



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0016501  
(43) 공개일자 2017년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 39/395* (2013.01)  
*C07K 16/2866* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7001521

(22) 출원일자(국제) 2015년06월18일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2017년01월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/036419

(87) 국제공개번호 WO 2015/200089  
국제공개일자 2015년12월30일

(30) 우선권주장  
62/015,710 2014년06월23일 미국(US)

(71) 출원인  
파이브 프라임 테라퓨틱스, 인크.  
미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 투  
코포레이트 드라이브

(72) 발명자  
햄블턴, 줄리  
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 투  
코포레이트 드라이브  
마스텔러, 엠마  
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 투  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)에 결합하는 항체를 이용하여 병태를 치료하는 방법

### (57) 요 약

콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)에 결합하는 항체를 이용하여 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

(52) CPC특허분류

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

*C07K 2317/24* (2013.01)

*C07K 2317/92* (2013.01)

*C07K 2317/94* (2013.01)

*Y10S 514/825* (2013.01)

(72) 발명자

**장하이, 제임스**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 투  
코포레이트 드라이브

**시코르스키, 로버트**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 투  
코포레이트 드라이브

---

**시양, 홍**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 투  
코포레이트 드라이브

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

류마티스 관절염을 앓는 인간 대상체에게 유효량의, 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체는 콜로니 자극 인자 1 (CSF1)의 CSF1R에의 결합을 차단하고, IL-34의 CSF1R에의 결합을 차단하며, 여기서 유효량은 2회 용량 후 적어도 4주 동안 대상체에서 CD16+ 단핵구의 개수를 적어도 50%만큼 감소시키는 데 충분한 것인, 류마티스 관절염을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 유효 용량이 0.2 mg/kg 내지 10 mg/kg, 또는 1 내지 10 mg/kg, 또는 1 내지 5 mg/kg인 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체가 2주 이상의 기간마다 1회인 투약 빈도로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 4

류마티스 관절염을 앓는 인간 대상체에게 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체는 콜로니 자극 인자 1 (CSF1)의 CSF1R에의 결합을 차단하고, IL-34의 CSF1R에의 결합을 차단하며, 여기서 항체는 0.2 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로, 및 2주 이상의 기간마다 1회인 투약 빈도로 투여되는 것인, 류마티스 관절염을 치료하는 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 빈도가 2주마다 1회 미만, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 월 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 또는 연간 4회인 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항체의 1회 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항체의 2회 용량을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 용량이 적어도 1주 간격을 두고 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 용량이 적어도 2주 간격을 두고 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 1 mg/kg 내지 10 mg/kg인 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 3 mg/kg 내지 10 mg/kg인 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1회 용량의 항체 투여 후, CD16+ 단핵구의 개수가 대상체에서 적어도 50%만큼 감소되는 것인 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, CD16- 단핵구의 개수가 감소되지 않거나, 또는 20% 미만만큼 감소되는 것인 방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, CD16+ 단핵구의 개수가 대상체에서 적어도 75%만큼 감소되는 것인 방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, CD16+ 단핵구의 개수가 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 또는 적어도 8주 동안 적어도 50%만큼 감소되는 것인 방법.

#### 청구항 16

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, CD16+ 단핵구가 CD16+ 말초 혈액 단핵구인 방법.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1회 용량의 항체 투여 후, 적어도 1종의 골 흡수의 마커의 수준이 감소되는 것인 방법.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 적어도 1종의 골 흡수의 마커의 수준이 적어도 20%만큼 감소되는 것인 방법.

#### 청구항 19

제17항에 있어서, 적어도 1종의 골 흡수의 마커의 수준이 적어도 50%만큼 감소되는 것인 방법.

#### 청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 골 흡수의 마커가 CTx 및 TRAP5b로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 적어도 1종의 골 흡수의 마커가 CTx인 방법.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가

a) 서열식별번호(SEQ ID NO): 39의 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 46의 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체;

b) 서열식별번호: 15의 서열을 가지는 중쇄 (HC) CDR1, 서열식별번호: 16의 서열을 가지는 HC CDR2, 및 서열식별번호: 17의 서열을 가지는 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 18의 서열을 가지는 경쇄 (LC) CDR1, 서열식별번호: 19의 서열을 가지는 LC CDR2, 및 서열식별번호: 20의 서열을 가지는 LC CDR3을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체; 및

c) 서열식별번호: 53의 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 60의 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 항체가 인간화 항체인 방법.

#### 청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 항체가 Fab, Fv, scFv, Fab', 및 (Fab')<sub>2</sub>로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 용량의 투여 후 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 1개월, 적어도 6주, 또는 적어도 2개월에 대상체로부터의 혈청 중에서 검출가능한 것인 방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 항체가 용량의 투여 후 적어도 4주, 적어도 1개월, 적어도 6주, 또는 적어도 2개월에 대상체로부터의 혈청 중에서 검출가능한 것인 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 용량이 3 mg/kg 내지 10 mg/kg인 방법.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 항체의 반감기가 2일 초과인 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 항체의 반감기가 4일 초과인 방법.

**청구항 30**

제28항에 있어서, 항체의 반감기가 15일 초과인 방법.

**청구항 31**

제28항에 있어서, 항체의 반감기가 28일 초과인 방법.

**청구항 32**

제28항에 있어서, 항체의 반감기가 42일 초과인 방법.

**청구항 33**

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 3 mg/kg 내지 10 mg/kg인 방법.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001] 본 출원은 2014년 6월 23일 출원된 미국 가출원 번호 62/015,710의 이익을 주장하고, 이 가출원은 그 전문이 모든 목적을 위해 본원에서 참조로 포함된다.

**기술분야**

[0003] 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)에 결합하는 항체를 이용하여 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

**배경기술**

[0004] 콜로니 자극 인자 1 수용체 (이는 본원에서 CSF1R로 지칭됨; 이는 또한 관련 기술분야에서 FMS, FIM2, C-FMS, M-CSF 수용체, 및 CD115로도 지칭됨)는 N-말단 세포외 도메인(ECD) 및 티로신 키나제 활성이 있는 C-말단 세포내 도메인을 포함하는 단일-통과 막횡단 수용체이다. CSF1 또는 인터류킨 34 리간드 (이는 본원에서 IL-34로 지칭됨; 문헌 [Lin et al., *Science* 320: 807-11 (2008)])의 CSF1R에의 리간드 결합이 수용체 이량체화, CSF1R 단백질 티로신 키나제 활성의 상향 조절, CSF1R 티로신 잔기의 인산화, 및 하류 신호전달 이벤트를 유도한다. CSF1 및 IL-34, 둘 모두 단핵구 생존, 증식, 및 대식 세포 뿐만 아니라, 다른 단핵구 세포 계통, 예컨대, 과골 세포, 수지상 세포, 및 미세아교세포로의 분화를 자극한다.

[0005] 많은 종양 세포들은 CSF1을 분비하는 것으로 밝혀졌고, 이는 CSF1R을 통해 단핵구/대식 세포를 활성화시킨다.

종양에서 CSF1의 수준이 종양 내의 종양-연관된 대식 세포 (TAM)의 수준과 상관 관계가 있는 것으로 밝혀졌다. TAM의 수준이 높을수록 더 불량한 환자 예후와 상관 관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 추가로, CSF1은 예를 들어, 마우스에서의 인간 유방암 이종이식편에서 종양 성장 및 전이로의 진행을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 예컨대, 문헌 [Paulus et al., *Cancer Res.* 66: 4349-56 (2006)]을 참조할 수 있다. 추가로, CSF1R은 골 전이에서 골용해성 골 파괴에서 중요한 역할을 한다. 예컨대, 문헌 [Ohno et al., *Mol. Cancer Ther.* 5: 2634-43 (2006)]을 참조할 수 있다.

[0006] CSF1 및 그의 수용체 또한 다양한 염증성 및 자가 면역 질환에 관여하는 것으로 밝혀졌다. 예컨대, 문헌 [Hamilton, *Nat. Rev.* 8: 533-44 (2008)]을 참조할 수 있다. 예를 들어, 류마티스 관절염에 걸린 관절로부터의 활막 내피 세포가 CSF1을 생산하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 상기 질환에서의 CSF1 및 그의 수용체의 역할을 시사하는 것이다. 마우스 관절염 모델에서 항체로 CSF1R 활성을 차단시키면, 골 및 연골 파괴의 감소 및 대식 세포 개수 감소를 비롯한, 양성적인 임상 효과를 얻게 된다. 예컨대, 문헌 [Kitaura et al., *J. Clin. Invest.* 115: 3418-3427 (2005)]을 참조할 수 있다.

[0007] 성숙한 분화된 골수성 계통 세포, 예컨대, 대식 세포, 미세아교세포성 세포, 및 파골 세포가 각종 질환, 예컨대, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 및 골 손실 질환의 병리상태의 원인이 된다. 분화된 골수성 계통 세포는 말초 혈액 단핵구 중간체로부터 유도된다. CSF1R 자극은 골수 전구체로부터의 단핵구 발생에, 단핵구 증식 및 생존에, 및 말초 혈액 단핵구의 분화된 골수성 계통 세포, 예컨대, 대식 세포, 미세아교세포성 세포, 및 파골 세포로의 분화에 기여한다. 따라서, CSF1R은 분화된 골수성 계통 세포의 증식, 생존, 활성화, 및 성숙에 기여하고, 병리학적 환경에서 CSF1R 자극은 질환 병상을 매개할 수 있는 분화된 골수성 계통 세포의 능력에 기여한다.

### 발명의 내용

[0008] 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염을 앓는 인간 대상체에게 유효량의, 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체는 콜로니 자극 인자 1 (CSF1)의 CSF1R에의 결합을 차단하고, IL-34의 CSF1R에의 결합을 차단하며, 여기서 유효량은 2회 용량 후 적어도 4주 동안 대상체에서 CD16+ 단핵구 개수를 적어도 50%만큼 감소시키는 데 충분한 것인, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유효 용량은 0.2 mg/kg 내지 10 mg/kg, 또는 1 내지 10 mg/kg, 또는 1 내지 5 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 항체는 2주 이상의 기간마다 1회인 투약 빈도로 투여된다.

[0009] 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 류마티스 관절염을 앓는 대상체에게 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체는 콜로니 자극 인자 1 (CSF1)의 CSF1R에의 결합을 차단하고, IL-34의 CSF1R에의 결합을 차단하며, 여기서 항체는 0.2 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로, 및 2주 이상의 기간마다 1회인 투약 빈도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투약 빈도는 2주마다 1회 미만, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 월 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 또는 연간 4회이다. 일부 실시양태에서, 용량은 1 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 용량은 3 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 항체의 1회 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 항체의 2회 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용량은 적어도 1주 간격을 두고, 또는 적어도 2주 간격을 두고 투여된다.

[0010] 일부 실시양태에서, 적어도 1회 용량의 항체 투여 후, CD16+ 단핵구의 개수는 대상체에서 적어도 50%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, CD16- 단핵구의 개수는 감소되지 않거나, 또는 20% 미만만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, CD16+ 단핵구의 개수는 대상체에서 적어도 75%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, CD16+ 단핵구의 개수는 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 또는 적어도 8주 동안 적어도 50%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, CD16+ 단핵구는 CD16+ 말초 혈액 단핵구이다.

[0011] 일부 실시양태에서, 적어도 1회 용량의 항체 투여 후, 적어도 1종의 골 흡수의 마커의 수준은 감소된다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 골 흡수의 마커의 수준은 적어도 20%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 골 흡수의 마커의 수준은 적어도 50%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 골 흡수의 마커는 CTx 및 TRAP5b로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 골 흡수의 마커는 CTx이다.

[0012] 일부 실시양태에서, 항체는 용량의 투여 후 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 1개월, 적어도 6주, 또는 적어도 2개월에 대상체로부터의 혈청 중에서 검출가능하다. 일부 실시양태에서, 항체는 용량의 투여 후

적어도 4주, 적어도 1개월, 적어도 6주, 또는 적어도 2개월에 대상체로부터의 혈청 중에서 검출가능하다. 일부 실시양태에서, 용량은 3 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 항체의 반감기는 2일 초파이다. 일부 실시양태에서, 항체의 반감기는 4일 초파이다. 일부 실시양태에서, 항체의 반감기는 15일 초파이다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 용량은 3 mg/kg 내지 10 mg/kg이다.

[0013] 본원에 기술된 방법의 실시양태 중 임의의 것에서, 항체 중쇄 및/또는 항체 경쇄는 하기 구조를 가질 수 있다.

[0014] 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호(SEQ ID NO): 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3은 (a) 서열식별번호: 15, 16, 및 17; (b) 서열식별번호: 21, 22, 및 23; 및 (c) 서열식별번호: 27, 28, 및 29로부터 선택되는 서열 세트를 포함한다. 일부 실시양태에서, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 (a) 서열식별번호: 18, 19, 및 20; (b) 서열식별번호: 24, 25, 및 26; 및 (c) 서열식별번호: 30, 31, 및 32로부터 선택되는 서열 세트를 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 중쇄는 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함하고, 여기서 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3은 (a) 서열식별번호: 15, 16, 및 17; (b) 서열식별번호: 21, 22, 및 23; 및 (c) 서열식별번호: 27, 28, 및 29로부터 선택되는 서열 세트를 포함하고; 경쇄는 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 포함하고, 여기서 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 (a) 서열식별번호: 18, 19, 및 20; (b) 서열식별번호: 24, 25, 및 26; 및 (c) 서열식별번호: 30, 31, 및 32로부터 선택되는 서열 세트를 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 (a) 서열식별번호: 9와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 10과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (b) 서열식별번호: 11과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 12와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (c) 서열식별번호: 13과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 14와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (d) 서열식별번호: 39와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 46과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (e) 서열식별번호: 40과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 46과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (f) 서열식별번호: 41과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 46과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (g) 서열식별번호: 39와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 47과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (h) 서열식별번호: 40과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 47과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (i) 서열식별번호: 41과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 47과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; 및 (j) 서열식별번호: 42와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 48과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (k) 서열식별번호: 42와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 49와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (l) 서열식별번호: 42와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 50과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (m) 서열식별번호: 43과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 48과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (n) 서열식별번호: 43과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 49와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (o) 서열식별번호: 43과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄,

및 서열식별번호: 50과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (p) 서열식별번호: 44와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 51과 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (q) 서열식별번호: 44와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 52와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (r) 서열식별번호: 45와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (s) 서열식별번호: 45와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 52와 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0018]

일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 (a) 서열식별번호: 15의 서열을 가지는 중쇄 (HC) CDR1, 서열식별번호: 16의 서열을 가지는 HC CDR2, 및 서열식별번호: 17의 서열을 가지는 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 18의 서열을 가지는 경쇄 (LC) CDR1, 서열식별번호: 19의 서열을 가지는 LC CDR2, 및 서열식별번호: 20의 서열을 가지는 LC CDR3을 포함하는 경쇄; (b) 서열식별번호: 21의 서열을 가지는 중쇄 (HC) CDR1, 서열식별번호: 22의 서열을 가지는 HC CDR2, 및 서열식별번호: 23의 서열을 가지는 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 24의 서열을 가지는 경쇄 (LC) CDR1, 서열식별번호: 25의 서열을 가지는 LC CDR2, 및 서열식별번호: 26의 서열을 가지는 LC CDR3을 포함하는 경쇄; 또는 (c) 서열식별번호: 27의 서열을 가지는 중쇄 (HC) CDR1, 서열식별번호: 28의 서열을 가지는 HC CDR2, 및 서열식별번호: 29의 서열을 가지는 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열식별번호: 30의 서열을 가지는 경쇄 (LC) CDR1, 서열식별번호: 31의 서열을 가지는 LC CDR2, 및 서열식별번호: 32의 서열을 가지는 LC CDR3을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0019]

일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 (a) 서열식별번호: 53의 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 60의 서열을 포함하는 경쇄; (b) 서열식별번호: 53의 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 61의 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (c) 서열식별번호: 58의 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 65의 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 (a) 서열식별번호: 53의 서열로 이루어진 중쇄 및 서열식별번호: 60의 서열로 이루어진 경쇄; (b) 서열식별번호: 53의 서열로 이루어진 중쇄 및 서열식별번호: 61의 서열로 이루어진 경쇄; 또는 (c) 서열식별번호: 58의 서열로 이루어진 중쇄 및 서열식별번호: 65의 서열로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0020]

일부 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab, Fv, scFv, Fab', 및  $(Fab')_2$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항체는 키메라 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgG이다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgG4이다. 일부 실시양태에서, 항체는 적어도 1개의 IgG4 중쇄 불변 영역에 S241P 돌연변이를 포함하는 IgG4이다.

[0021]

일부 실시양태에서, 항체는 인간 CSF1R에 결합하고/거나, 시노몰구스 CSF1R에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 CSF1R에의 리간드 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, 항체는 CSF1 및/또는 IL-34의 CSF1R에의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, 항체는 CSF1 및 IL-34, 둘 모두의 CSF1R에의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, 항체는 리간드-유도성 CSF1R 인산화를 억제시킨다. 일부 실시양태에서, 항체는 CSF1- 및/또는 IL-34-유도성 CSF1R 인산화를 억제시킨다. 일부 실시양태에서, 항체는 1 nM 미만의 친화도 ( $K_D$ )로 인간 CSF1R에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 CSF1 또는 IL-34의 존재하에서 단핵구 증식 및/또는 생존 반응을 억제시킨다.

[0022]

일부 실시양태에서, CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0023]

일부 실시양태에서, 인간 또는 동물 치료 방법에서 사용하기 위한 CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인간 또는 동물에서 류마티스 관절염을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 CSF1R에 결합하는 항체 및 CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 조성물을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0024]

도 1a-c는 실시예 1에서 논의된 바와 같은, 인간화 항체 huAb1 내지 huAb16 각각에 대한 인간화 중쇄 가변 영역의 정렬을 보여주는 것이다. 박스로 표시된 잔기는 상응하는 마우스 잔기로 다시 변화된 인간 수용체 서열 중의 아미노산이다.

도 2a-c는 실시예 1에서 논의된 바와 같은, 인간화 항체 huAb1 내지 huAb16 각각에 대한 인간화 경쇄 가변 영역

의 정렬을 보여주는 것이다. 박스로 표시된 아미노산은 상응하는 마우스 잔기로 다시 변화된 인간 수용체 서열 중의 잔기이다.

도 3A-B는 실시예 2에서 논의된 바와 같은, 명시된 용량의 단일 투여 이후의, 인간에서의 혈청 huAb1 ("FPA008")의 클리어런스를 보여주는 것이다.

도 4는 실시예 2에서 논의된 바와 같은, 명시된 용량의 단일 투여 이후의, 시노몰구스 원숭이 및 인간에서의 혈청 huAb1 ("FPA008")의 클리어런스를 보여주는 것이다.

도 5A-B는 실시예 3에서 논의된 바와 같은, 명시된 용량의 단일 투여 이후의, (A) 추정상 위약을 받은, CSF1이 낮은 대상체, 및 (B) 추정상 huAb1을 받은, CSF1이 높은 대상체에서의 혈청 CTx 수준을 보여주는 것이다.

도 6A-B는 실시예 3에서 논의된 바와 같은, 명시된 용량의 단일 투여 이후의, (A) 추정상 위약을 받은, CSF1이 낮은 대상체, 및 (B) 추정상 huAb1을 받은, CSF1이 높은 대상체에서의 혈청 TRAP5b 수준을 보여주는 것이다.

도 7은 실시예 4에서 논의된 바와 같은, 명시된 용량의 단일 투여 이후의, (위약 및 huAb1, 둘 모두를 포함하는) 각 투약 코호트 중의 대상체에서의 비고전적(nonclassical) CD16+ 단핵구의 억제를 보여주는 것이다.

도 8은 실시예 4에서 논의된 바와 같은, 명시된 용량의 단일 투여 이후의, (위약 및 huAb1, 둘 모두를 포함하는) 각 투약 코호트 중의 대상체에서의 고전적 CD16- 단핵구를 보여주는 것이다.

도 9A-B는 추정상 huAb1을 받은 대상체에서의 (A) 혈청 CSF1 수준 및 (B) 혈청 IL34 수준을 보여주는 것이다.

도 10은 2주 간격을 두고 수행된 2회 용량 투여 이후의, 건강한 지원자 (삼각형 표시) 및 RA 환자 (오픈형 동그라미 표시)에서의 시간 경과에 따른 huAb1의 혈청 농도를 보여주는 것이다.

도 11은 huAb1 ("FPA008")의 2회 용량 이후의, 건강한 지원자에서의 비고전적 CD16+ 단핵구의 감소를 보여주는 것이다.

도 12는 huAb1의 2회 용량 이후의, RA 환자에서의 비고전적 CD16+ 단핵구의 감소를 보여주는 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체를 투여하는 단계를 포함하는 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 본원에서 논의되는 바, CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체는 류마티스 관절염을 치료하는 데 효과적이다. 본 발명자들은 상기 항체를 인간에게 투여한 결과, 시노몰구스 원숭이에서는 CD16+ 말초 혈액 단핵구의 개수가 감소하였지만, CD16- 말초 혈액 단핵구 개수에서는 어떤 영향도 없었다는 것을 발견하였다. CD16+ 말초 혈액 단핵구는 고도로 염증성인 단핵구이다. 예컨대, 문현 [Ziegler-Heitbrock, *J. Leukocyte Biol.*, 2007, 81: 584-592]를 참조할 수 있다. 상기 항체를 시노몰구스 원숭이에게 투여하는 것이 CD16+ 단핵구의 개수를 감소시켰다는 것은 이미 밝혀져 있기는 하지만, 인간에서 관찰되는 효과는 시노몰구스 원숭이에서의 효과와 비교하였을 때, 실질적으로 예상외로 연장된다. 사실상, 단지 1 mg/kg의 단일 투약시, CD16+ 단핵구 개수는 적어도 1주 동안 실질적으로 억제되었다. 3 mg/kg의 용량에서, CD16+ 단핵구 개수는 적어도 4주 동안 실질적으로 억제된 한편, 10 mg/kg의 단일 투약은 적어도 8주 동안 CD16+ 단핵구 개수를 억제시켰다. 추가로, 상기 항체를 인간에 투여하였을 때, 혈청 CTx 수준 또한 감소하였고, 혈청 TRAP5b 수준이 감소하는 추세를 보였는데, 이 둘 모두는 골 흡수의 마커이다. 종합해 볼 때, 상기 결과는 CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체가 빈번하지 않은 투약을 이용함으로써 류마티스 관절염을 치료하는 데 있어 효과적인 치료법이 될 것이라는 것을 제안하다.

[0026]

본원에 사용된 색션의 표제는 오직 구성상의 목적을 위한 것으로, 기술된 대상을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 특히 출원 및 공개 문헌을 비롯한, 본원에서 인용된 모든 참고 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0027]

### 정의

[0028]

달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용된 과학적/기술적 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자들에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가져야 한다. 추가로, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함하여야 하고, 복수 용어는 단수를 포함하여야 한다.

[0029]

재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 조직 배양 및 형질전환 (예컨대, 전기천공법, 리포펙션), 효소 반응 및 정제 기법과 관련된 예시적인 기술은 관련 기술분야에 알려져 있다. 상기와 같은 다수의 기술 및 방법은 특히, 예컨대, 문현 [Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed., Cold Spring Harbor

Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)])에 기술되어 있다. 추가로, 화학적 합성, 화학적 분석, 제약 제조, 제제화 및 전달 및 환자의 치료를 위한 예시적인 방법 또한 관련 기술분야에 알려져 있다.

