



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0002653  
(43) 공개일자 2018년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
C07K 16/32 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07K 16/2863 (2013.01)  
C07K 16/2878 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2017-7031885  
(22) 출원일자(국제) 2016년04월06일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2016년11월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/026245  
(87) 국제공개번호 WO 2016/164480  
국제공개일자 2016년10월13일  
(30) 우선권주장  
62/144,237 2015년04월07일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
제넨테크, 인크.  
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우  
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1  
(72) 발명자  
레이저, 그레그  
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내  
김, 정  
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 이귀동

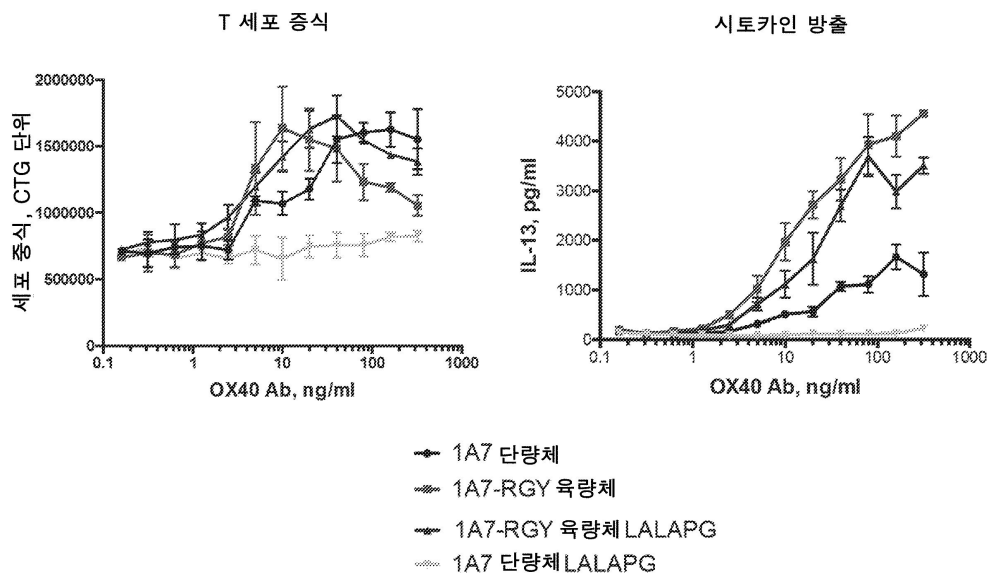
전체 청구항 수 : 총 164 항

(54) 발명의 명칭 효능작용 활성을 갖는 항원 결합 복합체 및 사용 방법

(57) 요약

효능제 활성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드 및 이들의 복합체가 본원에서 제공된다. 효능제 활성을 갖는 복합체 또는 폴리펩티드의 스크리닝 방법, 폴리펩티드의 효능제 활성의 증진 방법, 및 본원에 기술된 복합체 및 폴리펩티드를 이용한 세포 표면 수용체의 효능화 방법이 또한 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

**C07K 16/32** (2013.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)  
*C07K 2317/21* (2013.01)  
*C07K 2317/31* (2013.01)  
*C07K 2317/524* (2013.01)  
*C07K 2317/526* (2013.01)  
*C07K 2317/71* (2013.01)  
*C07K 2317/73* (2013.01)  
*C07K 2317/75* (2013.01)

(72) 발명자

**주, 징**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 디  
 엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

**양, 안리**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 디  
 엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

**브레즈스키, 랜달**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 디  
 엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

(30) 우선권주장

62/207,315 2015년08월19일 미국(US)  
 62/387,485 2015년12월23일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

6개의 하부단위를 포함하는 효능제 활성을 갖는 육량체성 항원 결합 복합체로서,

각 하부단위는 육량체 형성을 증진시키는 변형된 Fc 영역 및 세포 표면 수용체에 대한 적어도 하나의 항원 결합 영역을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 폴리펩티드를 포함하고, 그리고 상기 복합체는 상기 복합체에 의하여 결합된 세포 표면 수용체에 대하여 효능제 활성을 갖는, 육량체성 항원 결합 복합체.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 각 항원 결합 폴리펩티드는 동일한 세포 표면 수용체에 결합하는, 복합체.

#### 청구항 3

청구항 2에 있어서, 각 항원 결합 폴리펩티드는 동일한 세포 표면 수용체 상의 동일한 에피토프에 결합하는, 복합체.

#### 청구항 4

청구항 2에 있어서, 상기 복합체는 동일한 세포 표면 수용체 상의 상이한 에피토프에 결합하는 2 이상의 항원 결합 폴리펩티드를 포함하는, 복합체.

#### 청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 표면 수용체가 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원인, 복합체.

#### 청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 표면 수용체는 OX40, CD137, 및 Tie2로 이루어진 군으로부터 선택된, 복합체.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함하는, 복합체.

#### 청구항 8

청구항 7에 있어서, 항체의 항원 결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 복합체.

#### 청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역인, 복합체.

#### 청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역은 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)를 위한 변형을 추가로 포함하는, 복합체.

#### 청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 감쇠된 C1q 결합 및/또는 CDC를 위한 변형은 인간 IgG1 (EU 넘버링)의 Fc 영역에서의

K322A 아미노산 치환을 포함하는, 복합체.

## 청구항 12

청구항 7 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 영역이 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체 유래의 항원 결합 영역을 포함하는, 복합체.

## 청구항 13

청구항 12에 있어서, 각 항원 결합 영역은 동일한 세포 표면 수용체에 결합하는 단일특이적 항체 유래의 것인, 복합체.

## 청구항 14

청구항 12에 있어서, 각 항원 결합 영역은 OX40에 결합하는 단일특이적 항체 유래의 것인, 복합체.

## 청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 복합체는 하기를 포함하는 적어도 하나의 하부단위를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

## 청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 6개 하부단위 각각은 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

## 청구항 17

청구항 14에 있어서, 상기 복합체는 하기를 포함하는 적어도 하나의 하부단위를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

## 청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 6개 하부단위 각각은 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

## 청구항 19

청구항 13 내지 15 및 17 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체는 동일한 세포 표면 수용체 상의 상이한 에피토프에 결합하는 적어도 2개의 단일특이적 항체의 혼합물을 포함하는, 복합체.

## 청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 복합체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 하부단위; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 하부단위를 포함하고,

OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 상기 제2 에피토프와 상이한, 복합체.

## 청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 제1 하부단위는 하기를 포함하며: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고

상기 제2 하부단위는 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

## 청구항 22

청구항 7 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 이중특이적 항체의 2개의 아암을 포함하고, 그리고 상기 이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합하는, 복합체.

## 청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 아암; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 아암을 포함하고,

OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 상기 제2 에피토프와 상이한, 복합체.

