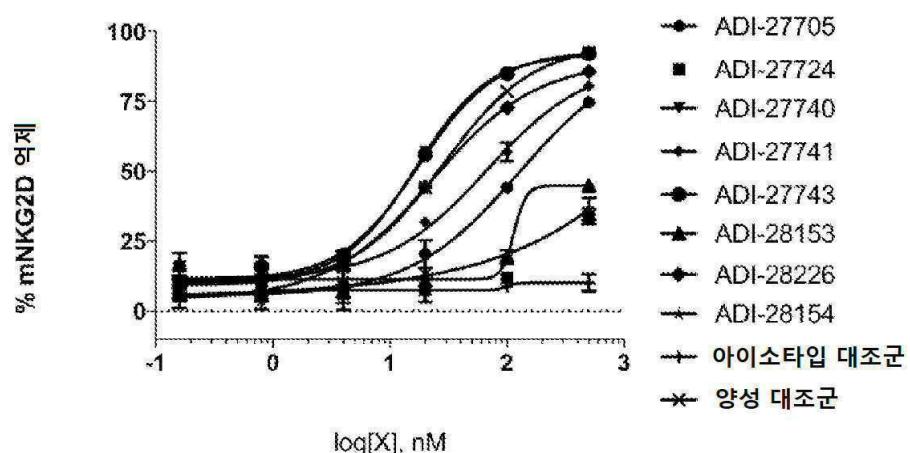
도면19



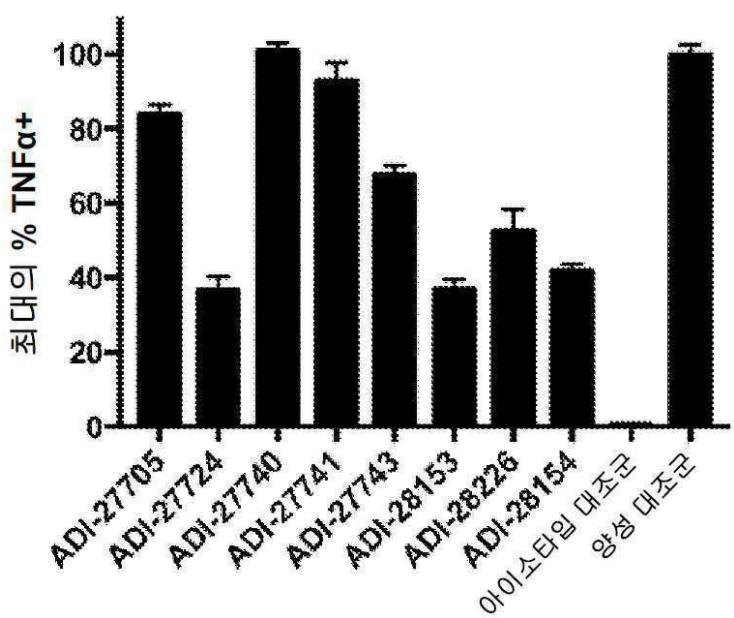
도면20



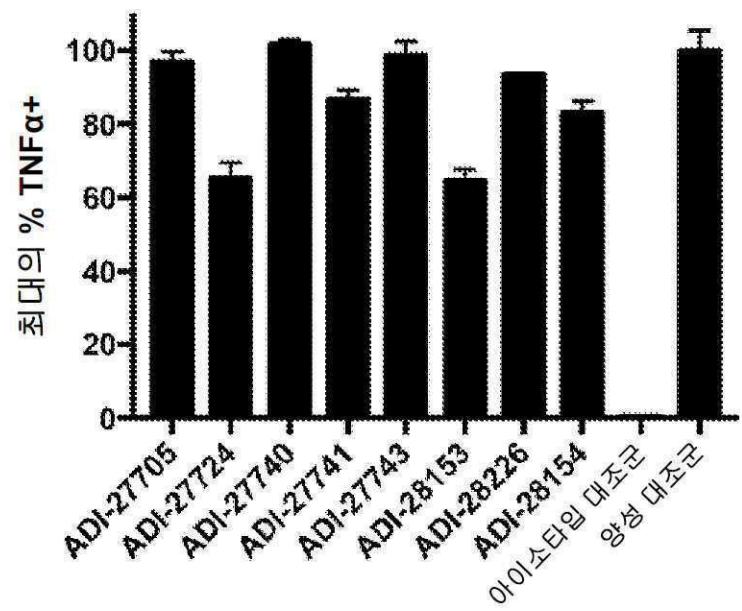
도면21