[0030] 본 출원에서, 달리 언급되지 않는 한, "또는"의 사용은 "및/또는"을 의미한다. 다중 종속항의 문맥에서, "또는"의 사용은 오직 대안적으로만 1 초과의 앞선 독립항 또는 종속항을 다시 참조하는 것이다. 또한, 예컨대, "요소" 또는 "성분"과 같은 용어는 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 하나의 단위를 포함하는 요소와 성분, 및 1 초과의 하위단위를 포함하는 요소 및 성분, 둘 모두를 포함한다.

[0031] 본 개시내용에 따라 사용되는 바, 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어들은 하기 의미를 가지는 것으로 이해되어야 한다:

[0032] "**핵산 분자**" 및 "**폴리뉴클레오티드**"라는 용어는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 이는 뉴클레오티드의 중합체를 지칭한다. 이러한 뉴클레오티드의 중합체는 천연 및/또는 비-천연 뉴클레오티드를 함유할 수 있고, DNA, RNA, 및 PNA를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. "**핵산 서열**"은 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 선형의 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0033] "**폴리펩티드**" 및 "**단백질**"이라는 용어는 상호교환적으로 사용되며, 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하고, 최소 길이에 관한 제한은 없다. 상기 아미노산 잔기의 중합체는 천연 또는 아미노산 잔기를 함유할 수 있고, 펩티드, 올리고펩티드, 아미노산 잔기의 이량체, 삼량체 및 다량체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 전장의 단백질 및 그의 단편, 둘 모두 상기 정의에 포함된다. 상기 용어는 또한 폴리펩티드의 발현 후 변형, 예를 들어, 글리코실화, 시알릴화, 아세틸화, 인산화 등을 포함한다. 추가로, 본 발명의 목적을 위해, "**폴리펩티드**"는, 단백질이 원하는 활성을 유지하는 한, 천연 서열에 대한 변형, 예컨대, 결실, 부가, 치환 (일반적으로 자연상 보존적 치환)을 포함하는 단백질을 지칭한다. 이러한 변형은 부위 지정 돌연변이유발법을 통한 것처럼 의도적으로 이루어질 수 있거나, 또는 예컨대, 단백질을 생산하는 숙주의 돌연변이를 통해, 또는 PCR 증폭에 기인하는 오류를 통해 우연히 이루어질 수도 있다.

[0034] "**CSF1R**"이라는 용어는 본원에서 N-말단 리더 서열을 포함하거나, 또는 포함하지 않는, N-말단 ECD, 막횡단 도메인, 및 세포내 티로신 키나제 도메인을 포함하는 전장의 CSF1R를 지칭한다. 일부 실시양태에서, CSF1R은 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 가지는 인간 CSF1R이다.

[0035] 본원에서 사용되는 바, "**CSF1R 세포외 도메인**" ("**CSF1R ECD**")이라는 용어는 세포내 및 막횡단 도메인이 없는 CSF1R 폴리펩티드를 지칭한다. CSF1R ECD는 CSF1R 및/또는 IL-34에 결합할 수 있는, 전장의 CSF1R ECD 및 CSF1R ECD 단편을 포함한다. 인간 전장의 CSF1R ECD는 본원에서 서열식별번호: 2의 아미노산 1 내지 512 (즉, 리더 서열 포함) 또는 아미노산 20 내지 512 (즉, 리더 서열 포함하지 않음)를 포함하는 것으로 정의된다. 일부 실시양태에서, 인간 CSF1R ECD 단편은 서열식별번호: 2의 아미노산 20 내지 506을 포함한다 (서열식별번호: 5 참조). 일부 실시양태에서, 인간 CSF1R 단편은 아미노산 507, 508, 509, 510, 또는 511에서 종료된다. 일부 실시양태에서, 시노 CSF1R ECD는 서열식별번호: 7의 상기 서열 (리더 서열 포함), 또는 서열식별번호: 7의 아미노산 20 내지 506 (리더 서열 포함하지 않음)을 포함한다.

[0036] 항-CSF1R 항체와 관련하여, 용어 "**활성인**" 또는 "**활성**" 또는 "**기능**," 및 그의 문법상 변형은 상기 활성 중 적어도 하나를 억제시킬 수 있거나 (차단 또는 길항제 항체) 또는 모방할 수 있는 (효능제 항체) 능력을 지칭하는 것으로 사용된다. "**기능성**"인 것으로 지칭되는 항체 및 항체 단편은 상기 특성을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0037] "**면역학적**" 활성이란, 천연 또는 자연적으로 발생된 CSF1R 폴리펩티드가 소지한, 항원성 에피토프에 대한 항체 생산을 유도할 수 있는 능력만을 지칭한다.

[0038] 본원에서 사용되는 바, "**항체**"라는 용어는 중쇄의 적어도 상보성 결정 영역 (CDR) 1, CDR2, 및 CDR3, 및 경쇄의 적어도 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 분자로서, 여기서 분자는 항원에 결합할 수 있는 것인 분자를 의미한다. 항체라는 용어는 항원에 결합할 수 있는 단편, 예컨대, Fv, 단일 쇄 Fv (scFv), Fab, Fab', 및 (Fab')<sub>2</sub>를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 항체라는 용어는 또한 키메라 항체, 인간화 항체, 및 다양한 종, 예컨대, 마우스, 인간, 시노몰구스 원숭이 등의 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 적어도 하나의 중쇄, 및 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 적어도 하나의 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 각 중쇄가 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 것인 2개의 중쇄, 및 각 경쇄가 경쇄 가변 영역 및 경

쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 것인 2개의 경쇄를 포함한다. 본원에서 사용되는 바, 단일 쇄 Fv (scFv), 또는 예를 들어, 6개의 CDR 모두 (중쇄 CDR 3개 및 경쇄 CDR 3개)를 포함하는 단일 폴리펩티드 쇄를 포함하는 임의의 다른 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것으로 간주된다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 중쇄는 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 항체 영역이고, 경쇄는 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 항체 영역이다.

[0040] 본원에서 사용되는 바, "중쇄 가변 영역"이라는 용어는 중쇄 CDR1, 프레임워크 (FR)2, CDR2, FR3, 및 CDR3을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 또한 FR1의 적어도 일부 및/또는 FR4의 적어도 일부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR1은 카바트(Kabat) 잔기 26 내지 35에 상응하고; 중쇄 CDR2는 카바트 잔기 50 내지 65에 상응하고; 중쇄 CDR3은 카바트 잔기 95 내지 102에 상응한다. 예컨대, 문헌 [Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.)]; 및 도 1을 참조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR1은 카바트 잔기 31 내지 35에 상응하고; 중쇄 CDR2는 카바트 잔기 50 내지 65에 상응하고; 중쇄 CDR3은 카바트 잔기 95 내지 102에 상응한다. 상기 문헌을 참조할 수 있다.

[0041] 본원에서 사용되는 바, "중쇄 불변 영역"이라는 용어는 적어도 3개의 중쇄 불변 도메인, C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2, 및 C<sub>H</sub>3을 포함하는 영역을 지칭한다. 비제한된 예시적인 중쇄 불변 영역은  $\gamma$ ,  $\delta$ , 및  $\alpha$ 를 포함한다. 비제한된 예시적인 중쇄 불변 영역은  $\epsilon$  및  $\mu$  또한 포함한다. 각각의 중쇄 불변 영역이 항체 이소형에 상응한다. 예를 들어,  $\gamma$  불변 영역을 포함하는 항체는 IgG 항체이고,  $\delta$  불변 영역을 포함하는 항체는 IgD 항체이고,  $\alpha$  불변 영역을 포함하는 항체는 IgA 항체이다. 추가로,  $\mu$  불변 영역을 포함하는 항체는 IgM 항체이고,  $\epsilon$  불변 영역을 포함하는 항체는 IgE 항체이다. 특정 이소형은 서브부류로 추가로 세분될 수 있다. 예를 들어, IgG 항체로는 IgG1 ( $\gamma_1$  불변 영역을 포함), IgG2 ( $\gamma_2$  불변 영역을 포함), IgG3 ( $\gamma_3$  불변 영역을 포함), 및 IgG4 ( $\gamma_4$  불변 영역을 포함) 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않고; IgA 항체는 IgA1 ( $\alpha_1$  불변 영역을 포함) 및 IgA2 ( $\alpha_2$  불변 영역을 포함) 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않고; IgM 항체는 IgM1 및 IgM2를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0042] 일부 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 항체에 원하는 특징을 부여하는 하나 이상의 돌연변이 (또는 치환), 부가, 또는 결실을 포함한다. 비제한된 예시적인 돌연변이로는 IgG4 모티프 CPSCP를, IgG1 중의 상응하는 모티프와 유사한 CPPCP로 변경시키는 (불변 도메인 C<sub>H</sub>1과 C<sub>H</sub>2 사이의) IgG4 헌지 영역 중의 S241P 돌연변이가 있다. 일부 실시양태에서, 상기 돌연변이는 IgG4 항체의 안정성을 증가시킨다. 예컨대, 문헌 [Angal et al., *Mol. Immunol.* 30: 105-108 (1993)]; [Bloom et al., *Prot. Sci.* 6: 407-415 (1997)]; [Schuurman et al., *Mol. Immunol.* 38: 1-8 (2001)]을 참조할 수 있다.

[0043] 본원에서 사용되는 바, "중쇄"라는 용어는 리더 서열을 포함하거나, 또는 포함하지 않는, 적어도 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 중쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "전장의 중쇄"라는 용어는 리더 서열을 포함하거나, 또는 포함하지 않는, 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 의미한다.

[0044] 본원에서 사용되는 바, "경쇄 가변 영역"이라는 용어는 경쇄 CDR1, 프레임워크 (FR) 2, CDR2, FR3, 및 CDR3을 포함하는 영역을 영역을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 또한 FR1 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄 CDR1은 카바트 잔기 24 내지 34에 상응하고; 경쇄 CDR2는 카바트 잔기 50 내지 56에 상응하고; 경쇄 CDR3은 카바트 잔기 89 내지 97에 상응한다. 예컨대, 문헌 [Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.)]; 및 도 1을 참조할 수 있다.

[0045] 본원에서 사용되는 바, "경쇄 불변 영역"이라는 용어는 경쇄 불변 도메인, C<sub>L</sub>을 포함하는 영역을 지칭한다. 비제한된 예시적인 경쇄 불변 영역은  $\lambda$  및  $\kappa$ 를 포함한다.

[0046] 본원에서 사용되는 바, "경쇄"라는 용어는 리더 서열을 포함하거나, 또는 포함하지 않는, 적어도 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 경쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "전장의 경쇄"라는 용어는 리더 서열을 포함하거나, 또는 포함하지 않는, 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 의미한다.

[0047] 본원에서 사용되는 바, "키메라 항체"라는 용어는 제1 종 (예컨대, 마우스, 래트, 시노몰구스 원숭이 등)으로부터의 적어도 하나의 가변 영역, 및 제2 종 (예컨대, 인간, 시노몰구스 원숭이 등)으로부터의 적어도 하나의 불변 영역을 포함하는 항체를 의미한다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 마우스 가변 영역 및 적어도 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 시노몰구스 가변

영역 및 적어도 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 래트 가변 영역 및 적어도 하나의 마우스 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체의 가변 영역 모두 제1 종으로부터의 것이고, 키메라 항체의 불변 영역 모두 제2 종으로부터의 것이다.

[0048] 본원에서 사용되는 바, "인간화 항체"란, 비-인간 가변 영역의 프레임워크 영역 중의 적어도 1개의 아미노산이 인간 가변 영역으로부터의 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 의미한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 적어도 1개의 인간 불변 영역 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 Fab, scFv, (Fab')<sub>2</sub> 등이다.

[0049] 본원에서 사용되는 바, "CDR-이식 항체"란, 제1 (비-인간) 종의 상보성 결정 영역 (CDR)이 제2 (인간) 종의 프레임워크 영역 (FR) 상에 이식된 것인 인간화 항체를 의미한다.

[0050] 본원에서 사용되는 바, "인간 항체"란, 인간에서 생산된 항체, 예컨대, 제노마우스(XenoMouse)®과 같은, 인간 면역글로불린 유전자를 포함하는 비-인간 동물에서 생산된 항체, 및 시험관내 방법, 예컨대, 항체 레퍼토리가 인간 면역글로불린 서열에 기초하는 것인 과자 디스플레이를 이용하여 선택된 항체를 지칭한다.

[0051] "리더 서열"이라는 용어는 포유동물 세포로부터의 폴리펩티드의 분비를 촉진시키는, 폴리펩티드의 N 말단에 위치하는 아미노산 잔기의 서열을 지칭한다. 리더 서열은 포유동물 세포로부터의 폴리펩티드의 유출시에 절단될 수 있고, 이로써, 성숙한 단백질이 형성된다. 리더 서열은 천연 또는 합성일 수 있고, 그가 부착되는 단백질에 이종성이거나, 동종성일 수 있다. 예시적인 리더 서열로는 항체 리더 서열, 예컨대, 예를 들어, 각각 인간 경쇄 및 중쇄 리더 서열에 상응하는 것인, 서열식별번호: 3 및 4의 아미노산 서열을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 비제한된 예시적인 리더 서열로는 또한 이종성 단백질로부터의 리더 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체에는 리더 서열이 없다. 일부 실시양태에서, 항체는 천연 항체 리더 서열 및 이종성 리더 서열로부터 선택될 수 있는 적어도 1개의 리더 서열을 포함한다.

[0052] "벡터"라는 용어는 숙주 세포에서 전파될 수 있는 클로닝된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들을 함유하도록 조작될 수 있는 폴리뉴클레오티드를 기술하는 것으로 사용된다. 벡터는 하기 요소들 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 복제 기점, 관심 폴리펩티드의 발현을 조절하는 하나 이상의 조절 서열 (예컨대, 예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서), 및/또는 하나 이상의 선별가능한 마커 유전자 (예컨대, 예를 들어, 항생제 내성 유전자 및 비색 검정법에 사용될 수 있는 유전자, 예컨대, β-갈락토시다제). "발현 벡터"라는 용어는 숙주 세포에서 관심 폴리펩티드를 발현시키는 데 사용되는 벡터를 지칭한다.

[0053] "숙주 세포"란, 벡터 또는 단리된 폴리뉴클레오티드의 수용자일 수 있거나, 또는 수용자가 된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 원핵 세포 또는 진핵 세포일 수 있다. 예시적인 진핵 세포로는 포유동물 세포, 예컨대, 영장류 또는 비-영장류 동물 세포; 진균 세포, 예컨대, 효모; 식물 세포; 및 곤충 세포를 포함한다. 비제한된 예시적인 포유동물 세포로는 NSO 세포, PER.C6® 세포 (크로셀(Crucell)), 및 293 및 CHO 세포, 및 그의 유도체, 예컨대, 각각 293-6E 및 DG44 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0054] 본원에서 사용되는 바, "단리된"이라는 용어는 분자가 전형적으로는 자연상에서는 그와 함께 발견되는 성분들 중 적어도 일부로부터 분리되었다는 것을 의미한다. 예를 들어, 폴리펩티드가 그의 생산이 이루어진 세포의 성분들 중 적어도 일부로부터 분리되었을 때, "단리된" 것으로 지칭된다. 폴리펩티드가 발현 후 세포에 의해 분비되는 경우, 그를 생산한 세포로부터 폴리펩티드를 함유하는 상청액을 물리적으로 분리시키는 것이 폴리펩티드를 "단리시키는 것"으로 간주된다. 유사하게, 폴리뉴클레오티드가 전형적으로 자연상에서는 그가 발견되는 더 큰 폴리뉴클레오티드 (예컨대, 예를 들어, DNA 폴리뉴클레오티드인 경우, 게놈 DNA 또는 미토콘드리아 DNA)의 일부가 아닐 때, 또는 예컨대, RNA 폴리뉴클레오티드인 경우, 그의 생산이 이루어진 세포의 성분들 중 적어도 일부로부터 분리되었을 때, "단리된" 것으로 지칭된다. 따라서, 숙주 세포 내부의 벡터 중에 함유되어 있는 DNA 폴리뉴클레오티드는 상기 폴리뉴클레오티드가 자연상 상기 벡터에서 발견되지 않는 한, "단리된" 것으로 지칭될 수 있다.

[0055] "대상체" 및 "환자"라는 용어는 본원에서 인간을 지칭하는 것으로 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 설치류, 유인원, 고양이, 개, 말, 소, 돼지, 양, 염소, 포유동물 실험용 동물, 포유동물 농장 동물, 포유동물 스포츠용 동물, 및 포유동물 애완 동물을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다른 포유동물을 치료하는 방법 또한 제공한다.

[0056] 본원에서 사용되는 바, "류마티스 관절염" 또는 "RA"는 2000년 개정된 미국 류마티스 협회(American Rheumatoid Association)의 RA 분류 기준, 또는 임의의 유사 기준에 따라 진단될 수 있는 인정된 질환 상태를 지칭한다.

일부 실시양태에서, "류마티스 관절염"이라는 용어는 주로 관절의 내벽 (활막)의 염증을 특징으로 하는 만성 자가 면역 질환을 지칭하는 것으로, 이는 관절 손상을 일으켜 만성 통증, 기능 상실 및 장애를 유발할 수 있다. RA는 피부, 폐 및 눈을 비롯한, 신체 여러 기관에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 전신 질환으로 지칭된다.

[0057] "류마티스 관절염"이라는 용어는 하기 정의되는 바와 같이, 활동성 및 조기 RA 뿐만 아니라, 초기 RA도 포함한다. RA의 생리학적 징후로는 비록 RA에서 불변인 것은 아니지만, 특징적인 대칭성 관절 종창을 포함한다. 손의 근위 지절간 (PIP) 관절 뿐만 아니라, 중수지절 (MCP), 손목, 팔꿈치, 무릎, 발목 및 중족지절 (MTP) 관절의 방추상 종창이 일반적으로 이환되고, 종창이 쉽게 검출된다. 수동적 운동시의 통증이 관절 염증에 대해 가장 고감도인 검사이고, 염증 및 구조적 기형이 종종 이환된 관절의 운동 범위를 제한한다. 전형적인 시각적 변화는 MCP 관절에서 손각락의 척골 편향, MCP 및 PIP 관절의 과신전 또는 과굴곡, 팔꿈치의 굴곡 구축 및 손목 뼈와 발가락의 아탈구를 포함한다. RA를 앓는 대상체는 질환-변형 항-류마티스 약물 (DMARD), 및/또는 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)에 대해 내성을 떨 수 있다. 비제한된 예시적인 "DMARD"로는 히드록시클로로퀸, 술파살라진, 메토트렉세이트 (MTX), 레플루노미드, 에타너셉트, 인플릭시맙 (+ 경구 및 피하 MTX), 아자티오프린, D-페니실라민, 금 염 (경구), 금 염 (근육내), 미노시클린, 시클로스포린 A 및 국부 시클로스포린을 비롯한, 시클로스포린, 포도상구균성 단백질 A (Goodyear and Silverman, *J. Exp. Med.*, 197(9):1125-1139 (2003)) (그의 염 및 유도체 포함)를 포함한다. 본 발명에 따른 요법을 위한 추가 후보로는 독성 또는 불충분한 효능 때문에, TNF 억제제, 예컨대, 에타너셉트, 인플릭시맙 및/또는 아달리무맙을 이용한 이전 또는 현행 치료법에 대하여 불충분한 반응을 경험한 대상체를 포함한다.

[0058] "활동성 류마티스 관절염"을 앓는 환자란, RA의 활동성 증상을 보이고, 잠복 증상은 보이지 않는 환자를 의미한다. "조기 활동성 류마티스 관절염"을 앓는 대상체는 1987년 개정된 ACR의 RA 분류 기준에 따라 적어도 8주, 그러나, 4년을 초과하지는 않는 기간 동안 활동성 RA 진단을 받은 대상체이다.

[0059] "조기 활동성 류마티스 관절염"을 앓는 대상체는 1987년 개정된 ACR의 RA 분류 기준에 따라 적어도 8주, 그러나, 4년을 초과하지는 않는 기간 동안 RA 진단을 받은 대상체이다. RA로는 예를 들어, 소아 발병형 RA, 소아성 특발성 관절염 (JIA), 또는 소아성 RA (JRA)를 포함한다.

[0060] "초기 류마티스 관절염"을 앓는 환자는 RA-특이적 예후 바이오마커, 예컨대, 항-CCP 및 공유 예피토프의 존재와 연관된, ACR의 RA 진단 기준을 완전히 충족시키지 않는 조기 다발성 관절염을 앓는다. 상기 환자로는 다발성 관절염을 나타내지만, 아직 RA 진단을 받은 것은 아니며, 실질적인 ACR 기준 RA (95% 가능성)로 발병 진행될 위험이 높은, 양성 항-CCP 항체를 가진 환자를 포함한다.

[0061] "관절 손상"은 가장 광범위한 의미로 사용되고, 손상이 임의 원인의 구조적 및/또는 기능적 손상을 포함하고, 관절 통증/관절통을 유발할 수 있거나, 유발할 수 없는 경우에, 결합 조직 및 연골을 비롯한, 하나 이상의 관절의 임의의 일부에 대한 손상 또는 부분적 또는 완전한 파괴를 지칭한다. 제한하는 것은 아니지만, 염증성 관절 질환 뿐만 아니라, 비-염증성 관절 질환과 연관이 있거나, 또는 그로부터 초래되는 관절 손상을 포함한다. 이러한 손상은 임의의 병태, 예컨대, 자가 면역 질환, 특히 관절염, 및 가장 특히 RA에 의해 유발될 수 있다. 상기와 같은 예시적인 병태로는 급성 및 만성 관절염, 류마티스 관절염 (소아 발병형 RA, 소아성 특발성 관절염 (JIA), 및 소아성 류마티스 관절염 (JRA) 포함), 및 단계, 예컨대, 류마티스성 활막염, 통풍 또는 통풍성 관절염, 급성 면역학적 관절염, 만성 염증성 관절염, 퇴행성 관절염, II형 콜라겐 유도성 관절염, 감염성 관절염, 패혈성 관절염, 라임 관절염, 증식성 관절염, 건선성 관절염, 스틸병, 척추 관절염, 골관절염, 만성 진행성 관절염, 변형성 관절염, 원발성 만성 다발성 관절염, 반응성 관절염, 폐경기 관절염, 에스트로겐-결핍 관절염, 및 강직성 척추염/류마티스성 척추염), RA 이외의 류마티스성 자가 면역 질환, 및 RA 다음으로 이어지는 상당한 전신성 침습 (혈관염, 폐 섬유증 또는 펠티 증후군을 포함하나, 이에 제한되지 않는다)을 포함한다. 본원에서의 목적상, 관절은 그를 둘러싸고 지지하는 부분을 포함하는 (척추 동물, 예컨대, 동물의) 골격의 요소들 사이의 접촉 지점이고, 예를 들어, 둔부, 척추의 등골뼈들 사이의 관절, 척추와 골반 사이의 관절 (천장 관절), 힘줄과 인대가 뼈에 부착된 관절, 갈비뼈와 척추, 어깨, 무릎, 발, 팔꿈치, 손, 손가락, 발목 및 발가락 사이의 관절, 특히, 손과 발의 관절을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0062] "CD16+ 장애"라는 용어는 포유동물의 CD16+ 단핵구가 포유동물에서의 이환을 유발, 매개 또는 다르게는 그에 기여하는 질환을 의미한다. CD16+ 단핵구 감소가 그 질환의 진행에 대하여 호전 효과를 미치는 것인 질환 또한 포함된다. CD16+ 염증성 질환, 감염성 질환, 면역 결핍 질환, 신생물 등이 상기 용어에 포함된다. 특정 실시양태에서, CD16+ 염증성 질환은 메토트렉세이트 요법에 대해 반응하지 않는 염증성 질환을 포함한다. 특정 실시양태에서, CD16+ 염증성 질환은 메토트렉세이트-내성 류마티스 관절염, 메토트렉세이트-내성 다발성 경화증,

메토트렉세이트-내성 루프스, 메토트렉세이트-내성 염증성 장 질환, 메토트렉세이트-내성 크론병, 메토트렉세이트-내성 천식, 및 메토트렉세이트-내성 건선을 포함한다. 특정 실시양태에서, 메토트렉세이트-내성 질환, 예컨대, 메토트렉세이트-내성 류마티스 관절염을 앓는 환자는 메토트렉세이트 불완전 반응자 또는 메토트렉세이트 불충분한 반응자로 지칭된다.