## 청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 제1 아암은 하기를 포함하며: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고

상기 제2 아암은 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

## 청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 복합체:

(i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;

(ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;

(iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;

(iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;

(v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;

(vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R,

E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

(vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;

(viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;

(ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;

(x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;

(xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;

(xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

(xiii) H433R;

(xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;

(xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;

(xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;

(xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;

(xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및

(xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

## 청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 복합체:

(i) P247G;

(ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;

(iii) S254L;

(iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;

(v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;

(vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

(vii) D/E356R;

(viii) T359R;

(ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;

(x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;

(xi) Q386 K;

(xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

- (xiii) H433R;
- (xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;
- (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;
- (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;
- (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;
- (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및
- (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

#### 청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 복합체:

- (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;
- (ii) I253V;
- (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- (vii) T359N;
- (viii) E382L 또는 E382V;
- (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- (x) Q386K;
- (xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- (xii) N434W;
- (xiii) Y436I; 및
- (xiv) S440D.

#### 청구항 28

청구항 25 또는 26에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, 복합체: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함하는, 복합체: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 30

청구항 28에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함하며:

- (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y

상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재하는(EU 넘버링), 복합체.

### 청구항 31

청구항 28에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링)을 포함하는, 복합체.

### 청구항 32

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역이 효과기 작용 약화를 위한 변형을 추가로 포함하는, 복합체.

### 청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 복합체:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.

### 청구항 34

청구항 32 또는 33에 있어서, 상기 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 복합체:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및



(m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.

#### 청구항 35

청구항 32 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 상기 Fc 영역의 글리코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는, 복합체.

#### 청구항 36

청구항 1 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체가 상기 복합체에 의해 결합된 세포 표면 수용체에 의해 매개된 신호 형질도입을 증진시키는, 복합체.

#### 청구항 37

세포 표면 수용체에 대한 항원 결합 영역 및 변형된 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드로서,

상기 변형된 Fc 영역이 (i) 상기 항원 결합 폴리펩티드의 육량체 형성을 증진시키는 변형, 및 (ii) 효과기 작용을 약화시키는 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 세포 표면 수용체가 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원인, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 39

청구항 37 또는 38에 있어서, 상기 세포 표면 수용체는 OX40, CD137, 및 Tie2로 이루어진 군으로부터 선택된, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 40

청구항 37 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 41

청구항 40에 있어서, 항체의 항원 결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 42

청구항 37 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역인, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 43

청구항 37 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역은 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)를 위한 변형을 추가로 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 감쇠된 C1q 결합 및/또는 CDC를 위한 변형은 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 K322A 아미노산 치환(EU 넘버링)을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 45

청구항 40 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 영역이 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체 유래의 항원 결합 영역을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 항원 결합 영역이 OX40에 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 47

청구항 46에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 하기를 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 48

청구항 46에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 하기를 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 49

청구항 45에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 이중특이적 항체의 2개의 아암을 포함하고, 그리고 상기 이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 50

청구항 49에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 아암; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 아암을 포함하고,

OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 상기 제2 에피토프와 상이한, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 제1 아암은 하기를 포함하며 (항원 결합 폴리펩티드): (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고

상기 제2 아암은 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 52

청구항 37 내지 51 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

(i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;

(ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;

(iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;

(iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;

(v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;

- (vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- (vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- (viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;
- (ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;
- (x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- (xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;
- (xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- (xiii) H433R;
- (xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;
- (xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;
- (xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;
- (xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;
- (xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및
- (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

### 청구항 53

청구항 52에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

- (i) P247G;
- (ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;
- (iii) S254L;
- (iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;
- (v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;
- (vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- (vii) D/E356R;
- (viii) T359R;
- (ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;
- (x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;
- (xi) Q386 K;
- (xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

- (xiii) H433R;
- (xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;
- (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;
- (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;
- (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;
- (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및
- (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

#### 청구항 54

청구항 52에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

- (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;
- (ii) I253V;
- (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- (vii) T359N;
- (viii) E382L 또는 E382V;
- (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- (x) Q386K;
- (xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- (xii) N434W;
- (xiii) Y436I; 및
- (xiv) S440D.

#### 청구항 55

청구항 52 또는 53에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 56

청구항 55에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 57

청구항 55에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함하며: (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y,

상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재하는 (EU 넘버링), 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 58

청구항 55에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링)을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 59

청구항 37 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 상기 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 331 (EU 넘버링),
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.

#### 청구항 60

청구항 59에 있어서, 상기 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- (j) 인간의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및
- (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.

#### 청구항 61

청구항 37 내지 60 중 어느 한 항에 있어서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 상기 Fc 영역의 글리

코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 62

세포 표면 수용체에 대한 항원 결합 영역 및 변형된 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드로서,

상기 변형된 Fc 영역이 상기 세포 표면 수용체으로의 결합 시 Fc 도메인 간의 분자간 상호작용을 증진시키는 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 63

청구항 62에 있어서, 상기 폴리펩티드가, 상기 Fc 영역 변형을 갖지 않는 동일한 항원 결합 폴리펩티드와 비교하여, 상기 세포 표면 수용체에 결합 시 수용체 효능작용을 증진시키는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 64

청구항 62 또는 63에 있어서, 상기 세포 표면 수용체가 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원인, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 65

청구항 62 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 표면 수용체는 OX40, CD137, 및 Tie2로 이루어진 군으로부터 선택된, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 66

청구항 62 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 67

청구항 66에 있어서, 항체의 항원 결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 68

청구항 62 내지 67 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역인, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 69

청구항 62 내지 68 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역은 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)를 위한 변형을 추가로 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 70

청구항 69에 있어서, 상기 감쇠된 C1q 결합 및/또는 CDC를 위한 변형은 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 K322A 아미노산 치환(EU 넘버링)을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 71

청구항 66 내지 70 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 영역이 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체로부터 유래된 것인, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 72

청구항 71에 있어서, 상기 항원 결합 영역이 OX40에 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 73

청구항 72에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 하기를 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드: (a) 하기를 포함하는 VH

도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 74

청구항 72에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 하기를 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 75

청구항 71에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 이중특이적 항체의 2개의 아암을 포함하고, 그리고 상기 이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 76

청구항 75에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 아암; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 아암을 포함하고,

OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 상기 제2 에피토프와 상이한, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 77

청구항 76에 있어서, 상기 제1 아암은 하기를 포함하며 (항원 결합 폴리펩티드): (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고

상기 제2 아암은 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 78

청구항 62 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

(i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;

(ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;

(iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;

(iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;

(v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;

(vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

(vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;

(viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;

(ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;

(x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;

(xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;

(xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

(xiii) H433R;

(xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;

(xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;

(xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;

(xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;

(xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및

(xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

## 청구항 79

청구항 78에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

(i) P247G;

(ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;

(iii) S254L;

(iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;

(v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;

(vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

(vii) D/E356R;

(viii) T359R;

(ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;

(x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;

(xi) Q386 K;

(xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

(xiii) H433R;

(xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;



- (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;
- (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;
- (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;
- (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및
- (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

#### 청구항 80

청구항 78에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

- (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;
- (ii) I253V;
- (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- (vii) T359N;
- (viii) E382L 또는 E382V;
- (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- (x) Q386K;
- (xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- (xii) N434W;
- (xiii) Y436I; 및
- (xiv) S440D.