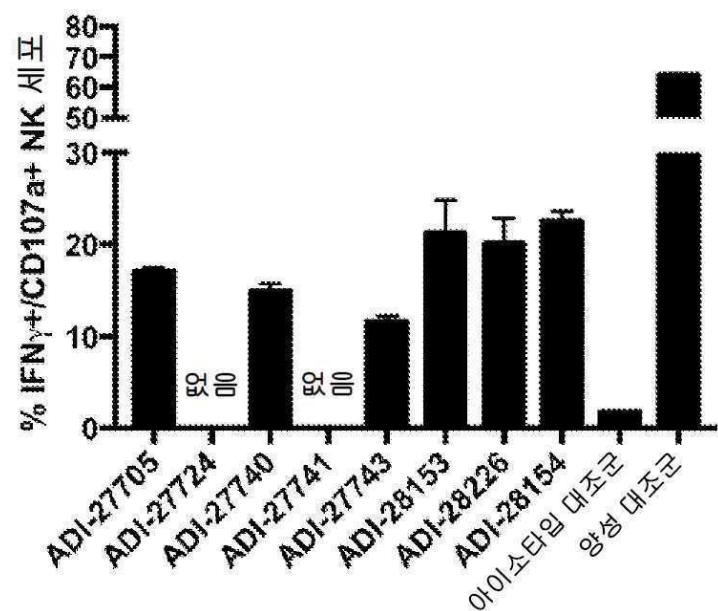
도면22



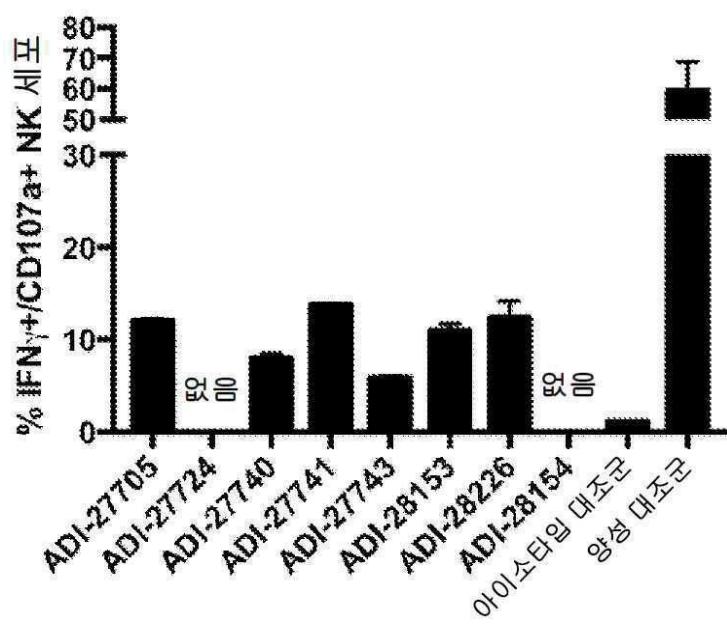
도면23



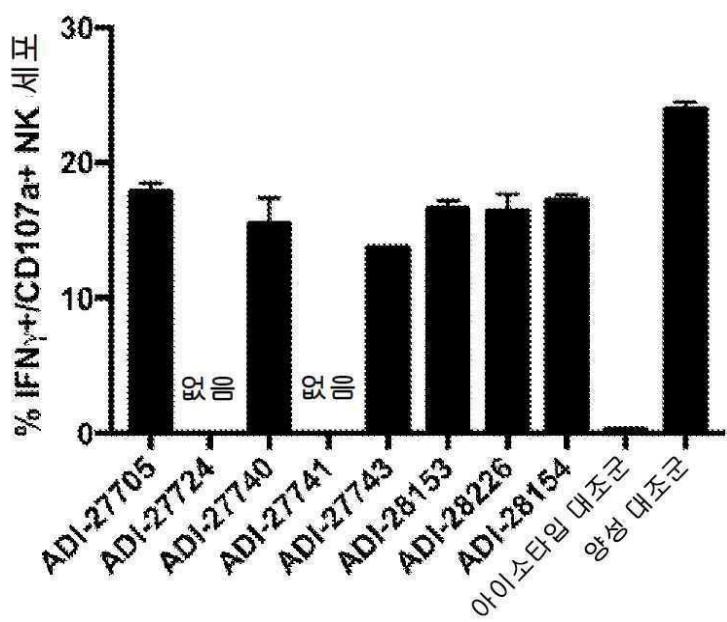