[0063]

본 발명에 따라 치료될 수 있는 CD16+ 장애의 예로는 전신 홍반성 루프스, 류마티스 관절염, 소아성 만성 관절염, 척추관절병증, 전신 경화증 (경피증), 특발성 염증성 근육병증 (피부근육염, 다발근육염), 쇼그렌 증후군, 전신 혈관염, 사르코이드증, 자가 면역 용혈성 빈혈 (면역 범혈구 감소증, 발작성 야간 혈색소뇨증), 자가 면역 혈소판 감소증 (특발성 혈소판 감소성 자반증, 면역 매개성 혈소판 감소증), 갑상선염 (그레이브병, 하시모토 갑상선염, 소아성 럼프구성 갑상선염, 위축성 갑상선염), 진성 당뇨병, 면역 매개성 신장병 (사구체 신염, 세관 간질 신염), 중추 및 말초 신경계의 탈수초성 질환, 예컨대, 다발성 경화증, 특발성 탈수초성 다발신경병증 또는 길랭-바레 증후군, 및 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 간담도 질환, 예컨대, 감염성 간염 (A, B, C, D, E형 간염 및 다른 비간친화성 바이러스), 자가 면역 만성 활동성 간염, 원발성 담즙성 간경화증, 육아종성 간염, 및 경화성 담관염, 케양성 대장염을 포함하는 염증성 장 질환 (IBD): 크론병, 글루텐-민감성 장병증, 및 휘플병, 수포성 피부 질환, 다형 홍반 및 접촉성 피부염을 비롯한, 자가 면역 또는 면역 매개성 피부병, 건선, 알레르기성 질환, 예컨대, 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 식이성 과민 반응 및 두드러기, 폐의 면역 학적 질환, 예컨대, 호산구 폐렴, 특발성 폐 섬유증 및 과민성 폐렴, 이식 거부 및 이식-대-숙주-질병을 비롯한, 이식 연관된 질환; 신장 섬유증 및 간 섬유증을 비롯한, 섬유증, 아테롬성 동맥경화증 및 관상 동맥 질환을 비롯한, 심혈관 질환, 만성 신장 질환, 심근 경색 및 울혈성 심장 부전과 연관된 심혈관계 사례, II형 당뇨병을 비롯한, 당뇨병, 기질화된 폐렴을 동반한 폐쇄성 세기관지염 (BOOP), 식혈세포성 증후군, 대식 세포 활성화 증후군, 사르코이드증, 및 치주염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 감염성 질환으로는 바이러스 질환, 예컨대, AIDS (HIV 감염), A, B, C, D, 및 E형 간염, 헤르페스 등, 박테리아 감염, 진균 감염, 원생충 감염 및 기생충 감염을 포함한다.

[0064]

본원에서 사용되는 바, "치료"란 치료학적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치를 의미하고, 여기서 그 목적은 표적화된 병적 상태 또는 장애를 방지하거나 또는 저속화시키거나 (경감시키는) 것이다. 특정 실시양태에서, "치료"라는 용어는 인간을 비롯한, 포유동물에서 질환용 치료제의 임의 투여 또는 적용을 포함하고, 질환 또는 질환의 진행을 억제하거나 또는 저속화시키는 것; 예를 들어, 퇴행을 유발하거나, 또는 손실, 누락 또는 결함 있는 기능을 복원 또는 수복시킴으로써 질환을 부분적으로 또는 완전히 완화시키는 것; 비효율적인 과정을 자극하는 것; 또는 질병 안정기의 중증도가 감소되도록 하는 것을 포함한다. "치료"라는 용어는 또한 모든 표현형 특정의 중증도를 감소시키고/거나, 상기 특정의 발생 빈도, 정도 또는 발생 가능성을 감소시키는 것을 포함한다. 치료를 필요로 하는 대상체는 이미 상기 장애를 앓는 대상체 뿐만 아니라, 상기 장애에 걸리기 쉬운 대상체 또는 장애를 예방하고자 하는 대상체를 포함한다.

[0065]

"만성" 투여란, 장기간 동안 최초 치료 효과(활성)를 유지하기 위해, 급성 방식과 반대되는 지속적인 방식으로 작용체를 투여하는 것을 의미한다. "간헐적" 투여란, 중단 없이 연속적으로 이루어지는 것이 아니라, 사실상 다소 주기적인 치료이다.

[0066]

"유효량" 또는 "치료학상 유효량"이라는 용어는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 약물의 양을 의미한다. 특정 실시양태에서, 유효량이란, 필요한 기간 동안 및 필요한 투여량에서 원하는 치료학적 또는 예방적 결과를 달성하는 데 효과적인 양을 의미한다. 본 발명의 항-CSF1R 항체의 치료학상 유효량은 인자, 예컨대, 질환 상태, 개체의 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유도할 수 있는 항-CSF1R 항체의 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료학상 유효량은 치료학상 유익한 효과가 항-CSF1R 항체의 임의의 독성 또는 해로운 효과를 능가하는 것인 양을 포함한다.

[0067]

"예방학상 유효량"이란, 필요한 기간 동안 및 필요한 투여량에서 원하는 예방적 결과를 달성하는 데 효과적인 양을 의미한다. 반드시 그러한 것은 아니지만, 전형적으로는 대상체에서 질환 발병 이전에 또는 질환 조기 단계에서 예방적 용량이 사용되기 때문에, 예방학상 유효량이 치료학상 유효량보다 더 적을 것이다.

[0068]

하나 이상의 추가적인 치료제"와 함께 조합하여" 투여하는 것은 동시에 (공동으로), 및 임의 순서로 연속하여 투여하는 것을 포함한다.

[0069]

"제약상 허용되는 담체"란, 치료제와 사용되어 대상체에게 투여하기 위한 "제약 조성물"을 함께 구성하는 관련 기술분야에서 통상적인 비독성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 제제화 보조제, 또는 담체를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 사용되는 투약량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이고, 제제의 다른 성

분과 화합성이다. 제약상 허용되는 담체는 사용되는 제제에 적절한 것이다. 예를 들어, 예를 들면, 치료제가 경구로 투여되어야 하는 경우, 담체는 젤 캡슐제일 수 있다. 치료제가 피하로 투여되어야 하는 경우, 이상적으로는 상기 담체는 피부에 대해 자극적이지 않고, 주사 부위에 반응을 유발하지 않는다.

[0070] **항-CSF1R 항체**

[0071] 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 중쇄 및/또는 경쇄 CDR을 포함하는 인간화 항체, 키메라 항체, 마우스 항체, 인간 항체, 및 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0072] 예시적인 인간화 항체

[0073] 일부 실시양태에서, CSF1R에 결합하는 인간화 항체를 제공한다. 인간화 항체는 항체 치료제에 대한 면역 반응을 일으킬 수 있고, 상기 치료제의 효과를 감소시킬 수 있는, 비-인간 항체에 대한 인간 면역 반응 (예컨대, 인간 항-마우스 항체 (HAMA) 반응)을 감소시키거나 또는 제거하기 때문에 치료 분자로서 유용하다.

[0074] 비제한된 예시적인 인간화 항체는 본원에 기술된 huAb1 내지 huAb16을 포함한다. 비제한된 예시적인 인간화 항체는 또한 huAb1 내지 huAb16으로부터 선택되는 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 huAb1 내지 huAb16으로부터 선택되는 항체의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 비제한된 예시적인 인간화 항체는 서열식별번호: 39 내지 45로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열식별번호: 46 내지 52로부터 선택되는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 예시적인 인간화 항체는 또한 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및/또는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 인간화 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0075] 일부 실시양태에서, 인간화 항-CSF1R 항체는 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 및/또는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 비제한된 예시적인 인간화 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 15, 16, 및 17; 서열식별번호: 21, 22, 및 23; 및 서열식별번호: 27, 28, 및 29로부터 선택되는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체를 포함한다. 비제한된 예시적인 인간화 항-CSF1R 항체는 또한 서열식별번호: 18, 19, 및 20; 서열식별번호: 24, 25, 및 26; 및 서열식별번호: 30, 31, 및 32로부터 선택되는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체를 포함한다.

[0076] 비제한된 예시적인 인간화 항-CSF1R 항체는 하기 표 1 (SEQ ID NO로 제시: 서열에 대해서는 하기 표 8 참조)의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체를 포함한다. 표 1의 각 행은 예시적인 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 나타낸다.

[0077] <표 1>

[0078] 중쇄 및 경쇄 CDR

Ab	중쇄			경쇄		
	CDR1 SEQ ID	CDR2 SEQ ID	CDR3 SEQ ID	CDR1 SEQ ID	CDR2 SEQ ID	CDR3 SEQ ID
0301	15	16	17	18	19	20
0302	21	22	23	24	25	26
0311	27	28	29	30	31	32

[0079]

[0080] 추가로 예시적인 인간화 항체

[0081] 일부 실시양태에서, 인간화 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다.

적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다.

[0082] 본원에서 사용되는 바, 특정 폴리펩티드가 아미노산 서열과 예를 들어, 적어도 95% 동일한지 여부는 예컨대, 컴퓨터 프로그램을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 서열이 참조 서열과 예를 들어, 95% 동일한지 여부를 측정할 경우, 동일성(%)은 참조 아미노산 서열 전장에 걸쳐 계산된다.

[0083] 일부 실시양태에서, 인간화 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 CDR 중 적어도 하나를 포함한다. 즉, 일부 실시양태에서, 인간화 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 중쇄 CDR1, 본원에서 논의된 중쇄 CDR2, 본원에서 논의된 중쇄 CDR3, 본원에서 논의된 경쇄 CDR1, 본원에서 논의된 경쇄 CDR2, 및 본원에서 논의된 경쇄 CDR3으로부터 선택되는 적어도 하나의 CDR을 포함한다. 추가로, 일부 실시양태에서, 인간화 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 CDR에 기초하여 적어도 하나의 돌연변이화된 CDR을 포함하고, 여기서 돌연변이화된 CDR은 본원에서 논의된 CDR과 비교하여 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환 중 하나 이상의 것은 보존적 아미노산 치환이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 CDR 서열에 대하여 적합한 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기서 적합한 보존적 아미노산 치환은 돌연변이화된 CDR을 포함하는 항체의 결합 특성을 유의적으로 변경시킨다고 예측되지 않는 것이다.

[0084] 예시적인 인간화 항-CSF1R 항체는 또한 CSF1R에의 결합에 대하여 본원에 기술된 항체와 경쟁하는 항체를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, CSF1R에의 결합에 대하여 Fab 0301, 0302, 및 0311; 및 상기 Fab의 2가 (즉, 2개 중쇄 및 2개 경쇄를 가지는 것) 항체 버전으로부터 선택되는 항체와 경쟁하는 인간화 항-CSF1R 항체는를 제공한다.

#### 예시적인 인간화 항체 불변 영역

[0086] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택되는 이소형의 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 인간 IgG4 불변 영역 중에 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 인간 IgG4 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0087] 중쇄 불변 영역의 선택이 항체가 생체내에서 이펙터 기능을 가지게 되는지 여부를 결정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 이펙터 기능으로는 항체-의존성 세포-매개 세포독성 반응 (ADCC) 및/또는 보체-의존성 세포독성 (CDC)을 포함하고, 이는 상기 항체가 결합하는 세포의 사멸을 유발할 수 있다. 일부 암의 치료 방법을 비롯한, 일부 치료 방법에서, 예를 들어, 상기 항체가 종양의 유지 또는 성장을 지원하는 세포에 결합하는 경우, 세포 사멸이 바람직할 수 있다. 종양의 유지 또는 성장을 지원할 수 있는 예시적인 세포로는 종양 세포 그 자체, 상기 종양으로의 맥관 구조를 동원하는 데 도움을 주는 세포 및, 종양 성장 또는 종양 생존을 지원 또는 촉진하는 리간드, 성장 인자 또는 카운터-수용체를 제공하는 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 바람직할 경우, 인간 IgG1 중쇄 또는 인간 IgG3 중쇄를 포함하는 항-CSF1R 항체가 선택된다.

[0088] 일부 치료 방법에서, 이펙터 기능이 바람직하지 않을 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, RA를 치료하는데 사용되는 항체는 이펙터 기능을 가지지 않는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 암 치료용으로 개발된 항-CSF1R 항체는 RA 치료용으로는 적합하지 않을 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 유의적인 이펙터 기능이 없는 항-CSF1R 항체가 RA 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, RA 치료용 항-CSF1R 항체는 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, IgG4 불변 영역은 S241P 돌연변이를 포함한다.

[0089] 항체는 임의의 방법에 의해 인간화될 수 있다. 비제한된 예시적인 인간화 방법으로는 예컨대, 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; 6,180,370; 문헌 [Jones et al., *Nature* 321: 522-525 (1986)]; [Riechmann et al., *Nature* 332: 323-27 (1988)]; [Verhoeyen et al., *Science* 239: 1534-36 (1988)]; 및 미국 공개 번호 US 2009/0136500에 기술된 방법을 포함한다.

[0090] 상기 언급된 바와 같이, 인간화 항체는 비-인간 가변 영역의 프레임워크 영역 중의 적어도 1개의 아미노산이 인간 프레임워크 영역 중의 상응하는 위치로부터의 아미노산으로 대체된 것인 항체이다. 일부 실시양태에서, 비-

인간 가변 영역의 프레임워크 영역 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 적어도 20개의 아미노산이 하나 이상의 인간 프레임워크 영역 중의 하나 이상의 상응하는 위치로부터의 아미노산으로 대체된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 치환을 위해 사용되는 상응하는 인간 아미노산 중 일부는 상이한 인간 면역글로불린 유전자의 프레임워크 영역으로부터의 것이다. 즉, 상기와 같은 일부 실시양태에서, 비-인간 아미노산 중 하나 이상의 것은 제1 인간 항체의 인간 프레임워크 영역으로부터의 상응하는 아미노산으로 대체될 수 있거나, 제1 인간 면역글로불린 유전자에 의해 코딩될 수 있고, 비-인간 아미노산 중 하나 이상의 것은 제2 인간 항체의 인간 프레임워크 영역으로부터의 상응하는 아미노산으로 대체될 수 있거나, 제2 인간 면역글로불린 유전자에 의해 코딩될 수 있고, 비-인간 아미노산 중 하나 이상의 것은 제3 인간 항체의 인간 프레임워크 영역으로부터의 상응하는 아미노산으로 대체될 수 있거나, 제3 인간 면역글로불린 유전자에 의해 코딩될 수 있으며, 그 다음의 것도 그러할 수 있다. 추가로, 일부 실시양태에서, 단일 프레임워크 영역, 예를 들어, FR2 중에서의 치환을 위해 사용되는 상응하는 인간 아미노산 모두가 같은 인간 프레임워크로부터 유래되는 것일 필요는 없다. 그러나, 일부 실시양태에서, 치환을 위해 사용되는 상응하는 인간 아미노산 모두 같은 인간 항체로부터 유래되거나, 또는 같은 인간 면역글로불린 유전자에 의해 코딩된다.

[0092] 일부 실시양태에서, 항체는 하나 이상의 전체 프레임워크 영역을 상응하는 인간 프레임워크 영역으로 대체함으로써 인간화된다. 일부 실시양태에서, 인간 프레임워크 영역은 대체된 비-인간 프레임워크 영역과 최고 수준의 상동성을 가지는 것이 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 인간화 항체는 CDR-이식 항체이다.

[0093] 일부 실시양태에서, CDR-이식 후, 하나 이상의 프레임워크 아미노산은 마우스 프레임워크 영역 중 상응하는 아미노산으로 다시 복귀 변이된다. 일부 실시양태에서, 상기와 같은 "복귀 돌연변이"는 CDR 중 하나 이상의 것의 구조에 기여하는 것으로 보이고/거나, 항원 접촉에 관여할 수 있고/거나, 항체의 전반적인 구조적 온전성을 관여하는 것으로 보이는 하나 이상의 마우스 프레임워크 아미노산을 유지시키기 위해 이루어진다. 일부 실시양태에서, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 또는 0개의 복귀 돌연변이가 CDR 이식 후 항체의 프레임워크 영역에 대해 이루어진다.

[0094] 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 또한 인간 중쇄 불변 영역 및/또는 인간 경쇄 불변 영역을 포함한다.

#### 예시적인 키메라 항체

[0096] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 키메라 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 적어도 하나의 비-인간 가변 영역 및 적어도 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체의 가변 영역 모두 비-인간 가변 영역이고, 항-CSF1R 항체의 불변 영역 모두 인간 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체의 하나 이상의 가변 영역은 마우스 가변 영역이다. 키메라 항체의 인간 불변 영역은 비-인간 불변 영역과 동일한 이소형이어야 할 필요는 없으며, 동일할 경우, 이는 대체된다. 키메라 항체는 예컨대, 미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [Morrison et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-55 (1984)]에서 논의된다.

[0097] 비제한된 예시적인 키메라 항체로는 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 키메라 항체를 포함한다. 추가의 비제한된 예시적인 키메라 항체로는 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및/또는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 키메라 항체를 포함한다.

[0098] 비제한된 예시적인 키메라 항-CSF1R 항체로는 하기의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 쌍: 서열식별번호: 9 및 10; 서열식별번호: 11 및 12; 및 서열식별번호: 13 및 14를 포함하는 항체를 포함한다.

[0099] 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체로는 상기 표 1에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체를 포함한다.

#### 추가로 예시적인 키메라 항체

[0101] 일부 실시양태에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 실시양태에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도

98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 실시양태에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 CDR 중 적어도 하나를 포함한다. 즉, 일부 실시양태에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 중쇄 CDR1, 본원에서 논의된 중쇄 CDR2, 본원에서 논의된 중쇄 CDR3, 본원에서 논의된 경쇄 CDR1, 본원에서 논의된 경쇄 CDR2, 및 본원에서 논의된 경쇄 CDR3으로부터 선택되는 적어도 하나의 CDR을 포함한다. 추가로, 일부 실시양태에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 CDR에 기초하여 적어도 하나의 돌연변이화된 CDR을 포함하고, 여기서 돌연변이화된 CDR은 본원에서 논의된 CDR과 비교하여 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환 중 하나 이상의 것은 보존적 아미노산 치환이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 CDR 서열에 대하여 적합한 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기서 적합한 보존적 아미노산 치환은 돌연변이화된 CDR을 포함하는 항체의 결합 특성을 유의적으로 변경시킨다고 예측되지 않는 것이다.

[0103] 예시적인 키메라 항-CSF1R 항체는 또한 CSF1R에의 결합에 대하여 본원에 기술된 항체와 경쟁하는 키메라 항체 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, CSF1R에의 결합에 대하여 Fab 0301, 0302, 및 0311; 및 상기 Fab의 2가 (즉, 2개 중쇄 및 2개 경쇄를 가지는 것) 항체 버전으로부터 선택되는 항체와 경쟁하는 키메라 항-CSF1R 항체를 제공한다.

#### 예시적인 키메라 항체 불변 영역

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택되는 이소형의 것이다. 일부 실시양태에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ로부터 선택되는 이소형의 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 인간 IgG4 불변 영역 중에 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 인간 IgG4 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0105] [0106] 상기 언급된 바와 같이, 이펙터 기능이 바람직한지 여부는 항체에 대해 의도된 특정 치료 방법에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 바람직할 경우, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 키메라 항-CSF1R 항체가 선택된다. 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 바람직하지 않을 경우, 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함하는 키메라 항-CSF1R 항체가 선택된다.

#### 예시적인 인간 항체

[0107] [0108] 인간 항체는 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 비제한된 예시적인 방법은 인간 면역글루불린 좌위 유전자좌를 포함하는 트랜스제닉 마우스에서 인간 항체를 제조하는 것을 포함한다. 예컨대, 문헌 [Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551-55 (1993)]; [Jakobovits et al., *Nature* 362: 255-8 (1993)]; [Lonberg et al., *Nature* 368: 856-9 (1994)]; 및 미국 특허 번호 5,545,807; 6,713,610; 6,673,986; 6,162,963; 5,545,807; 6,300,129; 6,255,458; 5,877,397; 5,874,299; 및 5,545,806을 참조할 수 있다.

[0109] 비제한된 예시적인 방법은 또한 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 인간 항체를 제조하는 것을 포함한다. 예컨대, 문헌 [Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.* 227: 381-8 (1992)]; [Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-97 (1991)]; 및 PCT 공개 번호 WO 99/10494를 참조할 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 인간 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 1의 서열을 가지는 폴리펩티드에 결합한다. 예시적인 인간 항-CSF1R 항체는 또한 CSF1R에의 결합에 대하여 본원에 기술된 항체와 경쟁하는 항체를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, CSF1R에의 결합에 대하여 Fab 0301, 0302, 및 0311; 및 상기 Fab의 2가 (즉, 2개 중쇄 및 2개 경쇄를 가지는 것) 항체 버전으로부터 선택되는 항체와 경쟁하는 인간 항-CSF1R 항체를 제공한다.

[0111] 일부 실시양태에서, 인간 항-CSF1R 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택되는 이소형의 것이다. 일부 실시양태에서, 인간 경쇄 불변 영

역은 κ 및 λ로부터 선택되는 이소형의 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간 항체는 인간 IgG4 불변 영역 중에 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인간 항체는 인간 IgG4 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 바람직할 경우, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 인간 항-CSF1R 항체가 선택된다. 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 바람직하지 않을 경우, 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함하는 인간 항-CSF1R 항체가 선택된다.

추가의 예시적인 항-CSF1R 항체

[0114] 예시적인 항-CSF1R 항체는 또한 예를 들어, 본원에 기술된 CDR 서열 중 하나 이상의 것을 포함하는 마우스, 인간화, 인간, 키메라, 및 조작된 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에 기술된 중쇄 가변 영역 및 본원에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에 기술된 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에 기술된 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에 기술된 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 및 본원에 기술된 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.

[0115] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 Fab 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 또한 인간화 항체 huAb1 내지 huAb16으로부터 선택되는 항체의 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 Fab 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 또한 인간화 항체 huAb1 내지 huAb16으로부터 선택되는 항체의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 Fab 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 또한 인간화 항체 huAb1 내지 huAb16으로부터 선택되는 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 하기 중쇄 및 경쇄 가변 영역 쌍: 서열식별번호: 9 및 10; 서열식별번호: 11 및 12; 및 서열식별번호: 13 및 14; 서열식별번호: 39 및 40; 서열식별번호: 41 및 42; 서열식별번호: 43 및 44; 서열식별번호: 45 및 46; 서열식별번호: 47 및 48; 서열식별번호: 49 및 50; 및 서열식별번호: 51 및 52를 포함하는 항체를 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 또한 하기 중쇄 및 경쇄 쌍: 서열식별번호: 33 및 34; 서열식별번호: 35 및 36; 및 서열식별번호: 37 및 38을 포함하는 항체를 포함한다.

[0118] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 Fab 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 15, 16, 및 17; 서열식별번호: 21, 22, 및 23; 및 서열식별번호: 27, 28, 및 29로부터 선택되는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체를 포함한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 Fab 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 18, 19, 및 20; 서열식별번호: 24, 25, 및 26; 및 서열식별번호: 30, 31, 및 32로부터 선택되는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체를 포함한다.