#### 청구항 81

청구항 78 또는 79에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 82

청구항 81에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 83

청구항 81에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함하며: (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y,

상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재하는 (EU 넘버링), 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 84

청구항 81에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링)을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 85

청구항 62 내지 84 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 효과기 작용을 약화시키는 변형을 추가로 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 86

청구항 85에 있어서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- (j) 인간 IgG1(EU 넘버링)의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.

#### 청구항 87

청구항 85 또는 86에 있어서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 항원 결합 폴리펩티드:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- (j) 인간의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및
- (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.

#### 청구항 88

청구항 85 내지 87 중 어느 한 항에 있어서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 상기 Fc 영역의 글리

코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는, 항원 결합 폴리펩티드.

#### 청구항 89

청구항 37 내지 88 중 어느 한 항의 6개 항원 결합 폴리펩티드를 포함하는, 욕량체.

#### 청구항 90

대상체에서 세포 표면 수용체를 효능화하기 위한 방법으로서,

상기 대상체에 청구항 1 내지 36 중 어느 한 항의 복합체, 청구항 89의 욕량체, 또는 청구항 37 내지 88 중 어느 한 항의 항원 결합 폴리펩티드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 91

청구항 90에 있어서, 상기 욕량체가 상기 복합체, 욕량체 또는 항원 결합 폴리펩티드에 의하여 결합된 세포 표면 수용체에 의하여 매개된 신호 전달도입을 증진시키는, 방법.

#### 청구항 92

항원 결합 폴리펩티드의 효능제 활성을 증가시키는 방법으로서,

(a) 세포 표면 수용체에 대한 항원 결합 영역 및 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드를 제공하는 단계, 및

(b) 변형을 상기 Fc 영역 내로 도입하는 단계로서, 상기 변형이 세포 표면 수용체에 결합시 Fc 도메인 사이의 분자간 상호작용을 증진시키고, 그리고 상기 항원 결합 폴리펩티드가 Fc 영역 변형을 갖지 않는 동일한 항원 결합 폴리펩티드와 비교하여 상기 항원 결합 폴리펩티드에 의해 결합된 세포 표면 수용체에 대한 증가된 효능제 활성을 갖는, 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 93

항원 결합 폴리펩티드의 효능제 활성을 증가시키는 방법으로서,

(a) 세포 표면 수용체에 대한 항원 결합 영역 및 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드를 제공하는 단계, 및

(b) 상기 Fc 영역으로 변형을 도입하는 단계로서, 상기 변형이 상기 항원 결합 폴리펩티드의 욕량체 형성을 증진시키고, 그리고 상기 욕량체는 상기 욕량체의 개별 하부단위와 비교하여 상기 항원 결합 폴리펩티드에 의해 결합된 세포 표면 수용체에 대한 증가된 효능제 활성을 갖는, 상기 도입 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 94

청구항 92 또는 93에 있어서, 상기 세포 표면 수용체가 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원인, 방법.

#### 청구항 95

청구항 92 내지 94 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 표면 수용체는 OX40, CD137, 및 Tie2로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

#### 청구항 96

청구항 92 내지 95 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함하는, 방법.

#### 청구항 97

청구항 96에 있어서, 항체의 항원 결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 98

청구항 92 내지 97 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역인, 방법.

#### 청구항 99

청구항 92 내지 98 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역은 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)를 위한 변형을 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 100

청구항 99에 있어서, 상기 감쇠된 C1q 결합 및/또는 CDC를 위한 변형은 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 K322A 아미노산 치환(EU 넘버링)을 포함하는, 방법.

#### 청구항 101

청구항 96 내지 100 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 영역이 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체 유래의 항원 결합 영역을 포함하는, 방법.

#### 청구항 102

청구항 96 내지 101 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 OX40에 결합하는, 방법.

#### 청구항 103

청구항 102에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 하기를 포함하는, 방법: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 104

청구항 102에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 하기를 포함하는, 방법: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 105

청구항 92 내지 104 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 방법:

(i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;

(ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;

(iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;

(iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;

(v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;

(vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

(vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;

(viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;

(ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;

(x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;

(xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;

(xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

(xiii) H433R;

(xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;

(xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;

(xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;

(xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;

(xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및

(xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

## 청구항 106

청구항 105에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 방법:

(i) P247G;

(ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;

(iii) S254L;

(iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;

(v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;

(vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

(vii) D/E356R;

(viii) T359R;

(ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;

(x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;

(xi) Q386 K;

(xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

(xiii) H433R;

(xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;

- (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;
- (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;
- (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;
- (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및
- (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

#### 청구항 107

청구항 105에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 방법:

- (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;
- (ii) I253V;
- (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- (vii) T359N;
- (viii) E382L 또는 E382V;
- (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- (x) Q386K;
- (xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- (xii) N434W;
- (xiii) Y436I; 및
- (xiv) S440D.

#### 청구항 108

청구항 105 또는 106에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, 방법: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 109

청구항 108에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함하는, 방법: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 110

청구항 108에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함하는, 방법: (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y, 여기서 상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재한다 (EU 넘버링).

#### 청구항 111

청구항 108에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링)을 포함하는, 방법.

#### 청구항 112

청구항 92 내지 111 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역이 효과기 작용 약화를 위한 변형을 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 113

청구항 112에 있어서, 상기 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 방법:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.

#### 청구항 114

청구항 112 또는 113에 있어서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 방법:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및
- (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.

#### 청구항 115

청구항 112 내지 114 중 어느 한 항에 있어서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 상기 Fc 영역의 글

리코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는, 방법.

#### 청구항 116

청구항 93 내지 115 중 어느 한 항에 있어서, 상기 육량체가 상기 육량체에 의해 결합된 세포 표면 수용체에 의해 매개된 신호 전달도입을 증진시키는, 방법.