도면24



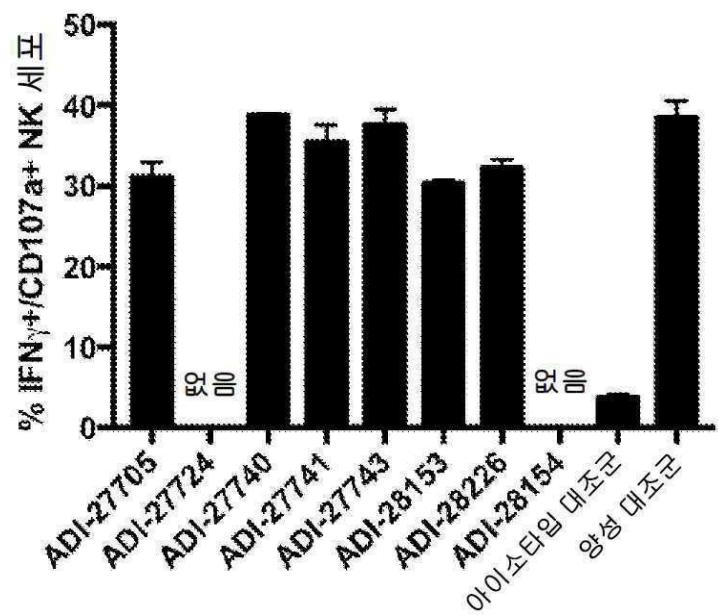
도면25



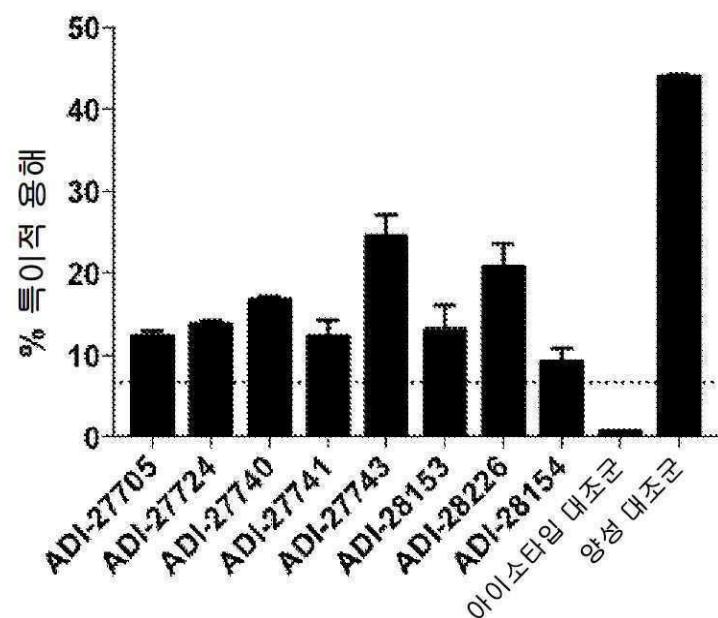
도면26



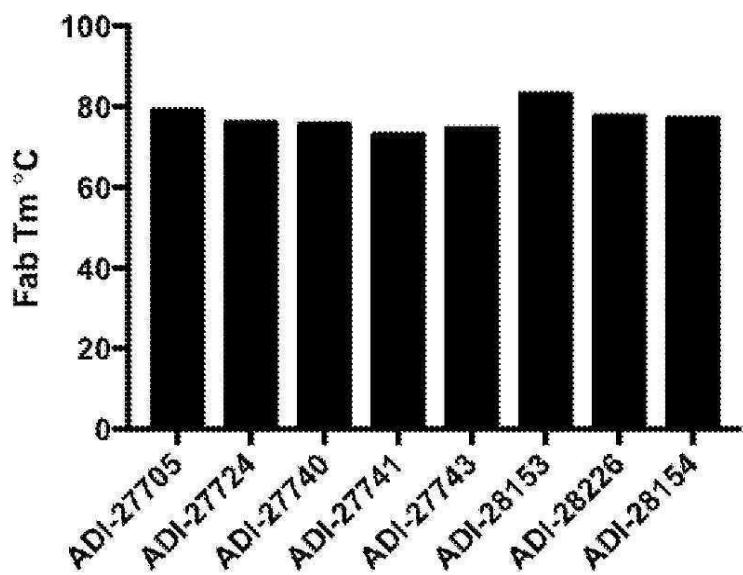