[0120] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 Fab 0301, 0302, 및 0311로부터 선택되는 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.

[0121] 비제한된 예시적인 항-CSF1R 항체는 상기 표 1에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체를 포함한다.

추가로 예시적인 항체

[0123] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도

90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 항체는 CSF1R에 결합한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 CDR 중 적어도 하나를 포함한다. 즉, 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 중쇄 CDR1, 본원에서 논의된 중쇄 CDR2, 본원에서 논의된 중쇄 CDR3, 본원에서 논의된 경쇄 CDR1, 본원에서 논의된 경쇄 CDR2, 및 본원에서 논의된 경쇄 CDR3으로부터 선택되는 적어도 하나의 CDR을 포함한다. 추가로, 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 본원에서 논의된 CDR에 기초하여 적어도 하나의 돌연변이화된 CDR을 포함하고, 여기서 돌연변이화된 CDR은 본원에서 논의된 CDR과 비교하여 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환 중 하나 이상의 것은 보존적 아미노산 치환이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 CDR 서열에 대하여 적합한 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기서 적합한 보존적 아미노산 치환은 돌연변이화된 CDR을 포함하는 항체의 결합 특성을 유의적으로 변경시킨다고 예측되지 않는 것이다.

[0125] 예시적인 항-CSF1R 항체는 또한 CSF1R에의 결합에 대하여 본원에 기술된 항체와 경쟁하는 항체를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, CSF1R에의 결합에 대하여 Fab 0301, 0302, 및 0311; 및 상기 Fab의 2가 (즉, 2개 중쇄 및 2개 경쇄를 가지는 것) 항체 베전으로부터 선택되는 항체와 경쟁하는 항-CSF1R 항체를 제공한다.

[0126] 예시적인 항체 불변 영역

[0127] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택되는 이소형의 것이다. 일부 실시양태에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ로부터 선택되는 이소형의 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체는 인간 IgG4 불변 영역 중에 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체는 인간 IgG4 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0128] 상기 언급된 바와 같이, 이펙터 기능이 바람직한지 여부는 항체에 대해 의도된 특정 치료 방법에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 바람직할 경우, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 항-CSF1R 항체가 선택된다. 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 바람직하지 않을 경우, 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함하는 항-CSF1R 항체가 선택된다.

[0129] 예시적인 항-CSF1R 중쇄 가변 영역

[0130] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 마우스 가변 영역, 인간 가변 영역, 또는 인간화 가변 영역이다.

[0131] 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 중쇄 CDR1, FR2, CDR2, FR3, 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 중쇄 FR1 및/또는 FR4를 추가로 포함한다. 비제한된 예시적인 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변 영역을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0132] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 15, 21, 및 27로부터 선택되는 서열을 포함하는 CDR1을 포함한다.

[0133] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 16, 22, 및 28로부터 선택되는 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 17, 23, 및 29로부터 선택되는 서열을 포함

하는 CDR3을 포함한다.

[0135] 비제한된 예시적인 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 15, 16, 및 17; 서열식별번호: 21, 22, 및 23; 및 서열식별 번호: 27, 28, 및 29로부터 선택되는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0136] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄는 서열식별번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하며, 여기서 중쇄는 경쇄와 함께 CSF1R에 결합하는 항체를 형성할 수 있다.

[0137] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄는 본원에서 논의된 CDR 중 적어도 하나를 포함한다. 즉, 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄는 본원에서 논의된 중쇄 CDR1, 본원에서 논의된 중쇄 CDR2, 및 본원에서 논의된 중쇄 CDR3으로부터 선택되는 적어도 하나의 CDR을 포함한다. 추가로, 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 중쇄는 본원에서 논의된 CDR에 기초하여 적어도 하나의 돌연변이화된 CDR을 포함하고, 여기서 돌연변이화된 CDR은 본원에서 논의된 CDR과 비교하여 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환 중 하나 이상의 것은 보존적 아미노산 치환이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 CDR 서열에 대하여 적합한 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기서 적합한 보존적 아미노산 치환은 돌연변이화된 CDR을 포함하는 중쇄의 결합 특성을 유의적으로 변경시킨다고 예측되지 않는 것이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 중쇄는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 인간 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택되는 이소형의 것이다. 일부 실시양태에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgG 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 인간 IgG4 중쇄 불변 영역은 S241P 돌연변이를 포함한다.

[0139] 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 바람직할 경우, 중쇄는 인간 IgG1 또는 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이펙터 기능이 덜 바람직할 경우, 중쇄는 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함한다.

#### 예시적인 항-CSF1R 경쇄 가변 영역

[0141] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 마우스 가변 영역, 인간 가변 영역, 또는 인간화 가변 영역이다.

[0142] 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 경쇄 CDR1, FR2, CDR2, FR3, 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 경쇄 FR1 및/또는 FR4를 추가로 포함한다. 비제한된 예시적인 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0143] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 18, 24 및 30으로부터 선택되는 서열을 포함하는 CDR1을 포함한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 19, 25, 및 31로부터 선택되는 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다.

[0145] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 20, 26, 및 32로부터 선택되는 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0146] 비제한된 예시적인 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 18, 19, 및 20; 서열식별번호: 24, 25, 및 26; 및 서열식별 번호: 30, 31, 및 32로부터 선택되는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0147] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄는 서열식별번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택되는 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하며, 여기서 경쇄는 중쇄와 함께 CSF1R에 결합하는 항체를 형성할 수 있다.

[0148] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄는 본원에서 논의된 CDR 중 적어도 하나를 포함한다. 즉, 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄는 본원에서 논의된 경쇄 CDR1, 본원에서 논의된 경쇄 CDR2, 및 본원에서 논의된 경쇄 CDR3으로부터 선택되는 적어도 하나의 CDR을 포함한다. 추가로, 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체 경쇄는

본원에서 논의된 CDR에 기초하여 적어도 하나의 돌연변이화된 CDR을 포함하고, 여기서 돌연변이화된 CDR은 본원에서 논의된 CDR과 비교하여 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환 중 하나 이상의 것은 보존적 아미노산 치환이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 CDR 서열에 대하여 적합한 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기서 적합한 보존적 아미노산 치환은 돌연변이화된 CDR을 포함하는 경쇄의 결합 특성을 유의적으로 변경시킨다고 예측되지 않는 것이다.

[0149] 일부 실시양태에서, 경쇄는 인간 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 경쇄 불변 영역은 인간 κ 및 인간 λ 경쇄 불변 영역으로부터 선택된다.

[0150] 예시적인 추가의 CSF1R 결합 분자

[0151] 일부 실시양태에서, CSF1R에 결합하는 추가의 분자를 제공한다. 상기와 같은 분자로는 비-정규 스캐폴드, 예컨대, 항칼린, 애드넥틴, 안키린 반복부 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 문헌 [Hosse et al., *Prot. Sci.* 15:14 (2006)]; [Fiedler, M. and Skerra, A., "Non-Antibody Scaffolds," pp.467-499 in *Handbook of Therapeutic Antibodies*, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007]을 참조할 수 있다.

[0152] 항-CSF1R 항체의 예시적인 특성

[0153] 일부 실시양태에서, 상기 기술된 구조를 가지는 항체는 1 nM 미만의 결합 친화도 ( $K_D$ )로 CSF1R에 결합하고, CSF1 및/또는 IL-34의 CSF1R에의 결합을 차단하고, CSF1 및/또는 IL-34에 의해 유도되는 CSF1R 인산화를 억제시킨다.

[0154] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1R의 세포외 도메인 (CSF1R-ECD)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1R에 대하여 1 nM 미만, 0.5 nM 미만, 0.1 nM 미만, 또는 0.05 nM 미만인 결합 친화도 ( $K_D$ )를 가진다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 0.01 내지 1 nM, 0.01 내지 0.5 nM, 0.01 내지 0.1 nM, 0.01 내지 0.05 nM, 또는 0.02 내지 0.05 nM의  $K_D$ 를 가진다.

[0155] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1R에의 리간드 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1의 CSF1R에의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 IL-34의 CSF1R에의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1 및 IL-34, 둘 모두의 CSF1R에의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, 리간드 결합을 차단하는 항체는 CSF1R의 세포외 도메인에 결합한다. 실시예 7에 기술된 검정법을 사용하였을 때, 항체가 리간드의 CSF1R에의 검출가능한 결합의 양을 적어도 50%만큼 감소시킨 경우에 항체는 "CSF1R에의 리간드 결합을 차단하는 것"으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 실시예 7에 기술된 검정법을 사용하였을 때, 항체는 리간드의 CSF1R에의 검출가능한 결합의 양을 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%만큼 감소시킨다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 항체는 리간드 결합을 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%만큼 등으로 차단하는 것으로 여겨진다.

[0156] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 리간드-유도성 CSF1R 인산화를 억제시킨다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1-유도성 CSF1R 인산화를 억제시킨다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 IL-34-유도성 CSF1R 인산화를 억제시킨다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1-유도성 및 IL-34-유도성 CSF1R 인산화, 둘 모두를 억제시킨다. 실시예 6에 기술된 검정법을 사용하였을 때, 항체가 검출가능한 리간드-유도성 CSF1R 인산화의 양을 적어도 50%만큼 감소시킨 경우에 항체는 "리간드-유도성 CSF1R 인산화를 억제시키는 것"으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 실시예 6에 기술된 검정법을 사용하였을 때, 항체는 검출가능한 리간드-유도성 CSF1R 인산화의 양을 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%만큼 감소시킨다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 항체는 리간드-유도성 CSF1R 인산화를 적어도 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%만큼 등으로 억제시키는 것으로 여겨진다.

[0157] 일부 실시양태에서, 항체는 CSF1 및/또는 IL-34의 존재하에서의 단핵구 증식 및/또는 생존 반응을 억제시킨다. 실시예 10에 기술된 검정법을 사용하였을 때, 항체가 CSF1 및/또는 IL-34의 존재하에서의 단핵구 증식 및/또는 생존 반응의 양을 적어도 50%만큼 감소시킨 경우에 항체는 "단핵구 증식 및/또는 생존 반응을 억제시키는 것"으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 실시예 10에 기술된 검정법을 사용하였을 때, 항체는 CSF1 및/또는 IL-34의 존재하에서의 단핵구 증식 및/또는 생존 반응의 양을 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%만큼 감소시킨다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 항체는 단핵구 증식 및/또는 생존 반응을 적어도 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%만큼 등으로 억제시키는 것으로 여겨진다.

[0158] 예시적인 항체 접합체

[0159] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 표지 및/또는 세포 독성제에 접합된다. 본원에서 사용되는 바, 표지는 검출을 촉진하고/거나, 항체가 결합하는 분자의 검출을 촉진하는 모이어티이다. 비제한된 예시적인 표지로는 방사성 동위 원소, 형광성 기, 효소 기, 화학발광성 기, 비오틴, 에피토프 태그, 금속 결합 태그 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 의도된 용도에 따라 적합한 표지를 선택할 수 있다.

[0160] 본원에서 사용되는 바, 세포 독성제는 하나 이상의 세포의 증식 능력을 감소시키는 모이어티이다. 예를 들어, 세포는 더 적게 증식할 수 있게 되었을 때, 예를 들어, 아포프토시스를 겪거나, 또는 다르게는 사멸하게 되는 바, 세포는 세포 주기를 거쳐 진행하지 못하게 되고/거나, 분할하지 못하게 되고, 세포는 분화하게 되는 등, 그려할 경우, 세포는 감소된 증식능을 가진다. 비제한된 예시적인 세포 독성제로는 방사성 동위 원소, 독소, 및 화학요법제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 의도된 용도에 따라 적합한 세포 독성제를 선택할 수 있다.

[0161] 일부 실시양태에서, 표지 및/또는 세포 독성제는 시험관내에서 화학적 방법을 사용하여 항체에 접합된다. 비제한된 예시적인 화학적 접합 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이는 예컨대, 써모 사이언티픽 라이프 사이언스 리서치 프로듀시스(Thermo Scientific Life Science Research Products) (예전 퍼어스(Pierce), 미국 일리노이주 록퍼드), 프로자임(Prozyme: 미국 캘리포니아주 헤이워드), SACRI 앤티바디 서비스(SACRI Antibody Services: 캐나다 캘거리), AbD 세로테크(ABD Serotec: 미국 노스캐롤라이나주 롤리) 등로부터 상업적으로 이용 가능한 서비스, 방법 및/또는 시약을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지 및/또는 세포 독성제가 폴리펩티드일 때, 표지 및/또는 세포 독성제는 적어도 1개의 항체 쇄를 포함하는 동일한 발현 벡터로부터 발현됨으로써 항체 쇄에 융합된 표지 및/또는 세포 독성제를 포함하는 폴리펩티드로 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 의도된 용도에 따라 표지 및/또는 세포 독성제를 항체에 접합시키는 데 적합한 방법을 선택할 수 있다.

[0162] 예시적인 리더 서열

[0163] 일부 분비되는 단백질이 대량으로 발현 및 분비되도록 하기 위해서는, 이종성 단백질로부터의 리더 서열이 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 리더 서열은 각각 경쇄 및 중쇄 리더 서열인 서열식별번호: 3 및 4로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 이종성 리더 서열을 사용하는 것은, 리더 서열이 분비 프로세스 동안 ER에서 제거될 때, 생성된 성숙한 폴리펩티드가 변경되지 않은 상태 그대로 유지될 수 있다는 점에서 이로울 수 있다. 일부 단백질의 발현 및 분비를 위해 이종성 리더 서열의 부가가 요구될 수 있다.

[0164] 특정의 예시적인 리더 서열 서열은 예컨대, 싱가포르 국립 대학교 생화학과(Department of Biochemistry, National University of Singapore)에 의해 유지되는 온라인 리더 서열 데이터베이스(Leader sequence Database)에 기술되어 있다. 문헌 [Choo et al., *BMC Bioinformatics*, 6: 249 (2005)]; 및 PCT 공개 번호 WO 2006/081430을 참조할 수 있다.

[0165] 항-CSF1R 항체를 코딩하는 핵산 분자

[0166] 항-CSF1R 항체의 하나 이상의 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 분자를 제공한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 항-CSF1R 항체의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 항-CSF1R 항체의 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 항-CSF1R 항체의 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 둘 모두를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 핵산 분자는 중쇄를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 핵산 분자는 경쇄를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0167] 상기와 같은 일부 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄는 1개의 핵산 분자로부터, 또는 별개의 두 핵산 분자로부터 별개의 두 폴리펩티드로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 예컨대, 항체가 scFv일 때, 단일 폴리뉴클레오티드는 함께 연결된 중쇄 및 경쇄, 둘 모두를 포함하는 단일 폴리펩티드를 코딩한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는, 번역되었을 때, 중쇄 또는 경쇄의 N 말단에 위치하는 리더 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 상기에서 논의된 바와 같이, 리더 서열은 천연 중쇄 또는 경쇄 리더 서열일 수 있거나, 또는 또 다른 이종성 리더 서열일 수 있다.

[0169] 핵산 분자는 관련 기술분야에서 통상적인 재조합 DNA 기술을 사용하여 구축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 선택된 숙주 세포에서의 발현에 적합한 발현 벡터이다.

[0170] 항-CSF1R 항체 발현 및 제조

## [0171] 벡터

항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다. 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또한 제공한다. 상기와 같은 벡터로는 DNA 벡터, 파지 벡터, 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 벡터는 중쇄를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 서열, 및 경쇄를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄는 벡터로부터 별개의 두 폴리펩티드로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 예컨대, 예를 들어, 항체가 scFv일 때, 중쇄 및 경쇄는 단일 폴리펩티드의 일부로서 발현된다.

[0173] 일부 실시양태에서, 제1 벡터는 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 벡터는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 벡터 및 제2 벡터는 유사한 양으로 (예컨대, 유사한 몰량 또는 유사한 질량 양으로) 숙주 세포 내로 형질감염된다. 일부 실시양태에서, 제1 벡터 및 제2 벡터는 5:1 내지 1:5의 몰비 또는 질량비로 숙주 세포 내로 형질감염된다. 일부 실시양태에서, 중쇄를 코딩하는 벡터 및 경쇄를 코딩하는 벡터에 대하여 1:1 내지 1:5의 질량비가 사용된다. 일부 실시양태에서, 중쇄를 코딩하는 벡터 및 경쇄를 코딩하는 벡터에 대하여 1:2의 질량비가 사용된다.

[0174] 일부 실시양태에서, CHO 또는 CHO 유래 세포에서, 또는 NSO 세포에서의 폴리펩티드의 발현을 위해 최적화된 벡터가 선택된다. 상기와 같은 예시적인 벡터는 예컨대, 문헌 [Running Deer et al., *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)]에 기술되어 있다.

[0175] 일부 실시양태에서, 인간을 비롯한, 동물에서의 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄의 생체내 발현을 위한 벡터가 선택된다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 폴리펩티드의 발현은 조직 특이 방식으로 작용하는 프로모터의 제어하에 있다. 예를 들어, 간 특이 프로모터는 예컨대, PCT 공개 번호 WO 2006/076288에 기술되어 있다.

## [0176] 숙주 세포

[0177] 다양한 실시양태에서, 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄는 원핵 세포, 예컨대, 박테리아 세포에서; 또는 진핵 세포, 예컨대, 진균 세포 (예컨대, 효모), 식물 세포, 곤충 세포 및 포유동물 세포에서 발현될 수 있다. 상기와 같은 발현은 예를 들어, 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다. 폴리펩티드를 발현시키는데 위해 사용될 수 있는 예시적인 진핵 세포로는 COS 세포 (COS 7 세포 포함); 293 세포 (293-6E 세포 포함); CHO 세포 (CHO-S 및 DG44 세포 포함); PER.C6® 세포 (크로셀); 및 NSO 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄는 효모에서 발현될 수 있다. 예컨대, 미국 공개 번호 US 2006/0270045 A1을 참조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄에 원하는 번역 후 변형을 실행할 수 있는 능력에 기초하여 특정 진핵 숙주 세포가 선택된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, CHO 세포는 293 세포에서 생산된 동일한 폴리펩티드보다 시알릴화 수준이 더 높은 폴리펩티드를 생산한다.

[0178] 하나 이상의 핵산을 원하는 숙주 세포 내로 도입하는 것은 인산칼슘 형질감염, DEAE-덱스트란 매개 형질감염, 양이온성 지질 매개 형질감염, 전기천공, 형질도입, 감염 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 비제한된 예시적인 방법은 예컨대, 문헌 [Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 3<sup>rd</sup> ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)]에 기술되어 있다. 핵산은 임의의 적합한 방법에 따라 원하는 숙주 세포에서 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염될 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리펩티드는 임의의 적합한 방법에 따라 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산 분자로 조작되거나, 또는 형질감염된 동물에서 생체내에서 생산될 수 있다.

## [0180] 항-CSF1R 항체 정제

[0181] 임의의 적합한 방법에 의해 항-CSF1R 항체를 정제할 수 있다. 상기 방법으로는 친화도 매트릭스 또는 소수성 상호작용 크로마토그래피 사용을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적합한 친화도 리간드로는 CSF1R ECD 및 항체 불변 영역에 결합하는 리간드를 포함한다. 예를 들어, 불변 영역에 결합하고, 항-CSF1R 항체를 정제하는 데 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 또는 항체 친화도 칼럼이 사용될 수 있다. 소수성 상호작용 크로마토그래피, 예를 들어, 부틸 또는 페닐 칼럼 또한 일부 폴리펩티드를 정제하는 데 적합할 수 있다. 다수의 폴리펩티드 정제 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다.

## [0182] 항-CSF1R 항체의 무세포 제조

- [0183] 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 무세포 시스템에서 제조된다. 비제한된 예시적인 무세포 시스템은 예컨대, 문헌 [Sitaraman et al., *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)]; [Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)]; [Endo et al., *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)]에 기술되어 있다.
- [0184] **치료학적 조성물 및 방법**
- [0185] **항-CSF1R 항체를 사용하여 질환을 치료하는 방법**
- [0186] 본원에서는 CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체를 이용하여 CD16+ 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본원에서는 CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체를 이용하여 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염을 앓는 대상체에게 CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체, 예컨대, huAb1 내지 huAb16으로부터 선택되는 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염을 앓는 대상체에게 항체 huAb1을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 적어도 1회 용량 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 용량은 0.2 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg 또는 3 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 항체는 1 mg/kg의 단일 투약 후 약 2주에, 3 mg/kg의 단일 투약 후 약 6주에, 및 10 mg/kg의 단일 투약 후 약 12주에 혈청으로부터 제거된다. huAb1의 단일 투약을 투여받은 인간에서의 혈청으로부터의 클리어런스는 같은 용량을 받은 시노몰구스 원숭이에서의 혈청으로부터의 제거보다 유의적으로 예상외로 더 느렸다. 일부 실시양태에서, 클리어런스 속도가 느리기 때문에 항체의 빈번하지 않은 투약이 가능하다. 일부 실시양태에서, 항체는 2주마다 1회 또는 그보다 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체는 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 월 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 또는 연간 4회로 투여될 수 있다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 투여 후 huAb1의 반감기는 2일 초파이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 투여 후 huAb1의 반감기는 4일 초파이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 투여 후 huAb1의 반감기는 15일 초파이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 약 1.0 mg/kg의 용량으로 투여한 후의 huAb1의 반감기는 2일 초파이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 약 3.0 mg/kg의 용량으로 투여한 후의 huAb1의 반감기는 4일 초파이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 약 10 mg/kg의 용량으로 투여한 후의 huAb1의 반감기는 15일 초파이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 약 10 mg/kg의 용량으로 투여한 후의 huAb1의 반감기는 18일 초파이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여한 후의 huAb1의 반감기는 2일 내지 25일이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게로의 3 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여한 후의 huAb1의 반감기는 4일 내지 25일이다.
- [0189] 일부 실시양태에서, CD16+ 단핵구가 증가된 대상체에게 CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체, 예컨대, huAb1 내지 huAb16으로부터 선택되는 항체를 투여하는 단계를 포함하는, CD16+ 단핵구 개수를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 류마티스 관절염을 앓는 대상체이다. 일부 실시양태에서, CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체를 투여하는 것이 CD16- 단핵구의 개수를 감소시키는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체를 대상체에게 투여하였을 때, CD16+ 단핵구의 개수는 CD16- 단핵구 개수보다 더 큰 정도로 감소된다. 일부 실시양태에서, CD16+ 단핵구의 개수는 적어도 1회 용량의 항체, 예컨대, huAb1의 투여 후, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, CD16- 단핵구 개수는 30% 미만, 20% 미만, 또는 10% 미만만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, CD16+ 단핵구의 개수 감소는 항체 용량의 투여 후 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 또는 적어도 8주 동안 지속된다. 일부 실시양태에서, CD16+ 단핵구는 CD16+ 말초 혈액 단핵구이다. 일부 실시양태에서, CD16- 단핵구는 CD16- 말초 혈액 단핵구이다.
- [0190] 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염을 앓는 대상체에게 CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체, 예컨대, huAb1 내지 huAb16으로부터 선택되는 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염과 연관된 골 흡수를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염을 앓는 대상체에게 항체 huAb1을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염과 연관된 골 흡수를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 골 흡수를 감소시키는 것은 류마티스 관절염으로 이환된 관절내 파골 세포의 개수를 감소시키는 것을 포함한다.