#### 청구항 117

세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드를 식별하는 방법으로서,

(a) 복수의 항원 결합 폴리펩티드를 제공하는 단계로서, 각각의 항원 결합 폴리펩티드가 적어도 하나의 항원 결합 영역 및 상기 세포 표면 수용체에 결합시 Fc 도메인 사이의 분자간 상호작용을 증진시키는 변형된 Fc 영역을 포함하는, 상기 제공 단계,

(b) 세포 표면 수용체에 대한 상기 항원 결합 복합체를 스크리닝하는 단계, 및

(c) 상기 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는 항원 결합 복합체를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 118

세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드를 식별하는 방법으로서,

(a) 복수의 육량체성 항원 결합 복합체를 제공하는 단계로서, 각각의 복합체가 적어도 하나의 항원 결합 영역 및 육량체 형성을 증진시키는 변형된 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드를 각각 포함하는 6개의 하부단위를 포함하는, 상기 제공 단계,

(b) 세포 표면 수용체에 대한 상기 항원 결합 복합체를 스크리닝하는 단계, 및

(c) 상기 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는 항원 결합 복합체를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 119

청구항 117 또는 118에 있어서, 상기 Fc 영역이 효과기 작용을 약화시키는 변형을 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 120

청구항 117 내지 119 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역은 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)를 위한 변형을 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 121

6개의 하부단위를 포함하는 효능제 활성을 갖는 육량체성 항원 결합 복합체로서,

각 하부단위는 육량체 형성을 증진시키는 변형된 Fc 영역 및 세포 표면 수용체에 대한 적어도 하나의 항원 결합 영역을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 폴리펩티드를 포함하고, 상기 변형된 Fc 영역은 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 위한 변형을 추가로 포함하며, 그리고 상기 복합체는 상기 복합체에 의하여 결합된 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는, 육량체성 항원 결합 복합체.

#### 청구항 122

청구항 121에 있어서, 각 항원 결합 폴리펩티드는 동일한 세포 표면 수용체에 결합하는, 복합체.

#### 청구항 123

청구항 122에 있어서, 각 항원 결합 폴리펩티드는 동일한 세포 표면 수용체 상의 동일한 에피토프에 결합하는, 복합체.

#### 청구항 124

청구항 122에 있어서, 상기 복합체는 동일한 세포 표면 수용체 상의 상이한 에피토프에 결합하는 2 이상의 항원 결합 폴리펩티드를 포함하는, 복합체.



#### 청구항 125

청구항 121 내지 124 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 표면 수용체가 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원인, 복합체.

#### 청구항 126

청구항 121 내지 125 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 표면 수용체는 OX40, CD137, 및 Tie2로 이루어진 군으로부터 선택된, 복합체.

#### 청구항 127

청구항 121 내지 126 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함하는, 복합체.

#### 청구항 128

청구항 127에 있어서, 항체의 항원 결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 복합체.

#### 청구항 129

청구항 121 내지 128 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역인, 복합체.

#### 청구항 130

청구항 121 내지 129 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감쇠된 C1q 결합 및/또는 CDC를 위한 변형은 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 K322A 아미노산 치환(EU 넘버링)을 포함하는, 복합체.

#### 청구항 131

청구항 127 내지 130 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 영역이 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체로부터 항원 결합 영역을 포함하는, 복합체.

#### 청구항 132

청구항 131에 있어서, 각 항원 결합 영역은 동일한 세포 표면 수용체에 결합하는 단일특이적 항체 유래의 것인, 복합체.

#### 청구항 133

청구항 131에 있어서, 각 항원 결합 영역은 OX40에 결합하는 단일특이적 항체 유래의 것인, 복합체.

#### 청구항 134

청구항 133에 있어서, 상기 복합체는 하기를 포함하는 적어도 하나의 하부단위를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 135

청구항 134에 있어서, 상기 6개 하부단위 각각은 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 136

청구항 133에 있어서, 상기 복합체는 하기를 포함하는 적어도 하나의 하부단위를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 137

청구항 136에 있어서, 상기 6개 하부단위 각각은 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 138

청구항 132 내지 134 및 136 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체는 동일한 세포 표면 수용체 상의 상이한 에피토프에 결합하는 적어도 2개의 단일특이적 항체의 혼합물을 포함하는, 복합체.

#### 청구항 139

청구항 138에 있어서, 상기 복합체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 하부단위; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 하부단위를 포함하고, OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 상기 제2 에피토프와 상이한, 복합체.

#### 청구항 140

청구항 139에 있어서, 상기 제1 하부단위는 하기를 포함하며: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고

상기 제2 하부단위는 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 141

청구항 127 내지 131 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 영역은 이중특이적 항체의 2개의 아암을 포함하고, 그리고 상기 이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합하는, 복합체.

#### 청구항 142

청구항 141에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 아암; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 아암을 포함하고, OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 상기 제2 에피토프와 상이한, 복합체.

#### 청구항 143

청구항 142에 있어서, 상기 제1 아암은 하기를 포함하며: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4

의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고

상기 제2 아암은 하기를 포함하는, 복합체: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

#### 청구항 144

청구항 121 내지 143 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 복합체:

(i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;

(ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;

(iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;

(iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;

(v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;

(vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

(vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;

(viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;

(ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;

(x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;

(xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;

(xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

(xiii) H433R;

(xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;

(xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;

(xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;

(xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;

(xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및

(xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

#### 청구항 145

청구항 144에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 복합체:

- (i) P247G;
- (ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;
- (iii) S254L;
- (iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;
- (v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;
- (vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- (vii) D/E356R;
- (viii) T359R;
- (ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;
- (x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;
- (xi) Q386 K;
- (xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- (xiii) H433R;
- (xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;
- (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;
- (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;
- (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;
- (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및
- (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

#### 청구항 146

청구항 144에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 복합체:

- (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;
- (ii) I253V;
- (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- (vii) T359N;
- (viii) E382L 또는 E382V;
- (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K,

G385W, 또는 G385Y;

(x) Q386K;

(xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;

(xii) N434W;

(xiii) Y436I; 및

(xiv) S440D.

#### 청구항 147

청구항 144 또는 145에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, 복합체: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 148

청구항 147에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함하는, 복합체: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링).

#### 청구항 149

청구항 147에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함하는, 복합체: (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y, 여기서 상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재한다 (EU 넘버링).

#### 청구항 150

청구항 147에 있어서, 상기 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링)을 포함하는, 복합체.

#### 청구항 151

청구항 121 내지 150 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역이 효과기 작용 약화를 위한 변형을 추가로 포함하는, 복합체.

#### 청구항 152

청구항 151에 있어서, 상기 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기 (EU 넘버링)에서의 아미노산 치환을 포함하는, 복합체:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.

### 청구항 153

청구항 151 또는 152에 있어서, 상기 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함하는, 복합체:

- (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및
- (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.

### 청구항 154

청구항 151 내지 153 중 어느 한 항에 있어서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 상기 Fc 영역의 글리코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는, 복합체.

### 청구항 155

청구항 121 내지 154 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체가 상기 복합체에 의해 결합된 세포 표면 수용체에 의해 매개된 신호 전달도입을 증진시키는, 복합체.

### 청구항 156

청구항 1 내지 36 또는 121 내지 155 중 어느 한 항의 복합체, 청구항 89의 육량체, 또는 청구항 37 내지 88 중 어느 한 항의 항원 결합 폴리펩티드를 암호화하는, 핵산.