도면27



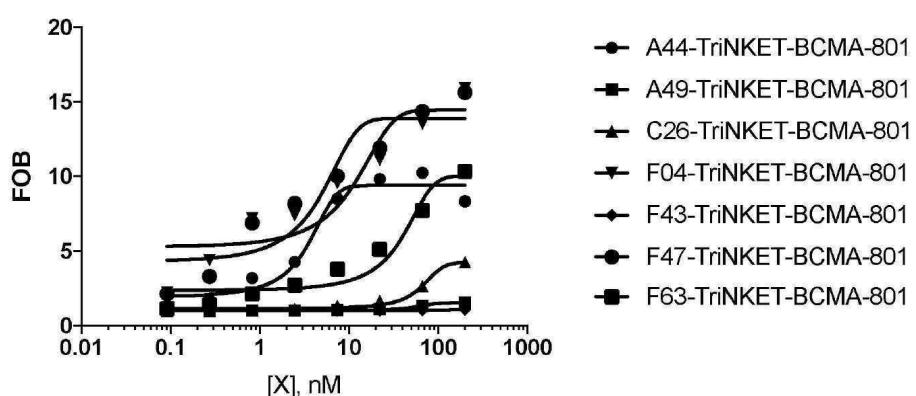
도면28



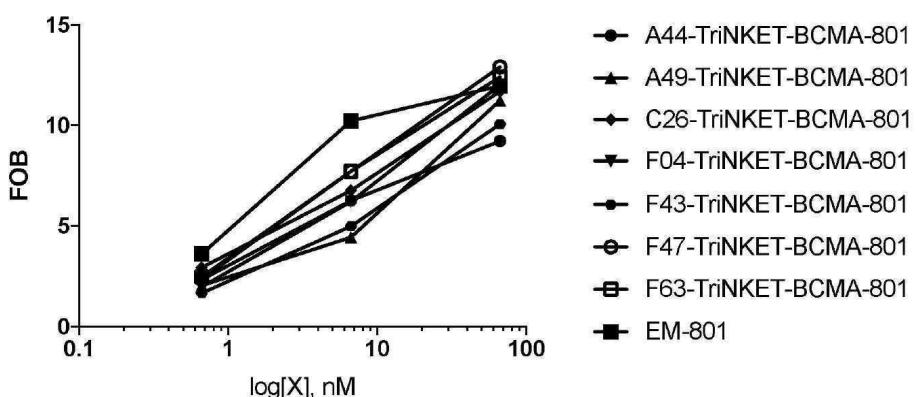
도면29



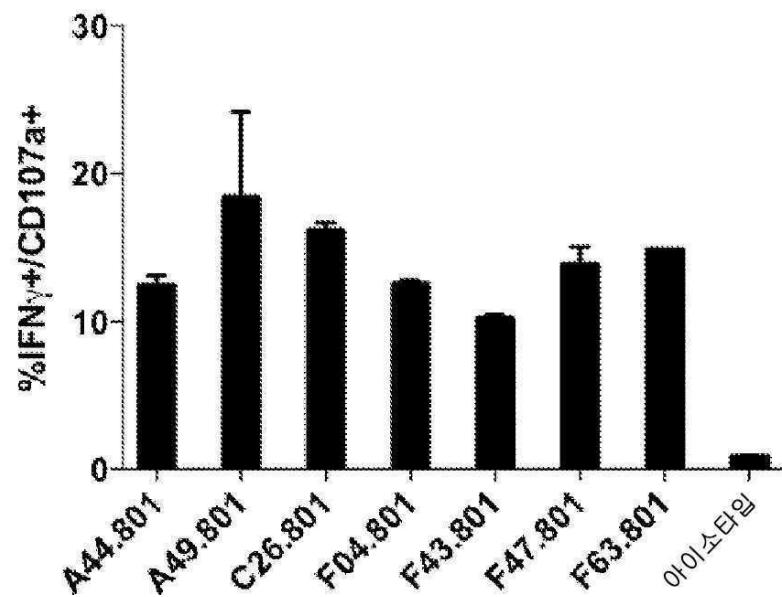