[0191]

일부 실시양태에서, 골 흡수는 대상체로부터의 혈장 중 CTx 및/또는 TRAP5b의 수준을 측정함으로써 측정되며, 여기서 CTx 및/또는 TRAP5b의 수준이 상승하였다면, 이는 대상체에서 골 흡수가 상승하였다는 것을 시사하는 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, CTx 및/또는 TRAP5b 수준이 감소되었다면, 이는 골 흡수가 감소하였다는 것을 시사하는 것이다. 특정 경우에는 CTx 및/또는 TRAP5b 수준을, CSF1R에 결합하는 항체로 처리하기 이전 및 이후에 측정할 수 있고/거나, 골 손실 감소에 있어 치료 효과를 모니터링하기 위해 치료 과정 전 기간 동안에 주기적으로 측정할 수 있다. CTx 및/또는 TRAP5b 수준은 ELISA (FAICEA, 또는 단편 흡착 면역포획 효소 검정법 포함; 예컨대, 퀴델(Quidel)® TRAP5b 검정법 (TECO메디컬 그룹(TECOmedical Group: 스위스 시사호) 참조)을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 관련 기술분야의 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, CSF1R에 결합하고, CSF1 및 IL-34 리간드 결합을 차단하는 항체, 예컨대, huAb1 투여가 골 흡수, 예컨대, 예를 들어, CTx 및/또는 TRAP5b 중 적어도 1종의 마커를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 골 흡수 마커의 혈청 수준은 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 75%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 골 흡수 마커의 혈청 수준 감소는 항체 용량의 투여 후 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 또는 적어도 8주 동안 지속된다.

[0192]

### 투여 경로 및 담체

[0193]

다양한 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 생체내에서 경구, 동맥내, 비경구적, 비내, 근육내, 심장내, 심실내, 기관내, 협측, 직장, 복강내, 진피내, 국부, 경피 및 척추강내, 또는 다르게는 이식 또는 흡입을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 경로로 투여될 수 있다. 대상 조성물은 정제, 캡슐제, 분제, 과립제, 연고, 액제, 좌제, 관장제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제제화될 수 있다. 항-CSF1R 항체를 코딩하는 핵산 분자는 문헌 (예컨대, 문헌 [Tang et al., *Nature* 356:152-154 (1992)] 참조)에 기술된 바와 같이, 금 미세입자 상에 코팅되어, 입자 충격 장치, 또는 "유전자 총"에 의해 진피내로 전달될 수 있다. 적절한 제제 및 투여 경로는 의도된 용도에 따라 선택될 수 있다.

[0194]

다양한 실시양태에서, 매우 다양한 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제제로 항-CSF1R 항체를 포함하는 조성물을 제공한다 (예컨대, 문헌 [Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20th ed. (2003)]; [Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7<sup>th</sup> ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004)]; [Kibbe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3<sup>rd</sup> ed., Pharmaceutical Press (2000)] 참조). 비히클, 애주번트, 및 희석제를 비롯한, 각종의 제약상 허용되는 담체가 이용가능하다. 또한, 각종의 제약상 허용되는 보조 물질, 예컨대, pH 조절제 및 완충화제, 장성 조절제, 안정제, 습윤제 또한 이용가능하다. 비제한된 예시적인 담체로는 염수, 완충 처리된 염수, 텍스트로스, 물, 글리세롤, 에탄올, 및 그의 조합을 포함한다.

[0195]

다양한 실시양태에서, 항-CSF1R 항체를 포함하는 조성물은 이들을 수성 또는 비수성 용매, 예컨대, 식물성 또는 다른 오일, 합성 지방산 글리세리드, 고급 지방산의 에스테르, 또는 프로필렌 글리콜에 용해시키거나, 혼탁시키거나 또는 유화시킴으로써; 및 원하는 경우, 종래 첨가제, 예컨대, 가용화제, 등장제, 혼탁화제, 유화제, 안정제 및 보존제와 함께 그려함으로써 피하 투여를 비롯한, 주사용으로 제제화할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 예를 들어, 허용되는 가압식 추진제, 예컨대, 디클로로플루오로메탄, 프로판, 질소 등을 사용하여 흡입용으로 제제화될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 또한 예컨대, 생체분해성 또는 비생체분해성 중합체를 이용하여 서방형 미세캡슐제로 제제화될 수 있다. 비제한된 예시적인 생체분해성 제제는 폴리 락트산-글리콜산 중합체를 포함한다. 비제한된 예시적인 비생체분해성 제제는 폴리글리세린 지방산 에스테르를 포함한다. 상기 제제를 제조하는 특정 방법은 예를 들어, EP 1 125 584 A1에 기술되어 있다.

[0196]

각각이 하나 이상의 용량의 항-CSF1R 항체를 함유하는 것인 하나 이상의 용기를 포함하는 제약 팩 및 키트 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량은 하나 이상의 추가의 작용제와 함께, 또는 그를 포함하지 않고, 항-CSF1R 항체를 포함하는 조성물의 미리 결정된 양을 함유하는 것인, 단위 투여량을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 단위 투여량은 1회용으로 미리 충전된 주사용 시린지로 공급된다. 다양한 실시양태에서, 단위 투여량으로 함유된 조성물은 염수, 수크로스 등; 완충제, 예컨대, 포스페이트 등을 포함할 수 있고/거나; 안정하고 효과적인 pH 범위 내에서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 일부 실시양태에서, 조성물은 적절한 액체, 예를 들어, 멸균수 첨가시 재구성될 수 있는, 동결건조된 분제로서 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수크로스 및 아르기닌을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 단백질 응집을 억제하는 하나 이상의 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 헤파린 및/또는 프로테오글리칸을 포함한다.

[0197]

제약 조성물은 특정 적응증의 치료 또는 예방에 효과적인 양으로 투여된다. 치료학상 유효량은 전형적으로 치료 중인 대상체의 체중, 대상체의 신체적 또는 건강 상태, 치료하고자 하는 병태의 포괄 범위, 또는 치료 중인 대상체의 연령에 의존한다. 일반적으로, 항-CSF1R 항체는 용량당 약 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (체중) 내지 약 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (체중)인 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 용량당 약 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (체중) 내지 약 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (체중)인 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 용량당 약 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (체중) 내지 약 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (체중)인 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 용량당 약 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (체중) 내지 약 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (체중)인 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 용량당 약 0.5  $\text{mg}/\text{kg}$  (체중) 내지 약 20  $\text{mg}/\text{kg}$  (체중)인 범위의 양으로 투여될 수 있다.

[0198]

항-CSF1R 항체 조성물은 필요에 따라 대상체에게 투여될 수 있다. 투여 빈도는 치료 중인 병태, 치료 중인 대상체의 연령, 치료 중인 병태의 중증도, 치료 중인 대상체의 일반적인 건강 상태 등을 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자, 예컨대, 주치의에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효 용량의 항-CSF1R 항체가 대상체에게 1회 이상 투여된다. 다양한 실시양태에서, 유효 용량의 항-CSF1R 항체가 대상체에게 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 월 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 연간 4회, 또는 그보다 덜 빈번하게 투여된다. 유효 용량의 항-CSF1R 항체가 대상체에게 적어도 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 유효 용량의 항-CSF1R 항체가 적어도 1개월, 적어도 6개월, 또는 적어도 1년의 기간을 포함하여, 다회에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0199]

### 조합 요법

[0200]

항-CSF1R 항체는 단독으로 또는 다른 치료 방식으로 투여될 수 있다. 상기 항체는 다른 치료 방식, 예를 들어, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 또는 예컨대, 또 다른 치료용 항체와 같은 생물학적 제제의 투여 이전, 실질적으로 그와 동시에, 또는 그 이후에 제공될 수 있다. 류마티스 관절염의 치료를 위해, 항-CSF1R 항체는 다른 치료제, 예를 들어, 메토트렉세이트, 항-TNF 제제, 예컨대, 레미케이드(Remicade) (인플럭시맙), 휴미라(Humira) (아달리무맙), 심포니(Simponi) (글리무맙), 및 엔브렐(Enbrel) (에타너셉트); 글루코코르티코이드, 예컨대, 프레드니손; 페플루노미드; 아조티오프린; JAK 억제제, 예컨대, CP 590690; SYK 억제제, 예컨대, R788; 항-IL-6 항체; 항-IL-6R 항체 예컨대, 토실리주맙; 항-CD-20 항체, 예컨대, 리툭시맙; 항-CD19 항체; 항-GM-CSF 항체; 항-GM-CSF-R 항체; IL-1 수용체 길항제, 예컨대, 아나킨라; CTLA-4 길항제, 예컨대, 아바타셉트; 면역억제제, 예컨대, 시클로스포린과 함께 투여될 수 있다.

[0201]

### 실시예

[0202]

하기 논의되는 실시예는 순전히 본 발명의 예시인 것으로만 의도되는 것이며, 어느 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다. 본 실시예는 하기 실험이 수행되는 유일한 실험이라거나 또는 실험의 전부임을 나타내기 위한 것이 아니다. 사용된 수치 (예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 기하기 위해 노력하였지만, 일부 실험상 오차 및 편차는 고려되어야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 부(parts)는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 도이고, 압력은 대기압 또는 그에 가까운 압력이다.

[0203]

### 실시예 1: 인간화 항-CSF1R 항체

[0204]

다양한 인간화 항-CSF1R 항체가 이전에 개발되었다. 예컨대, PCT 공개 번호 WO 2011/140249를 참조할 수 있다.

[0205]

모체 키메라 항체 가변 영역의 서열 및 인간 수용체 가변 프레임워크 영역의 서열과 함께 정렬된, 인간화 중쇄 가변 영역 및 인간화 경쇄 가변 영역의 서열이 도 1 (중쇄) 및 2 (경쇄)에 제시되어 있다. 인간 수용체 가변 프레임워크 영역 서열과 비교하여 인간화 가변 영역 서열의 변화는 박스로 표시되어 있다. 각 가변 영역에 대한 각각의 CDR은 박스로 표시된 영역에 제시되어 있고, 박스로 표시된 서열 위에 "CDR"이라고 표지되어 있다.

[0206]

하기 표 6은 항체 huAb1 내지 huAb16의 인간화 중쇄 및 인간화 경쇄에 대한 전장의 서열을 나타낸다. 각각의 상기 항체의 인간화 중쇄 및 인간화 경쇄의 명칭 및 서열식별번호는 하기 표 3에 제시되어 있다.

[0207]

<표 3>

[0208]

huAb1 내지 huAb16의 인간화 중쇄 및 경쇄

인간화 항체	인간화 HC	SEQ ID NO	인간화 LC	SEQ ID NO
huAb1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
huAb2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
huAb3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
huAb4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
huAb5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
huAb6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
huAb7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
huAb8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
huAb9	h0302-H1	56	h0302-L2	64
huAb10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
huAb11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
huAb12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
huAb13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
huAb14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
huAb15	h0311-H2	59	h0311-L0	65
huAb16	h0311-H2	59	h0311-L1	66

[0209]

[0210]

앞서 기술된 바와 같이, 16개의 인간화 항체를 인간, 시노몰구스 원숭이, 및 마우스 CSF1R ECD에의 결합에 대하여 시험하였다. 예컨대, PCT 공개 번호 WO 2011/140249를 참조할 수 있다. 항체는 마우스 CSF1R ECD가 아닌, 인간 및 시노몰구스 원숭이 CSF1R ECD, 둘 모두에 결합하는 것으로 나타났다. 인간화 항체는 또한 CSF1 및 IL-34의 인간 및 마우스 CSF1R, 둘 모두에의 결합을 차단하고, CHO 세포에서 발현되는 인간 CSF1R의 CSF1-유도성 및 IL-34-유도성 인산화를 억제시키는 것으로 나타났다. 예컨대, PCT 공개 번호 WO 2011/140249를 참조할 수 있다.

[0211]

인간 CSF1R ECD에의 결합에 대한  $k_a$ ,  $k_d$ , 및  $K_D$ 는 사전에 측정되었고, 이는 하기 표 4에 제시되어 있다. 예컨대, PCT 공개 번호 WO 2011/140249를 참조할 수 있다.

[0212]

&lt;표 4&gt;

[0213]

인간 CSF1R에 대한 인간화 항체 결합 친화도

huAb	$k_a$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$K_d$ (s <sup>-1</sup> )	$K_D$ (nM)
huAb 0301-L0H0	3.22 x 10 <sup>6</sup>	1.11 x 10 <sup>-3</sup>	0.35
huAb 0301-L0H1	3.56 x 10 <sup>6</sup>	1.22 x 10 <sup>-3</sup>	0.34
huAb 0301-L0H2	2.32 x 10 <sup>6</sup>	6.60 x 10 <sup>-4</sup>	0.28
huAb 0301-L1H0	3.29 x 10 <sup>6</sup>	1.15 x 10 <sup>-3</sup>	0.35
huAb 0301-L1H1	2.87 x 10 <sup>6</sup>	9.21 x 10 <sup>-4</sup>	0.32
huAb 0301-L1H2	2.95 x 10 <sup>6</sup>	7.42 x 10 <sup>-4</sup>	0.25
huAb 0302-L0H1	3.54 x 10 <sup>6</sup>	3.69 x 10 <sup>-3</sup>	1.04
huAb 0302-L1H1	3.47 x 10 <sup>6</sup>	4.04 x 10 <sup>-3</sup>	1.17
huAb 0302-L2H1	1.60 x 10 <sup>6</sup>	9.14 x 10 <sup>-4</sup>	0.57
huAb 0302-L0H2	3.40 x 10 <sup>6</sup>	1.79 x 10 <sup>-3</sup>	0.53
huAb 0302-L1H2	2.71 x 10 <sup>6</sup>	1.53 x 10 <sup>-3</sup>	0.56
huAb 0302-L2H2	1.84 x 10 <sup>6</sup>	8.40 x 10 <sup>-4</sup>	0.46
huAb 0311-L0H1	1.22 x 10 <sup>6</sup>	5.40 x 10 <sup>-4</sup>	0.44
huAb 0311-L1H1	1.32 x 10 <sup>6</sup>	6.64 x 10 <sup>-4</sup>	0.50
huAb 0311-L0H2	1.34 x 10 <sup>6</sup>	4.73 x 10 <sup>-4</sup>	0.35
huAb 0311-L1H2	1.51 x 10 <sup>6</sup>	6.09 x 10 <sup>-4</sup>	0.40

[0214]

## 실시예 2: 시노몰구스 원숭이 및 인간에서의 HuAb1 약동학적 성질

[0215]

huAb1의 약동학적 성질 (PK)은 시노몰구스 원숭이에서의 3개의 정맥내 (IV) 연구에서 조사하였다. 연구된 용량 범위는 단일 투약 후 3-150 mg/kg 및 반복 투약 후 3-150 mg/kg이었다. 주입 기간은 30분이었다. 반복 투약 연구에서 투약 간격은 주 1회였고, 각 동물은 총 4회 투약받았다.

[0216]

시노몰구스 원숭이에서의 huAb1의 단일 30분 IV 주입 후의 PK 프로파일은 빠른 분포, 이어서, 보다 느린 말기 (혈장으로부터의 huAb1의 가속화된 소실과 함께 종료됨)를 특징으로 하였고, 이는 표적 매개된 클리어런스와 일치한다.

[0217]

빠른 감소는 표적 매개된 클리어런스 이외에도, 부분적으로는 항-huAb1 항체에 기인하는 것일 수 있다. 그러나, ADA 반응을 증가시킬 수 있는 능력이 없는 SCID 마우스에서 유사 키메라 항-CSF1R 항체의 단일 투여가 유사한 프로파일을 보였다. 관찰된 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ )는 보다 낮은 저용량 군에서는 주입 종료 시점에 이루어졌고, 150 mg/kg 용량 군에서는 주입 종료 후 0.5-1시간째에 이루어졌다. 가속화된 말기 감소 이전의 반감기 ( $t_{1/2}$ ) 범위는 1-12일이었다.  $C_{max}$  및  $AUC_{\infty}$ 은 용량이 증가함에 따라 증가하였고,  $C_{max}$ 는 시험된 모든 용량 수준에서 용량 비례하여 증가하였다.  $AUC_{\infty}$  증가는 3 mg/kg 내지 10 mg/kg에서는 용량 비례 초파이였고, 10 mg/kg 내지 150 mg/kg에서는 용량 비례하였다.

[0218]

HuAb1 또는 위약을, 20 mM L-히스티딘, 142 mM L-아르기닌, 및 0.01% 폴리소르베이트 20을 함유하는 pH 6.3 완충제 중 20 mg/ml 농도로 제제화하였다. 건강한 성인 지원자 대상체를 각 용량 코호트 (코호트당 8명의 대상체; 6명은 약물을 받았고, 2명은 위약을 받았다)로 무작위화하였다. 용량 코호트는 0.2 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg huAb1의 단일 투약, 또는 위약이었다. HuAb1 또는 위약을 30분 동안에 걸쳐 IV 주입에 의해 투여한 후, 관찰 기간이 이어졌다. 평가하기 위해, 및 알콜 및 과격한 운동 제한에 관한 프로토콜 특이 가이던스와의 순응도를 보장하기 위해 그의 연구 약물 투여 후 72시간 동안 대상체를 구금시켰다.

[0219]

주입 출발 시점을 시점 0으로 간주하였다. 주입 출발 시점 대비 하기 시점에서의 huAb1의 혈청 농도 측정을 위해 혈액 샘플을 수집하였다:

t=0시간 (h) (이는 투약 전 최대 60분까지 수집될 수 있다),

t=25 (주입 출발 시점 후 25분), t=30분 (주입 종료 시점),

t=35분 (주입 시작에서부터 35분째, 이는 주입 종료 시점으로부터 5분째인 시점과 동가),

t=45 (주입 시작에서부터 45분째, 이는 주입 종료 시점으로부터 15분째인 시점과 동가),

- [0225]  $t=60$  (주입 시작에서부터 60분째, 이는 주입 종료 시점으로부터 30분째인 시점과 등가).
- [0226] 이후, 주입 시작 시점 기준으로 2h, 4 h, 8 h, 24 h, 36 h, 48 h, 및 72 h째, 이어서, 연구 8, 15, 22, 29, 57 및 85일째 수집하였다(공보 단락 [0190]).
- [0227] 하기와 같이 ELISA에 의해 대상체에서의 huAb1의 평균 혈청 농도를 측정하였다. 샘플을 검정용 희석제 (1% 소감마 글로불린, 0.3M NaCl, 및 0.05% 트윈20을 함유하는 PBS)로 최소 1:30으로 희석하였다. 인간 CSF1R-Fc (인간 CSF1 수용체 세포와 도메인의 인간 IgG1 Fc에의 융합 단백질)를 ELISA 플레이트 상에 코팅하였다. 표준 방법을 사용하여, 냉동된 혈청 샘플로부터의 HuAb1을 플레이트 상에서 포획하고, 호스 래디쉬 퍼옥시다제-접합된 마우스 항-인간 IgG4 항체를 사용하여 검출하였다. 본 분석 결과는 도 3에 제시되어 있다. 도 3A는 혈청 huAb1 대 시간 (주)의 로그 플롯을 보여주는 것이다. 도 3B는 같은 데이터에 대한 선형 플롯을 보여주는 것이다. 상기 데이터는 huAb1이 13주 후 10 mg/kg 코호트의 대상체로부터 제거될 것이라는 것을 제안한다. 비-선형 PK 프로파일은 표적 매개된 클리어런스와 일치한다. 하기 표 5는 각 용량에서의 계산된, huAb1의 클리어런스 (CL) 및 반감기를 보여주는 것이다. 값은 6명의 대상체에서의 평균 ± 표준 편차이다.
- [0228] <표 5>
- [0229] 인간 대상체에서 huAb1의 클리어런스 (CL) 및 반감기
- | 용량 (mg/kg) | CL (mL/h/kg) | t1/2 (h)      | t1/2 (d)    |
|------------|--------------|---------------|-------------|
| 0.2        | 1.62 ± 0.21  | 12.5 ± 1.3    | 0.5 ± 0.1   |
| 1          | 0.49 ± 0.10  | 56.8 ± 11.4   | 2.4 ± 0.5   |
| 3          | 0.18 ± 0.01  | 129.8 ± 32.7  | 5.4 ± 1.4   |
| 10         | 0.11 ± 0.02  | 490.2 ± 59.4* | 20.4 ± 2.5* |
- [0230] [0231] \* 가속화된 말기 클리어런스 이전의 1차 제거 반감기
- [0232] 인간에서 관찰된 약동학적 성질은 실질적으로 예상외로 시노몰구스 원숭이에서 관찰된 약동학적 성질과 상이하였다. 도 4에 제시되어 있는 바와 같이, 인간에서의 huAb1의 클리어런스는 시노몰구스 원숭이에서의 제거보다 훨씬 더 느리게 이루어졌다.
- [0233] 실시예 3: huAb1은 골 흡수 마커인 CTx 및 TRAP5b를 억제시킨다.
- [0234] huAb1 투여가 CSF1R 리간드인 CSF1 및 IL-34를 현저히 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 시판용 ELISA (R&D 시스템즈(R&D Systems: 미국 미네소타주 미니애폴리스))를 사용하여 대상체로부터의 혈청 중 CSF1 및/또는 IL-34의 수준을 측정함으로써 맹검 샘플을 추정상 huAb1 코호트 및 추정상 위약 코호트로 분류하는 데 상기와 같은 증가를 이용하였다. 도 9를 참조할 수 있다. 샘플을 그의 추정상 코호트로 분류한 후, huAb1이 골 흡수의 마커인 CTx를 억제시키는 데 효과적인지 여부를 측정하기 위해 혈청 CTx를 측정하였다. 시판용 ELISA (IDS 세럼 크로스랩스 ELISA(IDS Serum CrossLaps ELISA))를 사용하여 혈청 CTx 또한 측정하였다. 혈청 샘플은 사전에 냉동시켰다.
- [0235] 본 실험의 결과는 도 5에 제시되어 있다. CSF1이 낮은 대상체, 및 그레므로, 추정상 위약 코호트인 도 5A에서, 혈청 CTx 수준은 명시된 3가지 용량에서 실질적으로 변함이 없다 (상기 도면에서 n=2는 코호트당 2명의 대상체가 존재하였다는 것을 의미한다). CSF1이 높은 대상체, 및 그레므로, 추정상 huAb1 코호트인 도 5B에서, 혈청 CTx 수준은 용량에 의존하는 방식으로 억제되었으며, 이는 huAb1이 골 흡수를 억제시킬 수 있다는 것을 시사한다 (상기 도면에서 n=6은 코호트당 6명의 대상체가 존재하였다는 것을 의미한다).
- [0236] huAb1이 역시 골 흡수의 마커인 TRAP5b 수준을 억제시키는 데 효과적인지 여부를 측정하기 위해 혈청 TRAP5b 수준 또한 측정하였다. 시판용 ELISA (마이크로뷰 본 헬쓰 Trap5b 어세이(MicroVue Bone Health Trap5b Assay), REF 8033, 퀄셀)를 사용하여 혈청 TRAP5b를 측정하였다. 혈청 샘플은 사전에 냉동시켰다. 본 실험의 결과는 도 6에 제시되어 있다. CSF1이 낮은 대상체, 및 그레므로, 추정상 위약 코호트인 도 6A에서, 혈청 TRAP5b 수준은 명시된 3가지 용량에서 실질적으로 변함이 없다 (상기 도면에서 n=2는 코호트당 2명의 대상체가 존재하였다는 것을 의미한다). CSF1이 높은 대상체, 및 그레므로, 추정상 huAb1 코호트인 도 6B에서, 혈청 TRAP5b 수준은 하락하는 경향을 보였는데, 이는 huAb1이 상기 골 흡수 마커를 억제시킬 수 있다는 것을 제안하는 것이다 (상기 도면에서 n=6은 코호트당 6명의 대상체가 존재하였다는 것을 의미한다).
- [0237] 실시예 4: huAb1은 인간에서 CD16+ 단핵구를 억제시킨다.