### 청구항 157

청구항 156의 핵산을 포함하는, 벡터.

### 청구항 158

청구항 157에 있어서, 상기 벡터가 발현 벡터인, 벡터.

### 청구항 159

청구항 157 또는 158의 벡터를 포함하는, 숙주 세포.

### 청구항 160

청구항 159에 있어서, 상기 숙주 세포가 원핵성인, 숙주 세포.

### 청구항 161

청구항 159에 있어서, 상기 숙주 세포가 진핵성인, 숙주 세포.

## 청구항 162

효능제 활성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드를 제조하기 위한 방법으로서,

청구항 1 내지 36 또는 121 내지 155 중 어느 한 항의 복합체, 청구항 89의 육량체, 또는 청구항 37 내지 88 중 어느 한 항의 항원 결합 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 발현에 적합한 조건 하에서 청구항 159 내지 161 중 어느 한 항의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 방법.

## 청구항 163

청구항 162에 있어서, 상기 숙주 세포로부터 상기 복합체, 상기 육량체 또는 상기 폴리펩티드의 회수를 추가로 포함하는, 방법.

## 청구항 164

청구항 1 내지 36 또는 121 내지 155 중 어느 한 항의 복합체, 및 청구항 89의 육량체, 또는 청구항 37 내지 88 중 어느 한 항의 항원 결합 폴리펩티드 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2015년 4월 7일 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/144,237; 2015년 8월 19일 출원된 62/207,315 및 2015년 12월 23일 수요일자로 출원된 62/387,485의 우선권을 주장하고, 상기 출원 각각은 이들의 전문이 참조로 본원에 인용된다.

[0003] 서열 목록

[0004] ASCII 텍스트 파일 상에서의 하기 제출된 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능 형태 (CRF) (파일명: 146392033540SEQLIST.txt, 기록된 날짜: 2016년 4월 6일 수요일, 크기: 187 KB).

[0005] 기술 분야

[0006] 본 발명은 작용적 활성을 갖는 항원 결합 복합체 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0007] 기능성 항체는 다양한 질환의 치료에 중요한 치료 선택권이다. 후보자 분자의 풀로부터, 기능성 항체, 특히 작용적 활성을 갖는 항체의 식별을 위한 더 나은 수단이 당해 기술에서 필요하다. 본 발명은 이러한 요구 및 기타 요구에 관한 것이다.

### 발명의 내용

[0008] 본 발명은 작용적 활성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드 및 복합체 및 이의 이용 방법을 제공한다.

[0009] 일 양태에서, 본 출원은 6개의 하부단위를 포함하는 효능제 활성을 갖는 육량체성 항원 결합 복합체를 제공하며, 각 하부단위는 육량체 형성을 증진시키는 변형된 Fc 영역 및 세포 표면 수용체에 대한 적어도 하나의 항원 결합 영역을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 폴리펩티드를 포함하고, 그리고 상기 복합체는 상기 복합체에 의하여 결합된 세포 표면 수용체에 대하여 효능제 활성을 갖는다.

[0010] 특정 구현예에서, 항원 결합 복합체 내 각 항원 결합 폴리펩티드는 동일한 세포 표면 수용체에 결합한다.

[0011] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원인 세포 표면 수용체에 결합한다.

[0012] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 OX40, 사멸 수용체 5 (DR5), CD27, GITR, CD137, 및 Tie2로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 표면 수용체에 결합한다.

[0013] 특정 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체의 항원

결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0014] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역이다.
- [0015] 특정 구현예에서, Fc 영역은 추가로 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)를 위한 변형을 포함한다. 예시적 구현예에서, 감쇠된 C1q 결합 및/또는 CDC를 위한 변형은 인간 IgG1 (EU 넘버링)의 Fc 영역에서 K322A 아미노산 치환을 포함한다.
- [0016] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0017] (i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;
- [0018] (ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;
- [0019] (iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;
- [0020] (iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;
- [0021] (v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;
- [0022] (vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0023] (vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- [0024] (viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;
- [0025] (ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;
- [0026] (x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- [0027] (xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;
- [0028] (xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0029] (xiii) H433R;
- [0030] (xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;
- [0031] (xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;
- [0032] (xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;
- [0033] (xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;
- [0034] (xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및
- [0035] (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.
- [0036] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0037] (i) P247G;



- [0038] (ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;
- [0039] (iii) S254L;
- [0040] (iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;
- [0041] (v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;
- [0042] (vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0043] (vii) D/E356R;
- [0044] (viii) T359R;
- [0045] (ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;
- [0046] (x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;
- [0047] (xi) Q386 K;
- [0048] (xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0049] (xiii) H433R;
- [0050] (xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;
- [0051] (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;
- [0052] (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;
- [0053] (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;
- [0054] (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및
- [0055] (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.
- [0056] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0057] (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;
- [0058] (ii) I253V;
- [0059] (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- [0060] (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- [0061] (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0062] (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- [0063] (vii) T359N;
- [0064] (viii) E382L 또는 E382V;
- [0065] (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- [0066] (x) Q386K;
- [0067] (xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0068] (xii) N434W;
- [0069] (xiii) Y436I; 및

- [0070] (xiv) S440D.
- [0071] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링). 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함한다: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링). 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함한다: (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y, 여기서 상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재한다 (EU 넘버링). 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y를 포함한다 (EU 넘버링).
- [0072] 특정 구현예에서, 상기 항원 결합 영역은 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체로부터 항원 결합 영역을 포함한다.
- [0073] 특정 구현예에서, 각 항원 결합 영역은 동일한 세포 표면 수용체에 결합하는 단일특이적 항체 유래의 것이다.
- [0074] 특정 구현예에서, 각 항원 결합 영역은 OX40에 결합하는 단일특이적 항체 유래의 것이다. 예시적 구현예에서, 복합체는 하기를 포함하는 적어도 하나의 하부단위를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 특정 구현예에서, 상기 6개 하부단위 각각은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 기타 예시적 구현예에서, 복합체는 하기를 포함하는 적어도 하나의 하부단위를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 특정 구현예에서, 상기 6개 하부단위 각각은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0075] 특정 구현예에서, 복합체는 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합하는 적어도 2개의 단일특이적 항체의 혼합물을 포함한다.
- [0076] 특정 구현예에서, 복합체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 하부단위; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 하부단위를 포함하고, 여기서 OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 제2 에피토프와 상이하다. 예시적 구현예에서, 제1 하부단위는 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고 제2 하부단위는 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0077] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 이중특이적 항체의 2개의 아암을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합한다.
- [0078] 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 아암; 및 (b)

OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 아암을 포함하고, 여기서 OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 제2 에피토프와 상이하다. 예시적 구현예에서, 제1 아암은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고 제2 아암은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