도면30



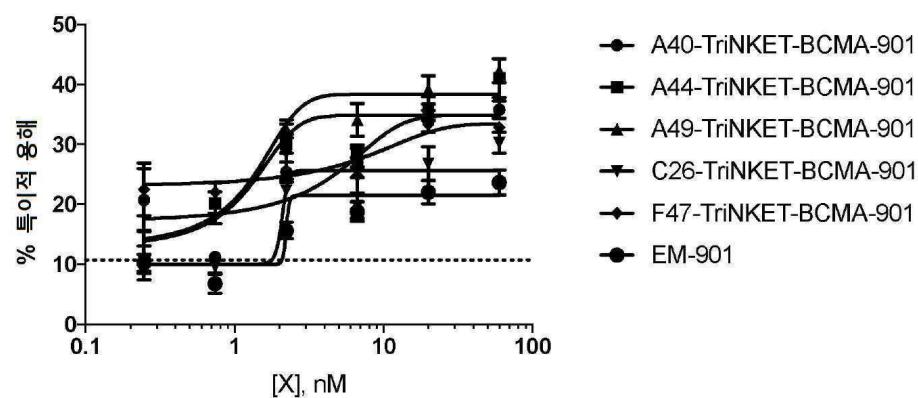
도면31



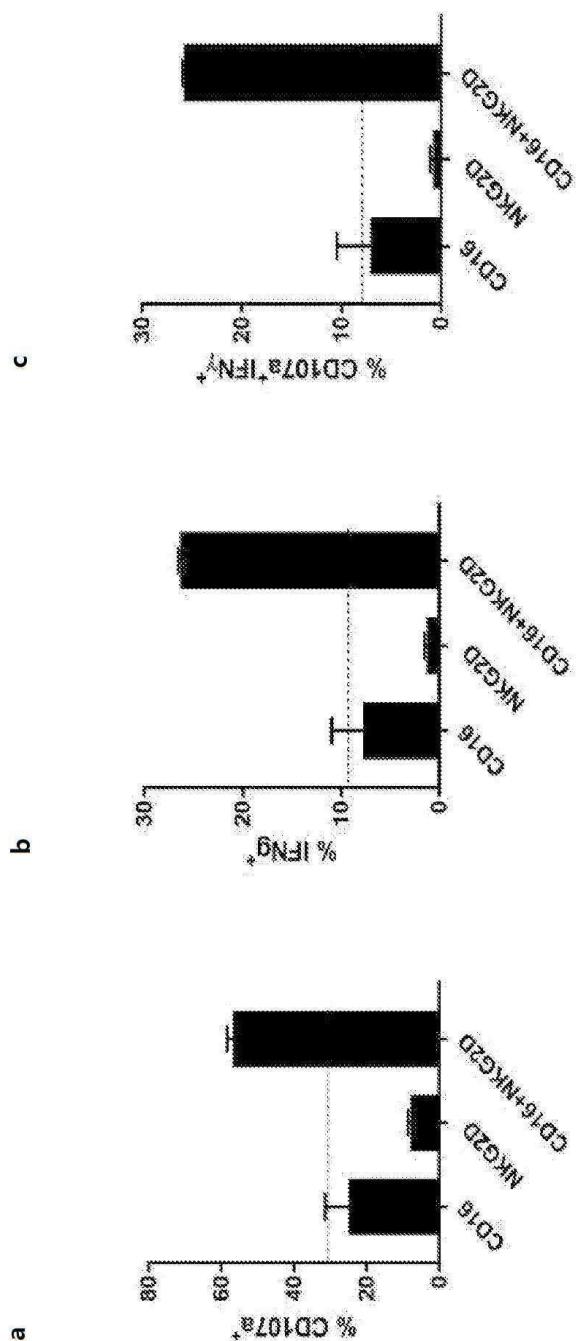
도면32



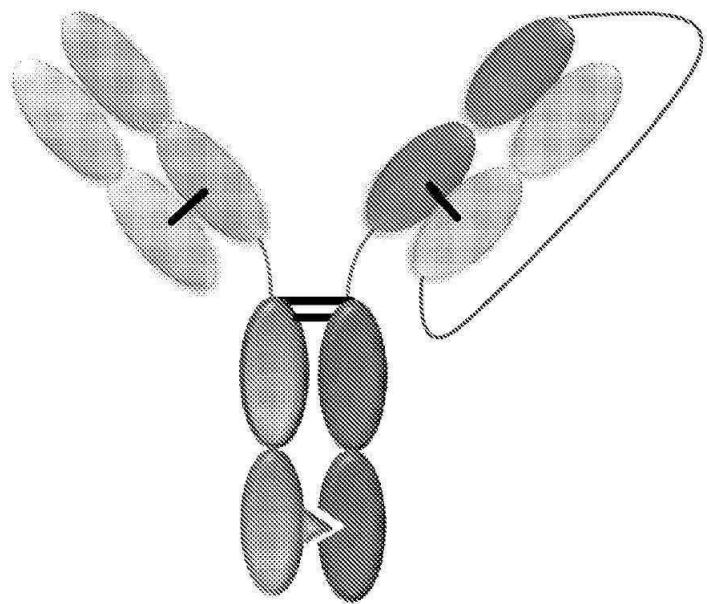