[0238]

HuAb1은 시노몰구스 원숭이에서 CD16- 단핵구 수준은 실질적으로 변함없이 그대로 유지시키면서, CD16+ 단핵구 수준은 억제시킨다고 앞서 입증되었다. 하기와 같이 유세포 분석법에 의해 용량 수준당 8명의 대상체 (6명의 대상체는 huAb1을 받았고, 2명의 대상체는 위약을 받았다) 각각에서 CD16+ 단핵구 수준을 측정하였다. 시토-체스(Cyto-Chex)® 채혈관 (스트렉(Streck))으로 전혈을 수집하고, 수집 후 48시간 이내에 분석하였다. 75  $\mu\text{l}$ 의 혈액을 항-CD45, 항-CD14, 항-CD16 (모두 BD 바이오사이언시스(BD Biosciences)) 및 항-HLA-DR (R&D 시스템즈) 모노클로날 항체로 염색하였다. 세포의 절대 개수 측정을 위해 아큐체크® 카운팅 비즈(AccuCheck® Counting Beads) (라이프 테크놀러지즈(Life Technologies))를 추가하였다. 샘플을 FACS칸토(FACSCanto)™ II (BD 바이오사이언시스) 상에서 전개시키고, 플로우조(FlowJo) 소프트웨어 (트리 스타 인크.(Tree Star Inc.))를 사용하여 분석하였다. CD45+HLA-DR+SSC<sup>int</sup> CD14+ 세포로 확인된 단핵구를 고전적 (CD14++CD16-), 중간 (CD14++CD16+), 및 비고전적 (CD14+CD16++)인 것으로 확인되는 3가지 단핵구 서브세트로 세분하고, 혈액 1  $\mu\text{l}$ 당의 그 개수를 계수하였다.

[0239]

본 실험의 결과는 도 7에 제시되어 있다. 각 코호트에서 다양한 시간량 동안 실질적으로 감소된 비고전적 CD16+ 단핵구 수준이 관찰되었다. 0.2 mg/kg에서, 비고전적 CD16+ 단핵구 수준은 1주 미만인 기간 동안 6명의 추정상 huAb1 대상체에서 감소되었다. 1 mg/kg에서, 비고전적 CD16+ 단핵구 수준은 적어도 1주 동안 6명의 추정상 huAb1 대상체에서 감소되었다. 3 mg/kg에서, 비고전적 CD16+ 단핵구 수준은 적어도 4주 동안 6명의 추정상 huAb1 대상체에서 감소되었다. 마지막으로, 10 mg/kg에서, 비고전적 CD16+ 단핵구 수준은 8주간의 연구 기간 동안 6명의 추정상 huAb1 대상체에서 감소되었다. 본 결과는 huAb1의 빈번하지 않은 투약이 CD16+ 단핵구를 장기간 지속적으로 억제시킬 수 있다는 것을 제안한다. 중간 CD16+ 단핵구의 유사한 감소 또한 관찰되었다 (데이터는 나타내지 않음).

[0240]

고전적 CD16- 단핵구 수준 또한 측정하였다. 도 8에 제시된 바와 같이, CD16- 단핵구 수준 변화는 모든 투약 수준에 있어서 6명의 추정상 huAb1 대상체와 추정상 위약 대상체 사이에 차이는 없었다.

[0241]

#### 실시예 5: 건강한 지원자 및 RA 환자에서의 HuAb1 약동학적 성질

[0242]

HuAb1을, 20 mM L-히스티딘, 142 mM L-아르기닌, 및 0.01% 폴리소르베이트 20을 함유하는 pH 6.3 완충제 중 20 mg/ml 농도로 제제화하였다. 건강한 성인 지원자 2명 및 RA 환자 3명은 14일 간격을 두고 3 mg/kg huAb1의 2회 용량을 받았다. HuAb1을 30분 동안에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여한 후, 관찰 기간이 이어졌다. 주입 출발 시점을 시점 0으로 간주하였다.

[0243]

공보 단락 [0190]에 기술되어 있는 바와 같이 ELISA에 의해 건강한 지원자에서의 huAb1의 혈청 농도를 측정하였다. 같은 검정법을 이용하여 상이한 코팅제를 사용함으로써 RA 환자에서의 huAb1의 혈청 농도를 측정하였다. RA 환자로부터의 샘플에 대한 코팅제는 마우스 IgG1 Fc에 응합된 인간 CSF1 수용체 세포의 도메인인 인간 CSF1R-Fc 단백질이었다. 건강한 지원자 및 RA 환자, 둘 모두로부터 얻은 분석 결과는 도 10에 제시되어 있다. 오픈형 동그라미 표시 및 솔리드형 삼각형 표시는 각각 건강한 지원자 및 RA 환자로부터의 데이터를 나타낸다. 과선 및 실선은 각각 건강한 지원자 및 RA 환자에 대한 군별 평균이다. 그래프로 나타내기 위한 군별 평균 계산 목적으로 정량 하한 (LLOQ) 미만인 데이터는 0인 것으로 간주하였다. 제1 용량 투여 후, 3 mg/kg 이중 투약 코호트에서의 HuAb1 혈청 농도는 건강한 지원자의 경우, 최대 대략 12주째까지 측정 가능하였고, RA 환자의 경우, 최대 8주째까지, 및 가능하게는 8주보다 장기간 동안 (현재까지 측정된 데이터 점에 기초하였을 때) 측정 가능하였다.

[0244]

#### 실시예 6: huAb1이 RA 환자에서 CD16+ 단핵구를 감소시킨다.

[0245]

14일 간격을 두고 2회 용량 3 mg/kg huAb1을 받은 2명의 각각의 건강한 지원자에서 CD16+ 단핵구 수준을 측정하였다. 14일 간격을 두고 2회 용량 3 mg/kg huAb1을 받은 3명의 각각의 RA 환자에서도 또한 CD16+ 단핵구 수준을 측정하였다. 실시예 4에 기술된 바와 같이, 시토-체스® 채혈관으로 전혈을 수집하고, 분석하였다.

[0246]

본 실험의 결과는 도 11 및 12에 제시되어 있다. 건강한 지원자에서, huAb1 ("FPA008")의 제1 투약 후 최대 6 주째까지 비고전적 CD16+ 단핵구 수준이 실질적으로 감소된 것으로 관찰되었다. 도 11을 참조할 수 있다. RA 환자에서, huAb1의 제1 투약 후 최대 2주째까지 비고전적 CD16+ 단핵구 수준이 실질적으로 감소된 것으로 관찰되었다. 도 12를 참조할 수 있다.

[0247]

#### 서열 표

[0248]

하기 표 6은 본원에서 논의되는 특정 서열을 제공한다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 폴리펩티드 및 항체 서열

은 리더 서열 없이 제시된다.

[0249] <표 6>

[0250] 서열 및 설명

SEQ ID NO	설명	서열
1	hCSF1R (전장, 리더 서열 포함하지 않음)	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPSPSHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAIHL YVKDPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRRAKF IGSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVKQVVI PGPPALTLP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGKHST SMFRRVVES A YNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYI GFPSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVELEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHTHP PDEFELFTPVV VACMSIMALL LLLLRLLYK YKQKPKYQVR WIIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKAVAKMLK STAHADEKEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSSLSP QDPEGGVYD KNHLEKKVY RRDSGFSSQG VDTYVEMRVPV STSSNDSFSE QDLKDEDGRP LELRDLHFS SVAQGMAFL ASKNCIHRDV AARNVLLITNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDGYQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYTNLPSS SRSGGSGSSS SELEEESSSE HLTCCEQGDI AQPLLQPNNY QFC
2	hCSF1R (전장, 리더 서열 포함)	MGPVLVLLL VATAWHGQGI PVIIEPSVPEL VVKGATVTL RCVGNGSVEW DGPPSPHWTL YSDGSSSILS TNATFQNTG TYRCTEPGDP LGSSAAIHLVY VKDPARPWNV LAQEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRVGRGRPLMR HTNYSFSPWH GTIHRRAKFQ IGSQDYQCSAL MGGRKVMSIS IRLKVVKVIP GPPALTLPV AELVRIRGEAA QIVCSASSV DVNFDVFLQHN NNTKLAIPQQS DFHNNRYQKV LTNLNLDQVDQH AGNYSCVVA SNVQGKHSTS MFFRVVESAY LNLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWV ALTFELTLRY PPEVSVIWTF INGGTLLICA ASGYPQPNVT WJQCSGHTDR CDEAQVLQWV DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVELEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAHTHP PDEFELFTPVVV ACMSIMALL LLLLRLLYK YKQKPKYQVRW KIIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVEAT AFGLGKEDAV LKAVAKMLKS TAHADEKEAL MSELKIMSHL GQHENIVNL GACTHGGPV LITEYCCYGD LLNFLRRKA AMLGPSSLSP QDPEGGVYD KNHLEKKVYR RDSGFSQGV DTYVEMRVPV TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDLHFSS QVAQGMAFLA SKNCIHRDV A RNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKGNARLPVK WMAPESIFDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFL LGLNPyPGIL VNSKFYKLVK DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALEPTH RPTFQQICSFQ QEQAQEDRR E RDTYTNLPSSS RSGGSGSSSS ELEEESSSEH LTCCEQGDIQ QPLLQPNNYQ FC
5	hCSF1R ECD.506	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPSPSHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAIHL YVKDPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRRAKF IGSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVKQVVI PGPPALTLP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGKHST SMFRRVVES A YNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYI GFPSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ

[0251]

		SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAH
6	hCSF1R ECD.506-Fc	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPSPHWT LYSDGSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPARPWN VLAQEVVVF DQDALLPCLL TDVPLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVKVVI PGPPALTLP AELVRIRGEA AQIVCASSV DVNFDFVLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTINLDQVD FQHAGNYSCV ASNQVQGHST SMFFRVRVESA YLNLSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFTELTR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVQNV WDDPYPEVLS QEPFHKTQV SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKTHTCP CPAPELLGGP SVFLFPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVSVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTTK AKGQPREPQV YTLPSSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVLS DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
7	시노 CSF1R ECD (리더 서열 포함)	MGPVLLLLL VVTAWHGQGI PVIIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNT TYRCTEPGDP LGGSAAIHL VKDPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLPVA ELVRIRGEAA QIVCASAISNID VDFDVELQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGKHSTS MFFRVRVVE LDLSSQNLI QEVTVEGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPK LKPSEAGRYL FLARNPGGWR ALTFTELTR PPEVSVIWT INSSGTLCA ASGYQPQNV WLQCAHTDR CDEAQVQNV VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAR SEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRT EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVSVSLT VLHQDWLNGE EYKCKVSNKA LPAPIEKTTK AKGQPREPQ YTLPSSRDE LTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIA AVEWESNGQPE ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QGNVFSCVM MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
8	시노 CSF1R ECD-Fc (리더 서열 포함)	MGPVLLLLL VVTAWHGQGI PVIIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNT TYRCTEPGDP LGGSAAIHL VKDPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLPVA ELVRIRGEAA QIVCASAISNID VDFDVELQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGKHSTS MFFRVRVVE LDLSSQNLI QEVTVEGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPK LKPSEAGRYL FLARNPGGWR ALTFTELTR PPEVSVIWT INSSGTLCA ASGYQPQNV WLQCAHTDR CDEAQVQNV VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAR SEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRT EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVSVSLT VLHQDWLNGE EYKCKVSNKA LPAPIEKTTK AKGQPREPQ YTLPSSRDE LTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIA AVEWESNGQPE ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QGNVFSCVM MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
3	경쇄 리더 서열	METDTLLLWV LLLWVPGSTG
4	중쇄 리더 서열	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS
9	Fab 0301 중쇄 가변 영역	EVQLQQSGPE LVRPGASV р KM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSVTV SS
10	Fab 0301 경쇄 가변 영역	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSD YDGDNYMNWy QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGTKEI K
11	Fab 0302	EIQLQQSGPE LVKPGASV р KM SCKASGYTFS DFNIHWVKQK PGQGLEWIGY

	중쇄 가변 영역	INPYTDVTYY NEFKKGKATL TSDRSSLSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTSITVS S
12	Fab 0302 경쇄 가변 영역	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI K
13	Fab 0311 중쇄 가변 영역	EIQLQQSGPD LMKGASVRM SCKASGYIFT DYNMHWVKQN QGKSLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWKGTTLTIV SS
14	Fab 0311 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI K
15	0301 중쇄 CDR1	GYTFTDNYMI
16	0301 중쇄 CDR2	DINPYNGGTT FNQKFKG
17	0301 중쇄 CDR3	ESPYFSNLYV MDY
18	0301 경쇄 CDR1	KASQSVDYDG DNYMN
19	0301 경쇄 CDR2	AASNLES
20	0301 경쇄 CDR3	HLSNEDLST
21	0302 중쇄 CDR1	GYTFSDFNH
22	0302 중쇄 CDR2	YINPYTDVTY YNEKFKG
23	0302 중쇄 CDR3	YFDGTFDYAL DY
24	0302 경쇄 CDR1	RASESVDNYG LSFMN
25	0302 경쇄 CDR2	TASNLES
26	0302 경쇄 CDR3	QQSKELPWT
27	0311 중쇄 CDR1	GYIFTDYNMH
28	0311 중쇄 CDR2	EINPNNGVVV YNQKFKG
29	0311 중쇄 CDR3	ALYHSNFGWY FDS
30	0311 경쇄 CDR1	KASQSVDYDG DSHMN
31	0311 경쇄 CDR2	TASNLES

[0253]

32	0311 경쇄 CDR3	QQGNEDPWT
33	cAb 0301 중쇄	EVQLQSGP E LVRPGASV KM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSV TV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYEPEPVT VSWNSGALTS GVHTFP AVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPCP C PAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDV SQ EDPEVQFNWY VDGVEVHN AK TKPREEQFNS TYRVVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPS QEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWE SNGQPE NNYKTTPPV VL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFS CSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
34	cAb 0301 경쇄	NIVLTQSPAS LAVSLGQ R AT ISCKASQ SVD YDGDN YM NWY QQKPGQPPKL LIYASNL ES GIPARFSGSG SGTDFTLN IH PVEEE DAAT Y YCHLSNEDL S TFGGGT KLEI KRTVAAPS V IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQ S GNSQESVTEQ DSKDSTY SLS STTLSKAD Y EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
35	cAb 0302 중쇄	EIQLQSGP E LVKPGASV KM SCKASGYTFS DFNIHWVKQK PGQGLEWIGD INPYTDV TV NEKFKGKATL TSDRSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTDFYALD Y WGQGT SITV S SASTKGPSV PLAPCSRST SESTAALGCLV KDYFPEPVT SWNSGALT SG VHTFP AVLQ SGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPCP C PAPEFLGGP SVFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVV DV SQ DPEVQFNWY V DGVEVHN AK TKPREEQFN ST YRVVSLTV HQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPS QEEMT KQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWE SNGQPE NNYKTTPPV L DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFS CSVM HEALHNHYTQ SLSL SLGK
36	cAb 0302 경쇄	DVVVTQTPAS LAVSLGQ R AT ISCKAS E SVD NYGLSF MNW Y QQKPGQPPKL LIYASNL ES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEEE DAAT Y FCQOSKELP W TFGGGTRLEI KRTVAAPS V IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQ S GNSQESVTEQ DSKDSTY SLS STTLSKAD Y EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
37	cAb 0311 중쇄	EIQLQSGP E LMKPGASV KM SCKASGYI FT DYNMHWVKQ QGKSLEWMGE INPNNGVVY NQKFKGTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTR AL YHSNFGWYFD SWKGCTT LTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYEPEPVT VSWNSGALTS GVHTFP AVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPCP C PAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDV SQ EDPEVQFNWY VDGVEVHN AK TKPREEQFNS TYRVVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPS QEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWE SNGQPE NNYKTTPPV VL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFS CSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
38	cAb 0311 경쇄	DIVLTQSPAS LAVSLGQ R AT ISCKASQ SVD YDGDSHM NWY QQKPGQPPKL LIYASNL ES GIPARFSGSG SGAFTLTH PVEEE DAAT Y YCQQGNEDP W TFGGGTRLEI KRTVAAPS V IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQ S GNSQESVTEQ DSKDSTY SLS STTLSKAD Y EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
39	h0301-H0 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSV KV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLTV SS
40	h0301-H1 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSV KV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGTTF NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLTV SS
41	h0301-H2 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSV KV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGTTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLTV SS
42	H0302-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSV KV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWMGY

	중쇄 가변 영역	INPYTDVTVVY NEFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLVTVS S
43	H0302-H2 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTVVY NEFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLVTVS S
44	H0311-H1 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SS
45	H0311-H2 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SS
46	h0301-L0 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAT LSLSLSPGERAT LSCKASQSVY YDGDNYMWNWY QQKPGQAPRL LIYASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTTKVEI K
47	h0301-L1 경쇄 가변 영역	NIVLTQSPAT LSLSLSPGERAT LSCKASQSVY YDGDNYMWNWY QQKPGQAPRL LIYASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTTKVEI K
48	H0302-L0 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAT LSLSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI K
49	H0302-L1 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAT LSLSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI K
50	H0302-L2 경쇄 가변 영역	EIVVTQSPAT LSLSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTTKVEI K
51	H0311-L0 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAT LSLSLSPGERAT LSCKASQSVY YDGDSHMWNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTTKVEI K
52	H0311-L1 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPAT LSLSLSPGERAT LSCKASQSVY YDGDSHMWNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTTKVEI K
53	h0301-H0 중쇄	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLVYMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCP CPPAEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSLSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTTPPV DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLKG
54	h0301-H1 중쇄	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNNGGTTF NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLVYMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCP CPPAEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSLSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTTPPV DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLKG

55	h0301-H2 중쇄	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNNGGTTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSVV TVPVSSSLGT KTYTCNDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCP CPPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ EDEEVQFNWY VDGVEVHNNAK TKFREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQFE NNYKTTPPVLD DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
56	H0302-H1 중쇄	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWMGY INPYTDVTY NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLVTV SASTKGPSV FPLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTW SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPVSSSLGT KTYTCNDHKP SNTKVDKRV SKYGPPCPFC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWY DGVEVHNNAKT KPREEQFNST YRVSVLTV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SIEKTISK AKGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIA VEWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQ KSLSLSLGK
57	H0302-H2 중쇄	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTY NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLVTV SASTKGPSV FPLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTW SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPVSSSLGT KTYTCNDHKP SNTKVDKRV SKYGPPCPFC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWY DGVEVHNNAKT KPREEQFNST YRVSVLTV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SIEKTISK AKGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIA VEWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQ KSLSLSLGK
58	H0311-H1 중쇄	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVYVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKYFPEPVT VSWNSGALTGS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSVV TVPVSSSLGT KTYTCNDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCP CPPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ EDEEVQFNWY VDGVEVHNNAK TKFREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQFE NNYKTTPPVLD DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
59	H0311-H2 중쇄	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVYVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKYFPEPVT VSWNSGALTGS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSVV TVPVSSSLGT KTYTCNDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCP CPPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ EDEEVQFNWY VDGVEVHNNAK TKFREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQFE NNYKTTPPVLD DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
60	h0301-L0 경쇄	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQGS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADY EHKKVYACEV THQGLSSPV KSFNRGEC
61	h0301-L1 경쇄	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQGS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADY EHKKVYACEV THQGLSSPV KSFNRGEC
62	H0302-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW

	경체	TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQG GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
63	H0302-L1 경체	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQG GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
64	H0302-L2 경체	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQG GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
65	H0311-L0 경체	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSV S YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQG GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
66	H0311-L1 경체	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSV S YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQG GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
67	인간 CSF1	EEVSEYCSHM IGSGLQLSQL RLIQDSQMET S CQITFEFVDO EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLLEVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS
68	인간 IL-34	NEPLEMWPLT QNEEECTVTGFL RDQLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVLSATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLLLNVQO QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSPQSCS PEPSLQYAT QLYPPPWPSSPPHSTGSV RPVRAQGEGL LP
69	인간 수용체 A FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
70	인간 수용체 A FR2	WVRQAPGQGL EWMG
71	인간 수용체 A FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
72	인간 수용체 A FR4	WGQGTLVTVS S
73	인간 수용체 B FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
74	인간 수용체 B FR2	WVRQAPGQGL EWMG
75	인간 수용체 B	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR

	FR3	
76	인간 수용체 B FR4	WGQGTLTVSS
77	인간 수용체 C FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
78	인간 수용체 C FR2	WVRQAPGQGL EWMG
79	인간 수용체 C FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
80	인간 수용체 C FR4	WGQGTLTVVS S
81	인간 수용체 D FR1	EIVLTQSPAT LSLSFGERAT LSC
82	인간 수용체 D FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
83	인간 수용체 D FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
84	인간 수용체 D FR4	FGGGTKVEIK
85	인간 수용체 E FR1	EIVLTQSPAT LSLSFGERAT LSC
86	인간 수용체 E FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
87	인간 수용체 E FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
88	인간 수용체 E FR4	FGQGTTKVEIK
89	인간 수용체 F FR1	EIVLTQSPAT LSLSFGERAT LSC
90	인간 수용체 F FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
91	인간	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC

[0258]

	수용체 F FR3	
92	인간 수용체 F FR4	FGQGTKVEIK
93	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNGSVE WDGPISPYWT LDPESPGSTL TTRNATFKNT GTYRCTELED PMAGSTTIHL YVKDPAHWSN LLAQEVTVVE GQEAVLPCLI TDPALKDSVS LMREGGRQVL RKTVYFFSPW RGFIIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVNRVH PEPPQIKEP SKLVRIRGEA AQIVCSATNA EVGFNVLKLR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK VRALSLNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGRTRA TMNFQVVES A YLNLTSEQSL LQEVSVDL ILTVHADAYP SIQHYNWTYL GPFEDQRKL EFITQRAIYR YTFKLFNLRV KASEAGQYFL MAQNKGWNN LTFLTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGHTDRC DEAQALQWN DTHPEVLSQK FFDKVIIQSQ LPIGTLKHN M TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGQSKQEPK SSDKTHTCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHN M TKPREGQYNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLLPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPV DSDGSFFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
94	인간 IgG4 S241P	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPV APEFLGPPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHN M AKT PREGQFVNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPEENN YKTPPVLD S DGSFFFLYSRL TVDKSRWQEG N V FSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
95	인간 Igκ	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC

[0259]

## 도면

## 도면1a

Ab ID	L/H 채	모체	CDRII																									인간 수용체 A			인간 수용체 B																								인간 수용체 C		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43												
Ab0301			B	V	Q	L	Q	S	G	P	E	L	V	R	P	G	A	S	V	K	M	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	N	Y	M	I	W	U	K	Q	S	H	G	X													
Ab1	h0301-L0H0	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	R	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab2	h0301-L0H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	R	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab3	h0301-L0H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab4	h0301-L1H0	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab5	h0301-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab6	h0301-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab0302	모체	B	I	Q	L	Q	S	G	P	B	L	V	K	P	G	A	S	V	K	M	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	P	N	I	H	W	V	K	Q	P	G	O															
Ab7	h0302-L0H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	P	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab8	h0302-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	P	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab9	h0302-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab10	h0302-L0H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	P	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab11	h0302-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	P	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab12	h0302-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	P	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab0311	모체	C	B	I	Q	L	Q	S	G	P	B	L	M	K	P	G	A	S	V	K	M	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	Y	N	M	H	W	V	K	Q	N	G	X														
Ab13	h0311-L0H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	Y	N	M	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab14	h0311-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	Y	N	M	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab15	h0311-L0H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	Y	N	M	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													
Ab16	h0311-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	P	T	D	Y	N	M	H	W	V	R	Q	A	P	G	O													