- [0079] 특정 구현예에서, Fc 영역은 추가로 효과기 작용 약화를 위한 변형을 포함한다. 예시적 구현예에서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기 (EU 넘버링)의 아미노산 치환을 포함한다:
- [0080] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,
- [0081] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- [0082] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- [0083] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- [0084] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- [0085] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- [0086] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- [0087] (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- [0088] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- [0089] (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- [0090] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- [0091] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.
- [0092] 특정 구현예에서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함한다:
- [0093] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- [0094] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- [0095] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- [0096] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- [0097] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- [0098] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- [0099] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- [0100] (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- [0101] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- [0102] (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- [0103] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- [0104] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및

- [0105] (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.
- [0106] 특정 구현예에서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 Fc 영역의 글리코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는다.
- [0107] 특정 구현예에서, 항원 결합 복합체는 복합체에 의해 결합된 세포 표면 수용체로 매개된 신호 전달도입을 증진시킨다.
- [0108] 또 다른 양태에서, 본 출원은 6개의 하부단위를 포함하는 효능제 활성을 갖는 육량체성 항원 결합 복합체를 제공하며, 각 하부단위는 육량체 형성을 증진시키는 변형된 Fc 영역 및 세포 표면 수용체에 대한 적어도 하나의 항원 결합 영역을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 폴리펩티드를 포함하고, 변형된 Fc 영역은 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 위한 변형을 추가로 포함하며, 그리고 상기 복합체는 상기 복합체에 의하여 결합된 세포 표면 수용체에 대하여 효능제 활성을 갖는다.
- [0109] 특정 구현예에서, 항원 결합 복합체 내 각 항원 결합 폴리펩티드는 동일한 세포 표면 수용체에 결합한다.
- [0110] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원인 세포 표면 수용체에 결합한다.
- [0111] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 OX40, 사멸 수용체 5 (DR5), CD27, GITR, CD137, 및 Tie2로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 표면 수용체에 결합한다.
- [0112] 특정 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체의 항원 결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0113] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역이다.
- [0114] 특정 구현예에서, 감쇠된 C1q 결합 및/또는 CDC를 위한 변형은 인간 IgG1 (EU 넘버링)의 Fc 영역에서 K322A 아미노산 치환을 포함한다.
- [0115] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0116] (i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;
- [0117] (ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;
- [0118] (iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;
- [0119] (iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;
- [0120] (v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;
- [0121] (vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0122] (vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- [0123] (viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;
- [0124] (ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;
- [0125] (x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- [0126] (xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;
- [0127] (xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q,

E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

[0128] (xiii) H433R;

[0129] (xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;

[0130] (xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;

[0131] (xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;

[0132] (xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;

[0133] (xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및

[0134] (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

[0135] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:

[0136] (i) P247G;

[0137] (ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;

[0138] (iii) S254L;

[0139] (iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;

[0140] (v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;

[0141] (vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

[0142] (vii) D/E356R;

[0143] (viii) T359R;

[0144] (ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;

[0145] (x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;

[0146] (xi) Q386 K;

[0147] (xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;

[0148] (xiii) H433R;

[0149] (xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;

[0150] (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;

[0151] (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;

[0152] (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;

[0153] (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및

[0154] (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.

[0155] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:

[0156] (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;

[0157] (ii) I253V;

- [0158] (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- [0159] (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- [0160] (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0161] (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- [0162] (vii) T359N;
- [0163] (viii) E382L 또는 E382V;
- [0164] (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- [0165] (x) Q386K;
- [0166] (xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0167] (xii) N434W;
- [0168] (xiii) Y436I; 및
- [0169] (xiv) S440D.
- [0170] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링). 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함한다: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링). 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함한다: (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y, 여기서 상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재한다 (EU 넘버링). 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y를 포함한다 (EU 넘버링).
- [0171] 특정 구현예에서, 상기 항원 결합 영역은 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체로부터 항원 결합 영역을 포함한다.
- [0172] 특정 구현예에서, 각 항원 결합 영역은 동일한 세포 표면 수용체에 결합하는 단일특이적 항체 유래의 것이다.
- [0173] 특정 구현예에서, 각 항원 결합 영역은 OX40에 결합하는 단일특이적 항체 유래의 것이다. 예시적 구현예에서, 복합체는 하기를 포함하는 적어도 하나의 하부단위를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 특정 구현예에서, 상기 6개 하부단위 각각은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 기타 예시적 구현예에서, 복합체는 하기를 포함하는 적어도 하나의 하부단위를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 특정 구현예에서, 상기 6개 하부단위 각각은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.



- [0174] 특정 구현예에서, 복합체는 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합하는 적어도 2개의 단일특이적 항체의 혼합물을 포함한다.
- [0175] 특정 구현예에서, 복합체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 하부단위; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 하부단위를 포함하고, 여기서 OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 제2 에피토프와 상이하다. 예시적 구현예에서, 제1 하부단위는 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고 제2 하부단위는 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0176] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 이중특이적 항체의 2개의 아암을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합한다.
- [0177] 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 아암; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 아암을 포함하고, 여기서 OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 제2 에피토프와 상이하다. 예시적 구현예에서, 제1 아암은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고 제2 아암은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0178] 특정 구현예에서, Fc 영역은 추가로 효과기 작용 약화를 위한 변형을 포함한다. 예시적 구현예에서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기 (EU 넘버링)의 아미노산 치환을 포함한다:
- [0179] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,
- [0180] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- [0181] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- [0182] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- [0183] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- [0184] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- [0185] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- [0186] (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- [0187] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- [0188] (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- [0189] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- [0190] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.
- [0191] 특정 구현예에서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함한다:

- [0192] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- [0193] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- [0194] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- [0195] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- [0196] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- [0197] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- [0198] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- [0199] (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- [0200] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- [0201] (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- [0202] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- [0203] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및
- [0204] (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.
- [0205] 특정 구현예에서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 Fc 영역의 글리코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는다.
- [0206] 특정 구현예에서, 항원 결합 복합체는 복합체에 의해 결합된 세포 표면 수용체로 매개된 신호 전달도입을 증진시킨다.
- [0207] 또 다른 양태에서, 본 출원은 세포 표면 수용체에 대한 항원 결합 영역 및 변형된 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드를 제공하며, 상기 변형된 Fc 영역이 (i) 항원 결합 폴리펩티드의 육량체 형성을 증진시키는 변형, 및 (ii) 효과기 작용을 감소시키는 변형을 포함한다.
- [0208] 특정 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원인 세포 표면 수용체에 결합한다.
- [0209] 특정 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 OX40, DR5, GITR, CD27, CD137, 및 Tie2로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 표면 수용체에 결합한다.
- [0210] 특정 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체의 항원 결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0211] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역이다.
- [0212] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0213] (i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;
- [0214] (ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;
- [0215] (iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;
- [0216] (iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;
- [0217] (v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;
- [0218] (vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R,