도면33



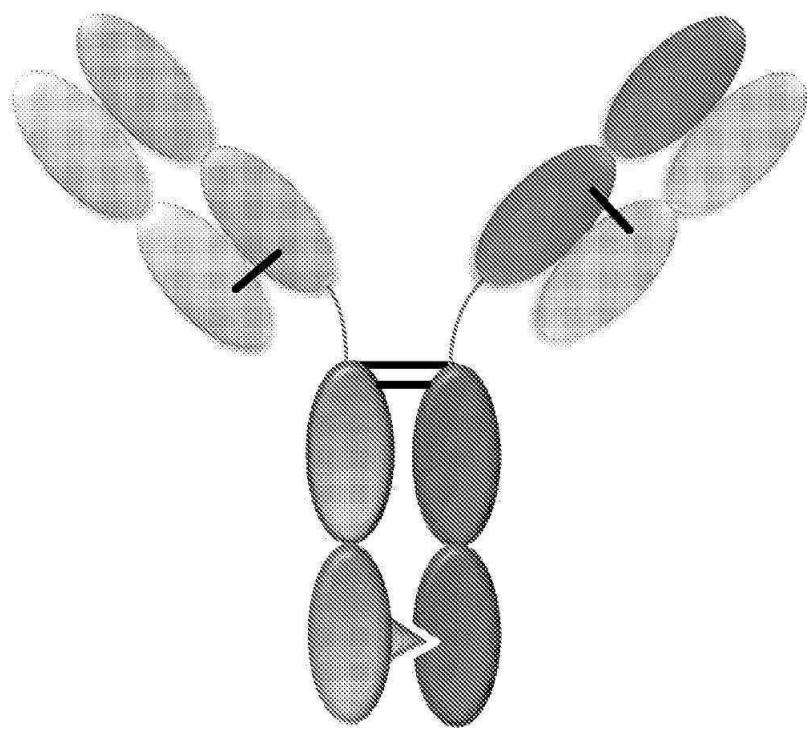
도면34



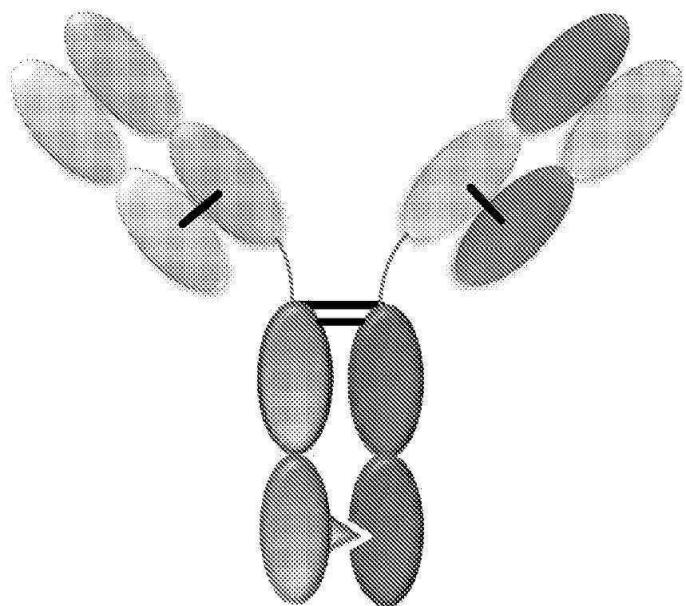
도면35



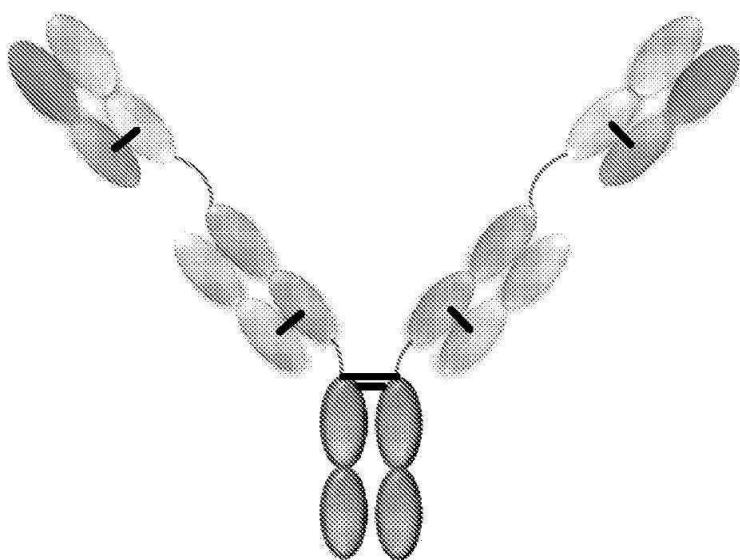