## 도면1b

Ab ID	L/H 쇄	CDRH2
CAB0301	인간 수용체 A	44 45 46 47 48 49
Ab1	h0301-L0HO	S L E W I G D I N P Y N G G T T F N Q K P K G R A T L T V E K S S T A Y M Q L
Ab2	h0301-L0H1	G L E W M G D I N P Y N G G T T F N Q K P K G R V T I T A D K S T S T A Y M E L
Ab3	h0301-L0H2	G L E W I G D I N P Y N G G T T F N Q K P K G R A T L T V D K S T S T A Y M E L
Ab4	h0301-L1HO	G L E W M G D I N P Y N G G T T F N Q K P K G R V T I T A D K S T S T A Y M E L
Ab5	h0301-L1H1	G L E W M G D I N P Y N G G T T F N Q K P K G R V T I T A D K S T S T A Y M E L
Ab6	h0301-L1H2	G L E W I G D I N P Y N G G T T F N Q K P K G R V T I T A D K S T S T A Y M E L
CAB0302	인간 수용체 B	60 61 62 63 64 65
Ab7	h0302-L0H1	G L E W M G Y I N P Y T D V T V Y N B K P K G R V T I T A D K S T S T A Y M E L
Ab8	h0302-L1H1	G L E W M G Y I N P Y T D V T V Y N B K P K G R V T I T A D K S T S T A Y M E L
Ab9	h0302-L2H1	G L E W M G Y I N P Y T D V T V Y N B K P K G R V T I T A D K S T S T A Y M E L
Ab10	h0302-L0H2	G L E W I G Y I N P Y T D V T V Y N B K P K G R A T L T S D K S T S T A Y M E L
Ab11	h0302-L1H2	G L E W I G Y I N P Y T D V T V Y N B K P K G R A T L T S D K S T S T A Y M E L
Ab12	h0302-L2H2	G L E W I G Y I N P Y T D V T V Y N B K P K G R A T L T S D K S T S T A Y M E L
CAB 0311	인간 수용체 C	66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82
Ab13	h0311-L0H1	S L E W M G E I N P N N G V V V N Q K P K G T T T L T V D K S S S T A Y M D L
Ab14	h0311-L1H1	G L E W M G E I N P N N G V V V N Q K P K G R V T I T A D K S T S T A Y M E L
Ab15	h0311-L0H2	G L E W M G E I N P N N G V V V N Q K P K G T T T L T V D K S T S T A Y M E L
Ab16	h0311-L1H2	G L E W M G E I N P N N G V V V N Q K P K G T T T L T V D K S T S T A Y M E L

## 도면1c

Ab ID	L/H 쇄	모체	CDRH3												SEQ	ID	NO	
			82a	82b	82b	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	
CAb0301	인간 수용체 A	N S L T S B D S A V Y Y C A R E B S P Y F S N L Y V M D Y W G Q G T L V T V S S	95	96	97	98	99	100	100a	100b	100c	100d	100e	101	102	103	104	9
Ab01	h0301-L-H0	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B S P Y F S N L Y V M D Y W G Q G T L V T V S S	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72	69-72
Ab02	h0301-L-H01	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B S P Y F S N L Y V M D Y W G Q G T L V T V S S	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
Ab03	h0301-L-H02	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B S P Y F S N L Y V M D Y W G Q G T L V T V S S	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Ab04	h0301-L-H0	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B S P Y F S N L Y V M D Y W G Q G T L V T V S S	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41
Ab05	h0301-L-H1	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B S P Y F S N L Y V M D Y W G Q G T L V T V S S	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
Ab06	h0301-L-H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B S P Y F S N L Y V M D Y W G Q G T L V T V S S	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
CAb0302	인간 수용체 B	S S L T S E D S A V Y Y C A S Y P D G T F D Y A L D Y W G Q G T S I T V S S	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Ab07	h0302-L-H01	S S L R S E D T A V Y Y C A S Y P D G T F D Y A L D Y W G Q G T L V T V S S	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76	73-76
Ab08	h0302-L-H1	S S L R S E D T A V Y Y C A S Y P D G T F D Y A L D Y W G Q G T L V T V S S	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
Ab09	h0302-L-H2	S S L R S E D T A V Y Y C A S Y P D G T F D Y A L D Y W G Q G T L V T V S S	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
Ab10	h0302-L-H02	S S L R S E D T A V Y Y C A S Y P D G T F D Y A L D Y W G Q G T L V T V S S	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Ab11	h0302-L-H1	S S L R S E D T A V Y Y C A S Y P D G T F D Y A L D Y W G Q G T L V T V S S	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Ab12	h0302-L-H2	S S L R S E D T A V Y Y C A S Y P D G T F D Y A L D Y W G Q G T L V T V S S	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
CAb 0311	인간 수용체 C	H S L T S E D S A V Y Y C A R E B A L Y H S N P G W Y F D S W G Q G T L V T V S S	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80	77-80
Ab013	h0311-L-H01	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B A L Y H S N P G W Y F D S W G Q G T L V T V S S	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Ab014	h0311-L-H1	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B A L Y H S N P G W Y F D S W G Q G T L V T V S S	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Ab015	h0311-L-H02	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B A L Y H S N P G W Y F D S W G Q G T L V T V S S	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Ab16	h0311-L-H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E B A L Y H S N P G W Y F D S W G Q G T L V T V S S	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

## 도면2a

Ab ID	L/H 쇄	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 27a 27b 27c 27d 28 29 30 31 32 33 34																																					
		인간 수용체 D																																					
Ab0301	N	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	G	O	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	N	Y	M	N	
Ab01	h0301-L0H0	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	N	Y	M	N
Ab2	h0301-L0H1	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	N	Y	M	N
Ab3	h0301-L0H2	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	N	Y	M	N
Ab4	h0301-L1H0	N	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	N	Y	M	N
Ab5	h0301-L1H1	N	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	N	Y	M	N
Ab6	h0301-L1H2	N	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	N	Y	M	N
Ab0302	인간 수용체 E	D	V	V	V	T	O	T	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	I	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	P	M	N
Ab7	h0302-L0H1	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	P	M	N
Ab8	h0302-L1H1	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	P	M	N
Ab9	h0302-L2H1	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	P	M	N
Ab10	h0302-L0H2	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	P	M	N
Ab11	h0302-L1H2	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	P	M	N
Ab12	h0302-L2H2	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	P	M	N
Ab0311	인간 수용체 F	D	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N
Ab13	h0311-L0H1	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N
Ab14	h0311-L1H1	D	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N
Ab15	h0311-L0H2	E	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N
Ab16	h0311-L1H2	D	I	V	L	T	O	S	P	A	T	I	S	I	S	P	G	B	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N

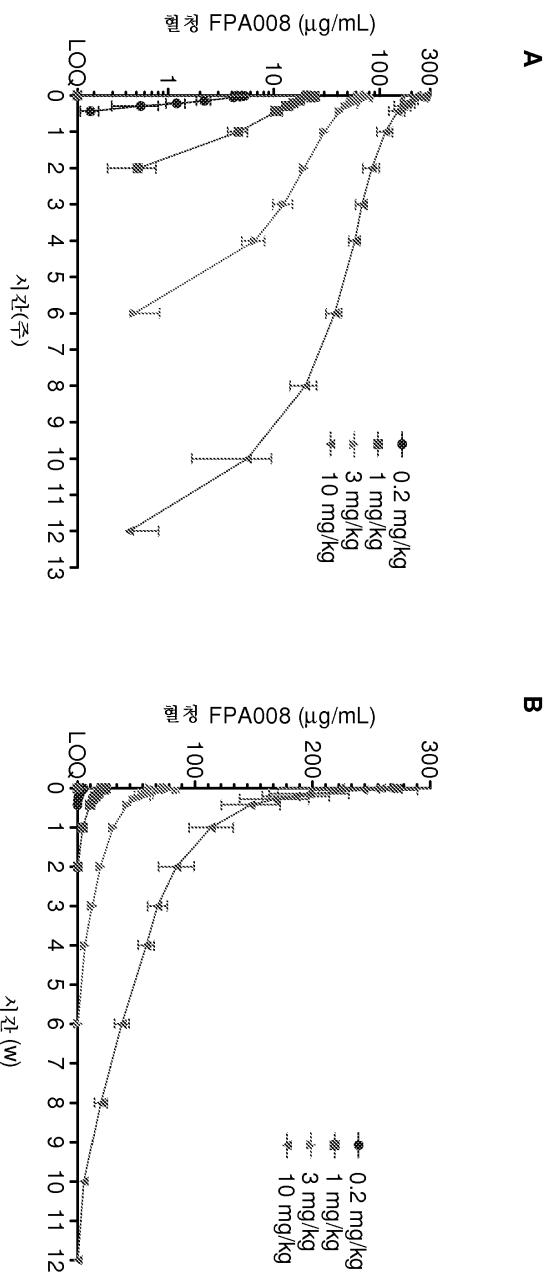
## 도면2b

Ab ID	L/H 쇄	도제	인간 수용체	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
cAb0301			D	W	Y	Q	Q	K	P	G	O	P	K	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	T	D				
Ab1	h0301-L0HO			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	T	D			
Ab2	h0301-L0H1			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	T	D			
Ab3	h0301-L0H2			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	T	D			
Ab4	h0301-L0H0			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	T	D			
Ab5	h0301-L1H1			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T			
Ab6	h0301-L1H2			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T			
cAb0302		도제		W	P	Q	K	P	G	O	P	P	K	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D			
	인간 수용체	E		W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab7	h0302-L0H1			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab8	h0302-L1H1			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab9	h0302-L2H1			W	P	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D			
Ab10	h0302-L0H2			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab11	h0302-L1H2			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab12	h0302-L2H2			W	P	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D			
cAb 0311		도제		W	Y	Q	Q	K	P	G	O	P	P	K	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	A	D		
	인간 수용체	F		W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab13	h0311-L0H1			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab14	h0311-L1H1			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab15	h0311-L0H2			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		
Ab16	h0311-L1H2			W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	T	D		

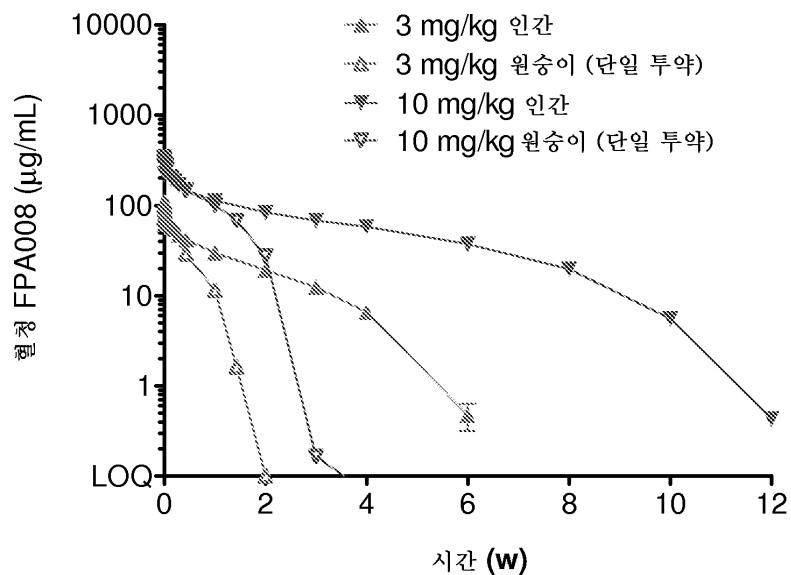
## 도면2c

Ab ID	L/H	Seq	HD	NO
cab0301	모체	71		
	인간 수용체	72		
Ab1	h0301-L0H0	73		
Ab2	h0301-L0H1	74		
Ab3	h0301-L0H2	75		
Ab4	h0301-L1H0	76		
Ab5	h0301-L1H1	77		
Ab6	h0301-L1H2	78		
cab0302	모체	79		
	인간 수용체	80		
Ab7	h0302-L0H1	81		
Ab8	h0302-L1H1	82		
Ab9	h0302-L1H1	83		
Ab10	h0302-L0H2	84		
Ab11	h0302-L1H2	85		
Ab12	h0302-L1H2	86		
cab0311	모체	87		
	인간 수용체	88		
Ab13	h0311-L0H1	89		
Ab14	h0311-L1H1	90		
Ab15	h0311-L0H2	91		
Ab16	h0311-L1H2	92		
	CDR L3	93		
		94		
		95		
		96		
		97		
		98		
		99		
		100		
		101		
		102		
		103		
		104		
		105		
		106		
		107		