E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;

- [0219] (vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- [0220] (viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;
- [0221] (ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;
- [0222] (x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- [0223] (xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;
- [0224] (xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0225] (xiii) H433R;
- [0226] (xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;
- [0227] (xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;
- [0228] (xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;
- [0229] (xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;
- [0230] (xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및
- [0231] (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.
- [0232] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0233] (i) P247G;
- [0234] (ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;
- [0235] (iii) S254L;
- [0236] (iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;
- [0237] (v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;
- [0238] (vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0239] (vii) D/E356R;
- [0240] (viii) T359R;
- [0241] (ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;
- [0242] (x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;
- [0243] (xi) Q386 K;
- [0244] (xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0245] (xiii) H433R;
- [0246] (xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;

- [0247] (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;
- [0248] (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;
- [0249] (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;
- [0250] (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및
- [0251] (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.
- [0252] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0253] (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;
- [0254] (ii) I253V;
- [0255] (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- [0256] (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- [0257] (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0258] (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- [0259] (vii) T359N;
- [0260] (viii) E382L 또는 E382V;
- [0261] (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- [0262] (x) Q386K;
- [0263] (xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0264] (xii) N434W;
- [0265] (xiii) Y436I; 및
- [0266] (xiv) S440D.
- [0267] 예시적 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링). 한 예시적 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함한다: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링). 예시적 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함한다: (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y, 여기서 상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재한다 (EU 넘버링). 예시적 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y를 포함한다 (EU 넘버링).
- [0268] 특정 구현예에서, 상기 항원 결합 폴리펩티드는 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체로부터 항원 결합 영역을 포함한다.
- [0269] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 OX40에 결합한다. 예시적 구현예에서, 항원 결합 영역은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 예시적 구현예에서, 항원 결합 영역은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노

산 서열을 포함하는 HVR-L3.

- [0270] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 이중특이적 항체의 2개의 아암을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합한다.
- [0271] 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 (a) OX40의 제1 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제1 아암; 및 (b) OX40의 제2 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 제2 아암을 포함하고, 여기서 OX40의 상기 제1 에피토프는 OX40의 제2 에피토프와 상이하다. 예시적 구현예에서, 제1 아암은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고 제2 아암은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0272] 예시적 구현예에서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기 (EU 넘버링)의 아미노산 치환을 포함한다:
- [0273] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,
- [0274] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- [0275] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- [0276] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- [0277] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- [0278] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- [0279] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- [0280] (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- [0281] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- [0282] (j) 인간 IgG1(EU 넘버링)의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- [0283] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- [0284] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.
- [0285] 특정 구현예에서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함한다:
- [0286] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- [0287] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- [0288] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- [0289] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- [0290] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- [0291] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- [0292] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- [0293] (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- [0294] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- [0295] (j) 인간의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,

- [0296] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- [0297] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및
- [0298] (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.
- [0299] 특정 구현예에서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 Fc 영역의 글리코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는다.
- [0300] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 구현예의 어느 하나에 따라 6개 항원 결합 폴리펩티드를 포함한 욕량체를 제공한다.
- [0301] 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상체에서 세포 표면 수용체를 효능화하기 위한 방법을 제공하며, 이는 상기 대상체에 본원에 기술된 구현예에 따른 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0302] 특정 구현예에서, 욕량체는 복합체, 욕량체 또는 항원 결합 폴리펩티드에 의해 결합된 세포 표면 수용체로 매개된 신호 형질도입을 증진시킨다.
- [0303] 또 다른 양태에서, 본 출원은 하기를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드의 효능제 활성을 증가시키는 방법을 제공한다: (a) 세포 표면 수용체에 대한 항원 결합 영역 및 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드를 제공하는 단계; 및 (b) Fc 영역으로 변형을 도입하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 변형은 항원 결합 폴리펩티드의 욕량체 형성을 증진시키고, 그리고 상기 욕량체는 상기 욕량체의 개별 하부단위와 비교하여 항원 결합 폴리펩티드에 의해 결합된 세포 표면 수용체에 대한 증가된 효능제 활성을 갖는다.
- [0304] 특정 구현예에서, 세포 표면 수용체는 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리 및 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) 슈퍼패밀리로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용체 패밀리의 구성원이다. 예시적 구현예에서, 세포 표면 수용체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: OX40, DR5, GITR, CD27, CD137, 및 Tie2.
- [0305] 특정 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 항체의 항원 결합 영역을 포함한다. 예시적 구현예에서, 항체의 항원 결합 영역은 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 단일쇄 항체 분자 (예컨대 scFv), 및 항체 가변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0306] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역이다.
- [0307] 특정 구현예에서, Fc 영역은 추가로 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)를 위한 변형을 포함한다. 예시적 구현예에서, 감쇠된 C1q 결합 및/또는 CDC를 위한 변형은 인간 IgG1 (EU 넘버링)의 Fc 영역에서 K322A 아미노산 치환을 포함한다.
- [0308] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0309] (i) P247A, P247C, P247D, P247F, P247G, P247H, P247I, P247K, P247L, P247M, P247N, P247R, P247S, P247T, P247V, 또는 P247W;
- [0310] (ii) I253A, I253D, I253K, I253L, I253M, I253N, I253R, I253S, I253V, I253E, I253Q, 또는 I253T;
- [0311] (iii) S254E, S254F, S254G, S254H, S254I, S254K, S254L, S254P, S254T, S254V, 또는 S254W;
- [0312] (iv) H310A, H310G, H310F, H310K, H310L, H310P, H310R, H310T, H310V, H310W, H310N, H310Q, 또는 H310Y;
- [0313] (v) Q311A, Q311C, Q311E, Q311G, Q311H, Q311F, Q311I, Q311K, Q311L, Q311N, Q311P, Q311R, Q311S, Q311T, Q311W, 또는 Q311Y;
- [0314] (vi) E345A, E345C, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0315] (vii) D/E356G, D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- [0316] (viii) T359G, T359N, T359P, 또는 T359R;
- [0317] (ix) E382F, E382K, E382L, E382M, E382P, E382V, E382W, E382D, E382H, E382N, E382Q, E382S, E382T, 또는 E382Y;