도면36



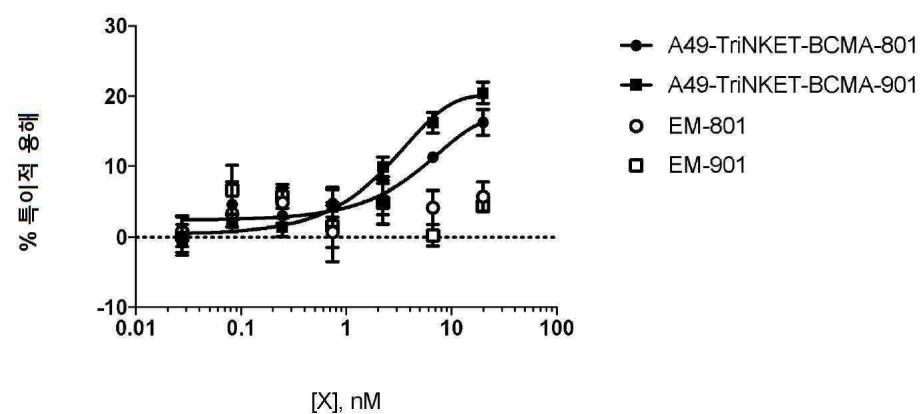
도면37



도면38



도면39



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ADIMAB, LLC.