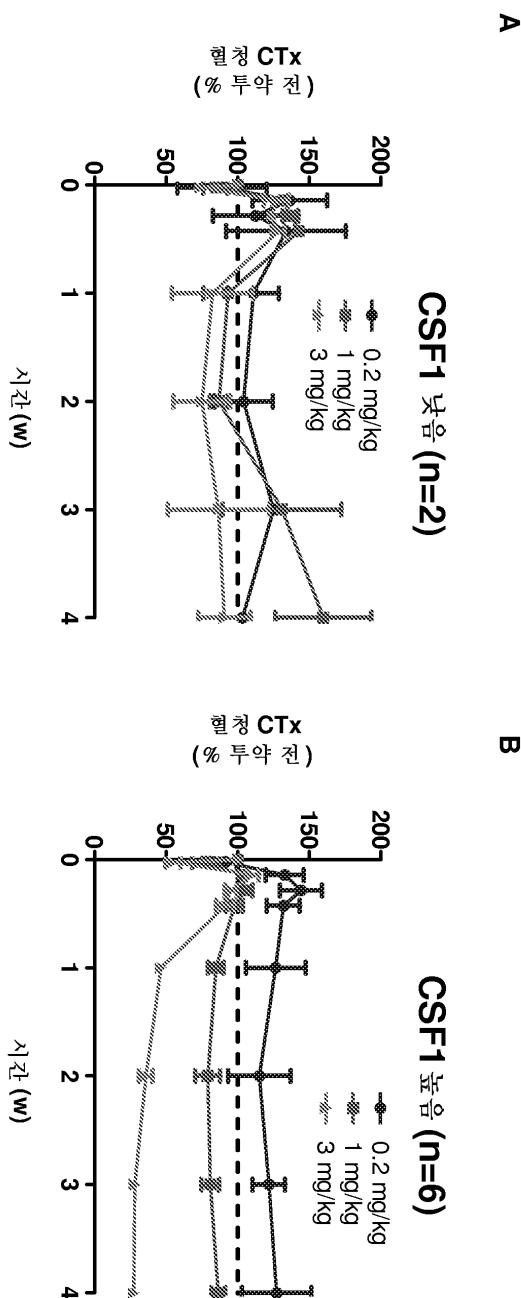
## 도면3



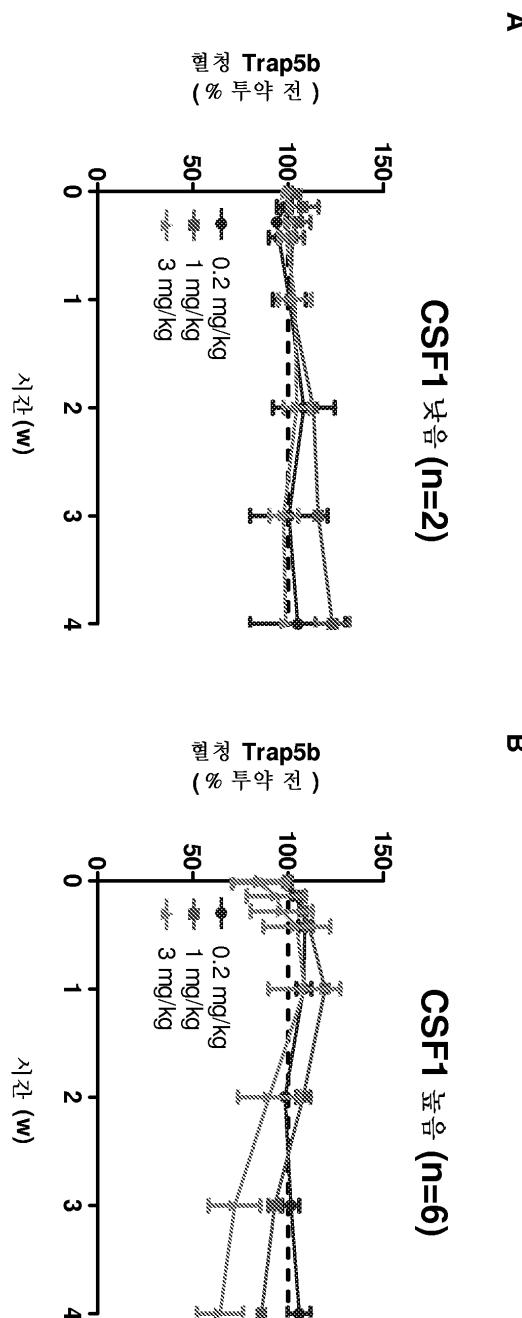
## 도면4



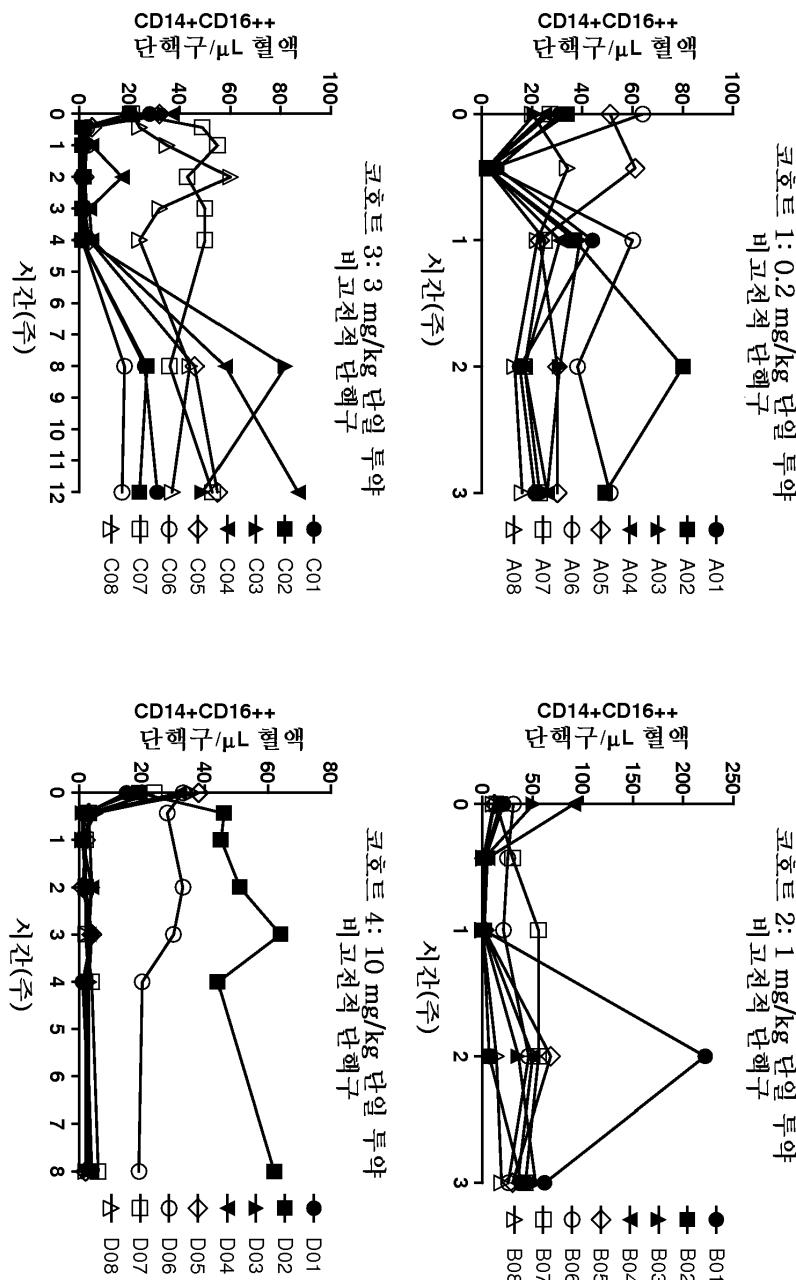
도면5



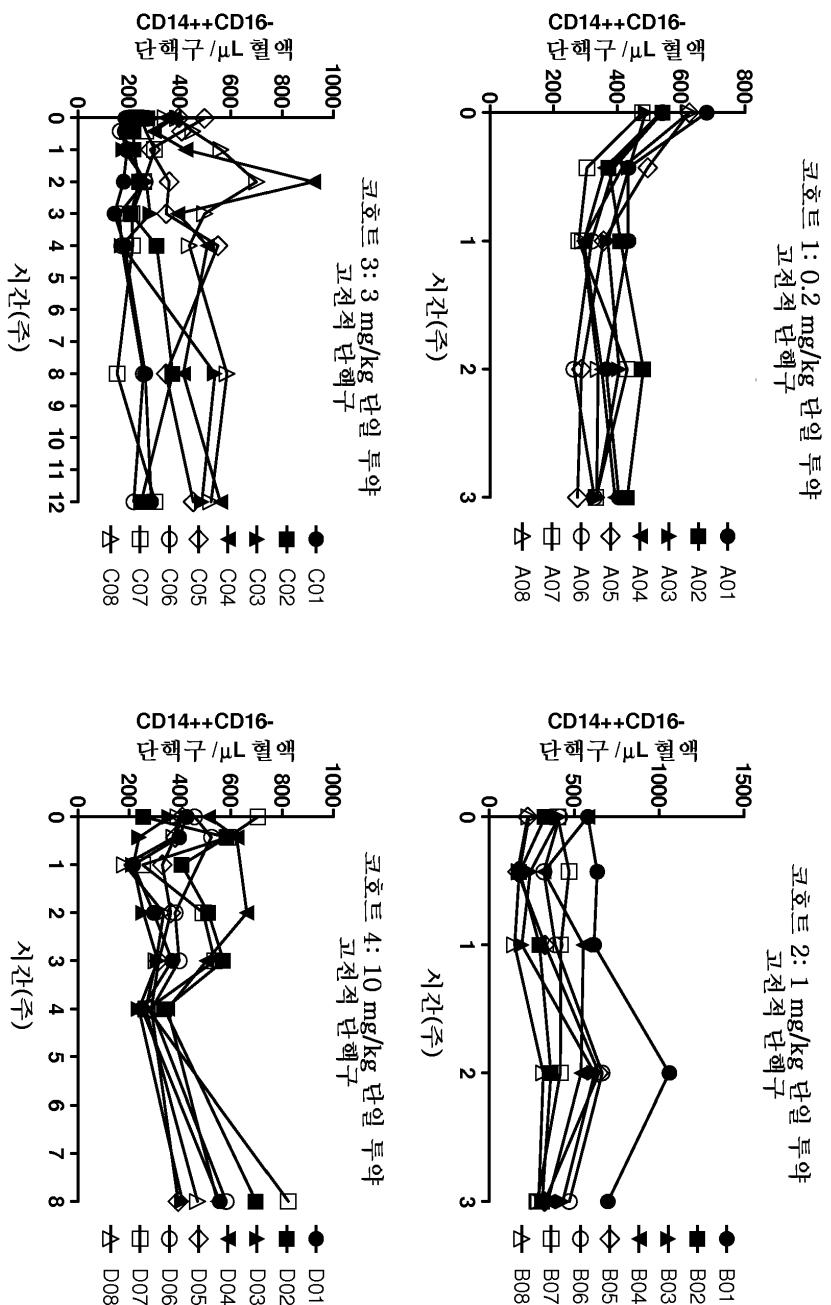
도면6



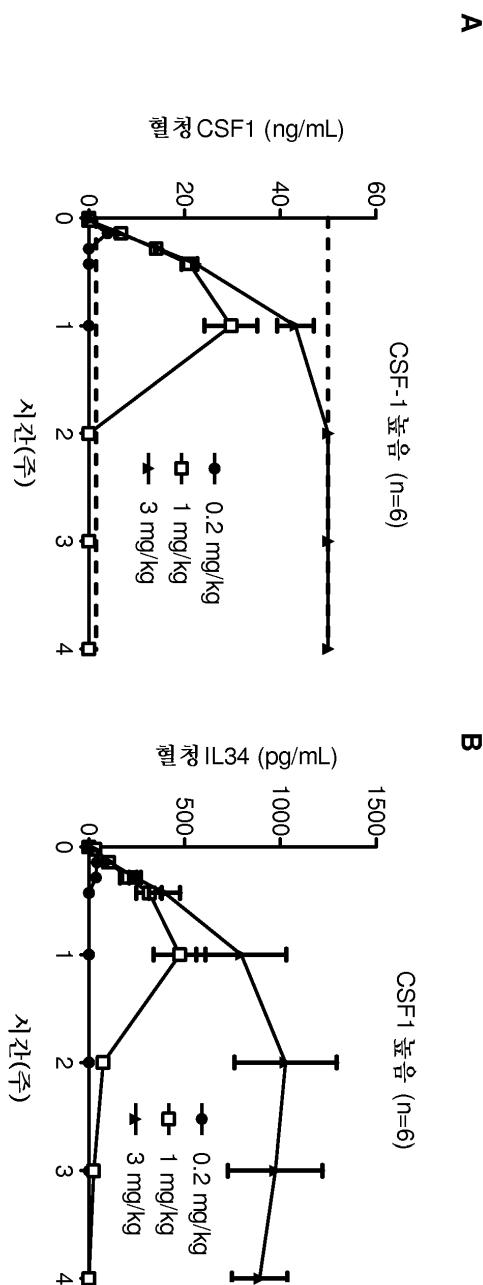
## 도면7



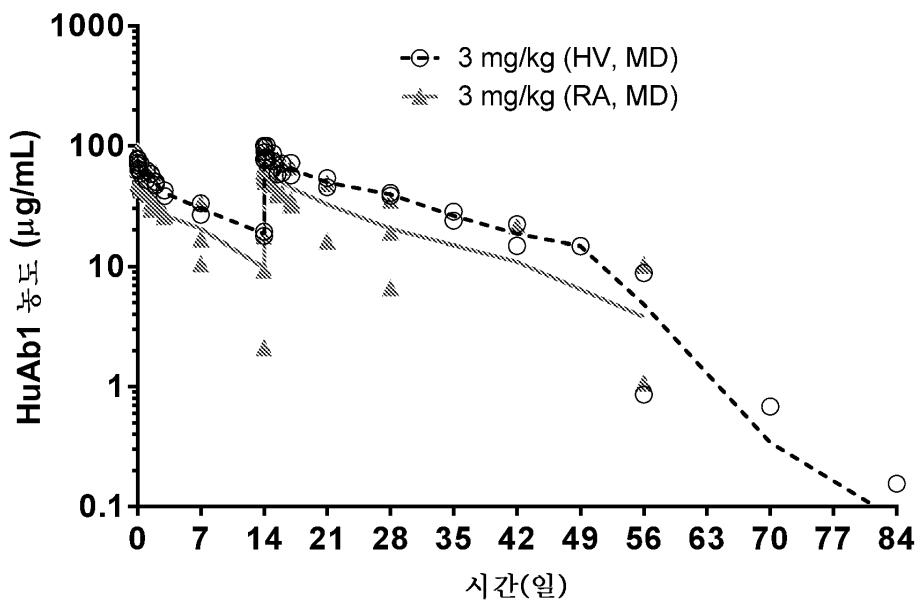
## 도면8



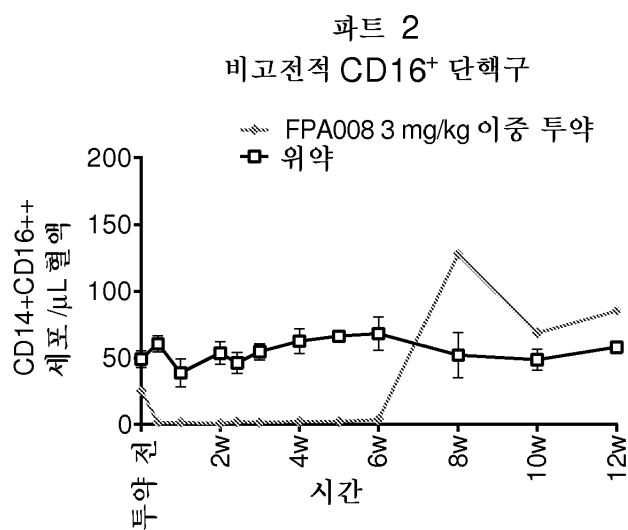
## 도면9



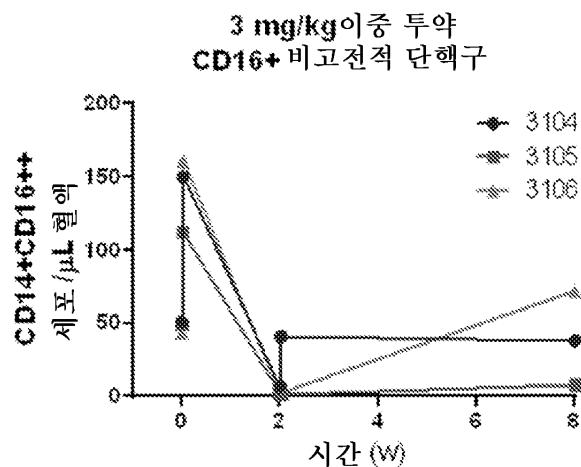
도면10



도면11



## 도면12



## 서 열 목록

## SEQUENCE LISTING

<110> FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.

<120> METHODS OF TREATING CONDITIONS WITH ANTIBODIES THAT BIND COLONY

STIMULATING FACTOR 1 RECEPTOR (CSF1R)

<130> 01134-0031-00PCT

<150> US 62/015,710

<151> 2014-06-23

<160> 95

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 953

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp

20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser

35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg

50	55	60
Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu		
65	70	75
Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val		
85	90	95
Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp		
100	105	110
Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro		
115	120	125
Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr		
130	135	140
Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala		
145	150	155
Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val		
165	170	175
Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu		
180	185	190
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser		
195	200	205
Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys		
210	215	220
Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys		
225	230	235
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn		
245	250	255
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met		
260	265	270
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln		
275	280	285
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val		
290	295	300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr  
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu  
 340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly  
 355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu  
 370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys  
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser  
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp  
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr  
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr  
 450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile  
 465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu Phe Leu Phe  
 485 490 495

Thr Pro Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu Leu Leu  
 500 505 510

Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln  
 515 520 525

Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe  
 530 535 540

Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg

545	550	555	560
Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys			
565	570	575	
Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu			
580	585	590	
Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys			
595	600	605	
Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His			
610	615	620	
Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val			
625	630	635	640
Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu			
645	650	655	
Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly Gln			
660	665	670	
Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys			
675	680	685	
Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr Tyr			
690	695	700	
Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu			
705	710	715	720
Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu			
725	730	735	
Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser			
740	745	750	
Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr			
755	760	765	
Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile			
770	775	780	
Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val			
785	790	795	800

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

805 810 815

Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu

820 825 830

Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys

835 840 845

Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys

850 855 860

Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His

865 870 875 880

Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln

885 890 895

Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg

900 905 910

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Ser Ser

915 920 925

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

930 935 940

Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys

945 950

<210> 2

<211> 972

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val

35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly

50	55	60
Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly		
65	70	75
80		
Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala		
85	90	95
Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala		
100	105	110
Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu		
115	120	125
Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg		
130	135	140
Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His		
145	150	155
160		
Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln		
165	170	175
Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg		
180	185	190
Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val		
195	200	205
Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys		
210	215	220
Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn		
225	230	235
240		
Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg		
245	250	255
Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His		
260	265	270
Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser		
275	280	285
Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser		
290	295	300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp  
 325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala  
 340 345 350  
 Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu  
 355 360 365  
 Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg  
 370 375 380  
 Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr  
 385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr  
 405 410 415  
 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu  
 420 425 430  
 Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln  
 435 440 445  
 Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His  
 450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn  
 465 470 475 480  
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp  
 485 490 495  
 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu  
 500 505 510  
 Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu  
 515 520 525

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro  
 530 535 540  
 Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser

545	550	555	560
Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu			
565	570	575	
Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala			
580	585	590	
Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp			
595	600	605	
Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala			
610	615	620	
Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu			
625	630	635	640
Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly			
645	650	655	
Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu			
660	665	670	
Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser			
675	680	685	
Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu			
690	695	700	
Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val			
705	710	715	720
Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser			
725	730	735	
Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu			
740	745	750	
Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe			
755	760	765	
Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val			
770	775	780	
Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala			
785	790	795	800

Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg  
 805 810 815  
 Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr  
 820 825 830  
 Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile  
 835 840 845

Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys  
 850 855 860  
 Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe  
 865 870 875 880  
 Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu  
 885 890 895  
 Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu  
 900 905 910

Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser  
 915 920 925  
 Ser Ser Arg Ser Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu  
 930 935 940  
 Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala  
 945 950 955 960  
 Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys  
 965 970

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt;

&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 3

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Thr Gly  
 20  
<210> 4

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

<213> *Mus musculus*

&lt;400&gt; 4

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys

1 5 10 15

Val Leu Ser

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 487

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 5

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

1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp

20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser

35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val

85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp

100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro

115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr

130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala

145	150	155	160
Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val			
165	170	175	
Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu			
180	185	190	
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser			
195	200	205	
Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys			
210	215	220	
Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys			
225	230	235	240
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn			
245	250	255	
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met			
260	265	270	
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln			
275	280	285	
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val			
290	295	300	
Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu			
305	310	315	320
Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr			
325	330	335	
Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu			
340	345	350	
Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly			
355	360	365	
Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu			
370	375	380	
Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys			
385	390	395	400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser  
 405 410 415  
 Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp  
 420 425 430  
 Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr  
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr  
 450 455 460  
 Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile  
 465 470 475 480  
 Pro Ile Ser Ala Gly Ala His  
 485

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 719

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 6

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

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp  
 20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser  
 35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Ser Ala Ala Ile His Leu  
 65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val  
 85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp  
 100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro

115	120	125	
Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr			
130	135	140	
Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala			
145	150	155	160
Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val			
165	170	175	
Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu			
180	185	190	
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser			
195	200	205	
Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys			
210	215	220	
Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys			
225	230	235	240
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn			
245	250	255	
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met			
260	265	270	
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln			
275	280	285	
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val			
290	295	300	
Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu			
305	310	315	320
Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr			
325	330	335	
Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu			
340	345	350	
Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly			
355	360	365	

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu

370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys

385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser

405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp

420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr

435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr

450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile

465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

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

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

610	615	620
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
625	630	635
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
645	650	655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
660	665	670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
675	680	685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
690	695	700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
705	710	715

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 506

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Macaca cynomolgus

&lt;400&gt; 7

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

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

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

115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg

130 135 140

Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His

145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln

165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg

180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val

195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys

210 215 220

Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn

225 230 235 240

Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg

245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His

260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp

325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala

340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu

355

360

365

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

370

375

380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr

385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr

405

410

415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu

420

425

430

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln

435

440

445

Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln

450

455

460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn

465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp

485

490

495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg

500

505

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 740

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Macaca cynomolgus

&lt;400&gt; 8

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His

1 5 10 15

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

20

25

30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val

35

40

45

Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly

50	55	60
Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg		
65	70	75
Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala		
85	90	95
Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala		
100	105	110
Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu		
115	120	125
Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg		
130	135	140
Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His		
145	150	155
160		
Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln		
165	170	175
Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg		
180	185	190
Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val		
195	200	205
Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys		
210	215	220
Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn		
225	230	235
240		
Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asn Arg		
245	250	255
Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His		
260	265	270
Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser		
275	280	285
Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser		
290	295	300

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

305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp

325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala

340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr

385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr

405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu

420 425 430

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln

435 440 445

Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln

450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn

465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp

485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg Gly Ser Glu Pro Lys Ser

500 505 510

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

515 520 525

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

530 535 540

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

545 550 555 560

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

565 570 575

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

580 585 590

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

595 600 605

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

610 615 620

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

625 630 635 640

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

645 650 655

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

660 665 670

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

675 680 685

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

690 695 700

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

705 710 715 720

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

725 730 735

Ser Pro Gly Lys

740

<210> 9

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

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

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

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

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

Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

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

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

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

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

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

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

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

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

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

Pro Val Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn

85 90 95  
 Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 11

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 12

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

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

85	90	95
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 13

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr		
20	25	30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met		
35	40	45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60

Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp		
100	105	110

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser		
115	120	

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 14

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn

85 90 95

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

100 105 110

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 15

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile

1 5 10

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 16

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

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211>

> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 19

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 20

His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr

1 5

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe Asn Ile His

1 5 10

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22

Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211

> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 23

Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 25

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 26

Gln Gln Ser Lys Glu Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 27

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 28

Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 13

<212>

PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 29

Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 30

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser His Met Asn

1 5 10 15

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 31

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 32

Gln Gln Gly Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 449

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: cAb 0301 heavy chain

&lt;400&gt; 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
210	215	220	
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
260	265	270	
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445  
 Lys

<210> 34  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic: cAb 0301 light chain  
 <400> 34  
 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30  
 Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
 65 70 75 80  
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn  
 85 90 95  
 Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 35  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic: cAb 0302 heavy chain  
 <400> 35  
 Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe  
 20 25 30  
 Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 130 135 140  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 195 200 205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro  
 260 265 270  
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

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

435 440 445

<210> 36

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: cAb 0302 light chain

<400> 36

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp		
65	70	75
65 Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys		
85	90	95
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg		
100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
145 150 155 160		
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
195	200	205
195 200 205		
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 37		
<211> 449		
<212>		
> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: cAb 0311 heavy chain		
<400> 37		
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
1 5 10 15		
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr		

20	25	30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp		
100	105	110
Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 38

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: cAb 0311 light chain

<400> 38

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H0 heavy chain variable region

&lt;400&gt; 39

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe 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 Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt;

&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: h0301-H1 heavy chain variable region

&lt;400&gt; 40

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: h0301-H2 heavy chain variable region

&lt;400&gt; 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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn			
20	25	30	
Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val 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 Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp			
100	105	110	

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 121

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: H0302-H1 heavy chain variable region

&lt;400&gt; 42

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 Tyr Thr Phe Ser Asp Phe

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser 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 Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 121

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: H0302-H2 heavy chain variable region

&lt;400&gt; 43

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 Tyr Thr Phe Ser Asp Phe

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50	55	60	
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser 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 Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 44			
<211> 122			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic: H0311-H1 heavy chain variable region			
<400> 44			
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 Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val 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	
Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 45			

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: H0311-H2 heavy chain variable region

&lt;400&gt; 45

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 Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val 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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: h0301-L0 light chain variable region

&lt;400&gt; 46

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		

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

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: h0301-L1 light chain variable region

&lt;400&gt; 47

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

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

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L0 light chain variable region

<400> 48

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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 49

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L1 light chain variable region

<400> 49

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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 50

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L2 light chain variable region

<400> 50

Glu Ile Val Val 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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 51

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-L0 light chain variable region

<400> 51

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

<210> 52

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-L1 light chain variable region

<400> 52

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 53

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H0 heavy chain

<400> 53

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe 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 Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430

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

435 440 445

Lys

<210> 54

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H1 heavy chain

<400> 54

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 449

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic: h0301-H2 heavy chain

&lt;400&gt; 55

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val 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 Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 56

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-H1 heavy chain

<400> 56

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 Tyr Thr Phe Ser Asp Phe

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser 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 Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

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

435 440 445

<210> 57

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-H2 heavy chain

<400> 57

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 Tyr Thr Phe Ser Asp Phe

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser 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 Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 195 200 205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro  
 260 265 270  
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 275 280 285  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 290 295 300  
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr  
 305 310 315 320  
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350  
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser			
405	410	415	
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
420	425	430	
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
435	440	445	
<210> 58			
<211> 449			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

<220><223> Synthetic: H0311-H1 heavy chain			
<400> 58			
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 Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe			

50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val 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	
Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			

115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			

145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
210	215	220	
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
260	265	270	
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys			
325	330	335	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
340	345	350	
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
355	360	365	
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
370	375	380	
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445  
 Lys

<210> 59  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic: H0311-H2 heavy chain  
 <400> 59

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 Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 60

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-L0 light chain

<400> 60

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130	135	140	
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
145	150	155	160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
165	170	175	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
180	185	190	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
195	200	205	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		

<210> 61

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-L1 light chain

<400> 61

Asn 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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

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

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn

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

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 62

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L0 light chain

<400> 62

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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 63

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L1 light chain

<400> 63

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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 64

<211> 218

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L2 light chain

<400> 64

Glu Ile Val Val 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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys		
85	90	95
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
160		
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 65		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: H0311-L0 light chain		
<400> 65		
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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		
20	25	30
Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		

35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn		
85	90	95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 66		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: H0311-L1 light chain		
<400> 66		
Asp 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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		

20	25	30
Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn		
85	90	95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
160		
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 67		
<211> 158		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 67		
Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu		

1	5	10	15
Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln			
20	25	30	
Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys			
35	40	45	
Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr			
50	55	60	
Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu			
65	70	75	80
Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu			
85	90	95	
Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln			
100	105	110	
Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu			
115	120	125	
Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala			
130	135	140	
Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser			
145	150	155	
<210> 68			
<211> 222			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 68			
Asn Glu Pro Leu Glu Met Trp Pro Leu Thr Gln Asn Glu Glu Cys Thr			
1	5	10	15
Val Thr Gly Phe Leu Arg Asp Lys Leu Gln Tyr Arg Ser Arg Leu Gln			
20	25	30	
Tyr Met Lys His Tyr Phe Pro Ile Asn Tyr Lys Ile Ser Val Pro Tyr			
35	40	45	
Glu Gly Val Phe Arg Ile Ala Asn Val Thr Arg Leu Gln Arg Ala Gln			
50	55	60	

Val Ser Glu Arg Glu Leu Arg Tyr Leu Trp Val Leu Val Ser Leu Ser  
 65 70 75 80  
 Ala Thr Glu Ser Val Gln Asp Val Leu Leu Glu Gly His Pro Ser Trp  
 85 90 95

Lys Tyr Leu Gln Glu Val Gln Thr Leu Leu Leu Asn Val Gln Gln Gly  
 100 105 110  
 Leu Thr Asp Val Glu Val Ser Pro Lys Val Glu Ser Val Leu Ser Leu  
 115 120 125  
 Leu Asn Ala Pro Gly Pro Asn Leu Lys Leu Val Arg Pro Lys Ala Leu  
 130 135 140  
 Leu Asp Asn Cys Phe Arg Val Met Glu Leu Leu Tyr Cys Ser Cys Cys  
 145 150 155 160

Lys Gln Ser Ser Val Leu Asn Trp Gln Asp Cys Glu Val Pro Ser Pro  
 165 170 175  
 Gln Ser Cys Ser Pro Glu Pro Ser Leu Gln Tyr Ala Ala Thr Gln Leu  
 180 185 190  
 Tyr Pro Pro Pro Trp Ser Pro Ser Ser Pro Pro His Ser Thr Gly  
 195 200 205  
 Ser Val Arg Pro Val Arg Ala Gln Gly Glu Gly Leu Leu Pro  
 210 215 220

<210> 69  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 69  
 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  
 20 25

<210> 70  
 <211> 14  
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

1 5 10

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 73

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

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

20 25

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 74

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

1 5 10

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 75

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 76

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 77

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

20 25

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 78

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

1 5 10

<210> 79

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 81

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

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

20

<210> 82

<211>

15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

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

<210> 83  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 83

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

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

<210> 84  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 84

Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

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

<210> 85  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 85

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

20
----

<210> 86  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 86

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

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

&lt;210&gt; 87

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 87

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

&lt;210&gt; 88

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 88

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

&lt;210&gt; 89

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 89

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

20

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 90

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 91

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 92

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

&lt;210&gt; 93

&lt;211&gt; 719

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 93

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Ser Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp

20 25 30

Gly Pro Ile Ser Pro Tyr Trp Thr Leu Asp Pro Glu Ser Pro Gly Ser

35 40 45

Thr Leu Thr Thr Arg Asn Ala Thr Phe Lys Asn Thr Gly Thr Tyr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala His Ser Trp Asn Leu Leu Ala Gln Glu Val

85 90 95

Thr Val Val Glu Gly Gln Glu Ala Val Leu Pro Cys Leu Ile Thr Asp

100	105	110
Pro Ala Leu Lys Asp Ser Val Ser Leu Met Arg Glu Gly Gly Arg Gln		
115	120	125
Val Leu Arg Lys Thr Val Tyr Phe Phe Ser Pro Trp Arg Gly Phe Ile		
130	135	140
Ile Arg Lys Ala Lys Val Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val Cys Lys Thr		
145	150	155
Met Val Asn Gly Arg Glu Ser Thr Ser Thr Gly Ile Trp Leu Lys Val		
165	170	175
Asn Arg Val His Pro Glu Pro Pro Gln Ile Lys Leu Glu Pro Ser Lys		
180	185	190
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Thr		
195	200	205
Asn Ala Glu Val Gly Phe Asn Val Ile Leu Lys Arg Gly Asp Thr Lys		
210	215	220
Leu Glu Ile Pro Leu Asn Ser Asp Phe Gln Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys		
225	230	235
Val Arg Ala Leu Ser Leu Asn Ala Val Asp Phe Gln Asp Ala Gly Ile		
245	250	255
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Asp Val Gly Thr Arg Thr Ala Thr Met		
260	265	270
Asn Phe Gln Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Thr Ser Glu Gln		
275	280	285
Ser Leu Leu Gln Glu Val Ser Val Gly Asp Ser Leu Ile Leu Thr Val		
290	295	300
His Ala Asp Ala Tyr Pro Ser Ile Gln His Tyr Asn Trp Thr Tyr Leu		
305	310	315
Gly Pro Phe Phe Glu Asp Gln Arg Lys Leu Glu Phe Ile Thr Gln Arg		
325	330	335
Ala Ile Tyr Arg Tyr Thr Phe Lys Leu Phe Leu Asn Arg Val Lys Ala		
340	345	350

Ser Glu Ala Gly Gln Tyr Phe Leu Met Ala Gln Asn Lys Ala Gly Trp

355 360 365

Asn Asn Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser

370 375 380

Val Thr Trp Met Pro Val Asn Gly Ser Asp Val Leu Phe Cys Asp Val

385 390 395 400

Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Ser Val Thr Trp Met Glu Cys Arg Gly His

405 410 415

Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Ala Leu Gln Val Trp Asn Asp Thr

420 425 430

His Pro Glu Val Leu Ser Gln Lys Pro Phe Asp Lys Val Ile Ile Gln

435 440 445

Ser Gln Leu Pro Ile Gly Thr Leu Lys His Asn Met Thr Tyr Phe Cys

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Leu Gly Gln Ser Lys Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

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

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595	600	605	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
610	615	620	
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
625	630	635	640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
645	650	655	
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
660	665	670	
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
675	680	685	
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
690	695	700	
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
705	710	715	
<210> 94			
<211> 327			
<212> PRT			
<213> Artificial sequence			
<220><223> Synthetic: Human IgG4 S241P			
<400> 94			
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr			
65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			

85	90	95	
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
100	105	110	
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
115	120	125	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
130	135	140	
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
145	150	155	160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe			
165	170	175	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
180	185	190	
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu			
195	200	205	
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
210	215	220	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys			
225	230	235	240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
245	250	255	
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
260	265	270	
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
275	280	285	
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser			
290	295	300	
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
305	310	315	320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
325			

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105