<120> PROTEINS BINDING BCMA, NKG2D AND CD16

<130> DFY-003PC

<140><141><150> 62/457,780

<151> 2017-02-10

<160> 136

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 1

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp			

20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			

35	40	45	
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			

50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			

65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Ile			

85	90	95	
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			

<210> 3

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 3

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

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

20	25	30	
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr			

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 4

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 Ser 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 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105
<210> 5
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 5
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

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

<210> 6
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 6
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Tyr Thr			
85	90	95	
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105		

<210> 7

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 7

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

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

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

65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Tyr Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 9

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

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

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
<210> 11
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 11

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

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

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

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 12

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

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65															
														80	
Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ile	Pro	Tyr
							85							90	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
							100							105	

<210> 13

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 13

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu
1															
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr	
							20							25	
Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
							35							40	
Gly	Glu	Ile	Asp	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
							50							55	
															60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 15

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 15

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

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

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 17

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 18

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 18

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

<210> 19

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 19

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 20
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 20
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

100 105

<210> 21

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 21

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

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

<210> 22

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 22

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr			
85	90	95	
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105		

<210> 23

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 23

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

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

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

65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 24

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 25

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

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

<210> 26

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
<210> 27

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 27

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

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

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

<210> 28

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 28

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Ser Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 29

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 29

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 30

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Ser Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 31

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

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

<210> 32

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Phe Ile Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 33

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 34

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

<210> 35

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 35

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 36
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 36
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

100 105

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 37

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

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

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Leu Tyr Ser Tyr			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105		

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 39

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

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

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

65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Phe Ile Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 41

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 42

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

<210> 43

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 43

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Cys Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 44

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 45

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Asp Arg Gly Leu Gly Asp Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	

<210> 46

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

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

<210> 47

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Ser Tyr

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

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

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

Gly His Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ala Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

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

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

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

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

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

Asn Trp Asp Asp Ala Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr

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

Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

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 Ser 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 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro			
85		90	95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100		105	

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 49

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

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

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

115

<210> 50

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 50

Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 51

Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 52

Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 53

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 53

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

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

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

100	105	110
<210>	54	
<211>	112	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

1	5	10	15												
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
				20				25			30				
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser

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

Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 55

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

1 5 10 15

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 56

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 57

Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 58

Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 59

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 60

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 60

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 61

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 62

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 62

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 63

<211> 184

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 63

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
35 40 45Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
50 55 60Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
65 70 75 80
Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
85 90 95Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
100 105 110Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
115 120 125Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
130 135 140Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
145 150 155 160Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
165 170 175Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
180

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 64

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 65

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 65

Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 66

Ala Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 67

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 68

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

1 5 10 15

Gly

<210> 69

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 69

Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 70

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 71

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 72

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 73

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 74

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 74

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 75

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 75

Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 76

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 77

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 78

Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 79

Asp Tyr Ser Ile Asn

1 5

<210> 80

<211> 16

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 80

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg

1 5 10 15

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 81

Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 82

Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile His
1 5 10 15

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 83

Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 84

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 85

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 86

Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 87

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 87

Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn

1 5 10

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 88

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 89

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 90

Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 91

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 91

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 92

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 92

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 Ser 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 Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro

85 90 95

Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 93

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 93

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 94
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 94
 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 Asp Glu
 20 25 30
 Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu

65	70	75	80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro			
85		90	95
Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100		105	

<210> 95

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 95

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

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

115

<210> 96

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 96

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 97

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 98

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 98

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

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

Lys

<210> 99

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 99

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 100

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 101

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 101

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 102
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 102
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 103
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 103
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp		
100	105	110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 104		
<211> 107		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
<400> 104		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro		

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

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

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

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 105

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1	5	
---	---	--

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 106

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

Gly

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 107

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr

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

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 109

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 110

Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 111

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 112

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 113

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 114

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 114

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 115

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 116

Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 117

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 118

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

1 5 10 15

Gly

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 119

Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 120

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 121

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 122

Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 123

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg His Asp Gly Ala Thr Ala Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 124

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 125

Ser Ser Ser Tyr Phe Trp Gly

1 5

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 126

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 127

His Asp Gly Ala Thr Ala Gly Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 128

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 129

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 130

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 130

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val

1 5 10

<210> 131

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 131

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 132

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 133

Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr

1 5 10

<210> 134

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 134

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 135

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 136

Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr

1 5 10