- [0318] (x) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- [0319] (xi) Q386A, Q386C, Q386D, Q386E, Q386G, Q386H, Q386F, Q386I, Q386 K, Q386L, Q386N, Q386P, Q386R, Q386S, Q386T, Q386V, Q386W, 또는 Q386Y;
- [0320] (xii) E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0321] (xiii) H433R;
- [0322] (xiv) N434D, N434E, N434G, N434K, N434R, N434S, N434V, N434W, N434H, N434Q, N434T, 또는 N434Y;
- [0323] (xv) Y436I, Y436K, Y436L, Y436R, Y436S, Y436T, Y436V, Y436W, Y436A, Y436E, Y436F, Y436H, Y436M, Y436N, 또는 Y436Q;
- [0324] (xvi) Q438C, Q438E, Q438I, Q438K, Q438L, Q438S, Q438T, Q438V, Q438W, Q438Y, Q438A, Q438G, Q438H, Q438N, Q438Q, 또는 Q438R;
- [0325] (xvii) K439A, K439D, K439E, K439H, K439L, K439P, K439R, K439T, K439Y, K439Q, 또는 K439W;
- [0326] (xviii) S440A, S440C, S440D, S440E, S440G, S440H, S440F, S440I, S440K, S440L, S440M, S440N, S440P, S440Q, S440R, S440T, S440V, S440W, 또는 S440Y; 및
- [0327] (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.
- [0328] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0329] (i) P247G;
- [0330] (ii) I253L, I253N, I253V, 또는 I253Q;
- [0331] (iii) S254L;
- [0332] (iv) H310P, H310W, 또는 H310Q;
- [0333] (v) Q311E, Q311L, Q311R, 또는 Q311W;
- [0334] (vi) E345A, E345D, E345G, E345H, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0335] (vii) D/E356R;
- [0336] (viii) T359R;
- [0337] (ix) E382K, E382L, E382V, E382D, E382Q, 또는 E382S;
- [0338] (x) G385D, G385N, G385R, G385E, 또는 G385K;
- [0339] (xi) Q386 K;
- [0340] (xii) E430A, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0341] (xiii) H433R;
- [0342] (xiv) N434K, N434R, N434W, N434H, 또는 N434Q;
- [0343] (xv) Y436I, Y436S, Y436T, Y436V, Y436N, 또는 Y436Q;
- [0344] (xvi) Q438C, Q438L, Q438S, Q438T, 또는 Q438N;
- [0345] (xvii) K439D, K439E, K439H, K439R, 또는 K439Q;
- [0346] (xviii) S440D, S440E, S440Q, S440W, 또는 S440Y; 및

- [0347] (xix) K447D, K447E, K447N, K447Q, 또는 K447의 결실.
- [0348] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:
- [0349] (i) P247D, P247F, P247G, P247K, P247R, 또는 P247S;
- [0350] (ii) I253V;
- [0351] (iii) S254G, S254I, 또는 S254L;
- [0352] (iv) Q311I, Q311K, Q311L, Q311P, 또는 Q311W;
- [0353] (v) E345A, E345C, E345F, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345S, E345T, E345V, E345W, 또는 E345Y;
- [0354] (vi) D/E356I, D/E356L, D/E356R, D/E356T, 또는 D/E356V;
- [0355] (vii) T359N;
- [0356] (viii) E382L 또는 E382V;
- [0357] (ix) G385A, G385D, G385H, G385I, G385L, G385N, G385P, G385Q, G385R, G385S, G385T, G385V, G385E, G385K, G385W, 또는 G385Y;
- [0358] (x) Q386K;
- [0359] (xi) E430A, E430F, E430H, E430L, E430P, E430R, E430S, E430V, E430W, 또는 E430Y;
- [0360] (xii) N434W;
- [0361] (xiii) Y436I; 및
- [0362] (xiv) S440D.
- [0363] 특정 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링). 예시적 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 아미노산 치환을 포함한다: 인간 IgG1의 Fc 영역에서의 E345R, E430G 및 S440Y (EU 넘버링). 예시적 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 포함한다: (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y, 여기서 상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 존재한다 (EU 넘버링). 예시적 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 인간 IgG1의 Fc 영역 내 아미노산 치환 E345R, E430G 및 S440Y를 포함한다 (EU 넘버링).
- [0364] 특정 구현예에서, 상기 항원 결합 영역은 단일특이적 항체, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체로부터 항원 결합 영역을 포함한다.
- [0365] 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 OX40에 결합한다. 예시적 구현예에서, 항원 결합 영역은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 예시적 구현예에서, 항원 결합 영역은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0366] 특정 구현예에서, Fc 영역은 추가로 효과기 작용 약화를 위한 변형을 포함한다. 예시적 구현예에서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기 (EU 넘버링)의 아미노산 치환을 포함한다:
- [0367] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 297,

- [0368] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- [0369] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- [0370] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- [0371] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- [0372] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- [0373] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- [0374] (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- [0375] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- [0376] (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- [0377] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- [0378] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328.
- [0379] 특정 구현예에서, 효과기 작용 약화를 위한 변형은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링)을 포함한다:
- [0380] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A,
- [0381] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- [0382] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- [0383] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- [0384] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- [0385] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- [0386] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- [0387] (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- [0388] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- [0389] (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- [0390] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- [0391] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및
- [0392] (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.
- [0393] 특정 구현예에서, 상기 효과기 작용을 약화시키기 위한 변형은 Fc 영역의 글리코실화 패턴의 변형을 유발하지 않는다.
- [0394] 특정 구현예에서, 육량체는 육량체에 의해 결합된 세포 표면 수용체로 매개된 신호 전달도입을 증진시킨다.
- [0395] 또 다른 양태에서, 본 출원은 하기를 포함하는 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드를 식별하는 방법을 제공한다: (a) 복수의 육량체성 항원 결합 복합체를 제공하는 단계로서, 각각의 복합체가 적어도 하나의 항원 결합 영역 및 육량체 형성을 증진시키는 변형된 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드를 각각 포함하는 6개의 하부단위를 포함하는, 단계, (b) 세포 표면 수용체에 대하여 항원 결합 복합체를 스크리닝하는 단계, 및 (c) 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는 항원 결합 복합체를 선택하는 단계.
- [0396] 특정 구현예에서, Fc 영역은 추가로 효과기 작용을 약화시키는 변형을 포함한다.
- [0397] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드의 어느 하나를 암호화하는 핵산을 제공한다.
- [0398] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드의 어느 하나를 암호화하는 핵산



을 포함하는 벡터를 제공한다. 특정 구현예에서, 벡터는 발현 벡터이다.

[0399] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드의 어느 하나를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는 숙주세포를 제공한다. 특정 구현예에서, 숙주 세포는 원핵세포 또는 진핵세포이다.

[0400] 또 다른 양태에서, 본 출원은 효능제 활성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드를 제조하기 위한 방법을 제공하고, 이는 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 발현을 위한 적절한 조건 하에서 본원에 기술된 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드 중 임의의 것을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 숙주 세포로부터 복합체, 욕량체 또는 폴리펩티드를 회수하는 단계를 추가로 포함한다.

[0401] 또 다른 양태에서, 본 출원은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 본원에 기술된 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드 중 임의의 것을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0402] 본 명세서에 기재된 다양한 구현예의 특성 중 하나, 일부 또는 전부가 조합될 수 있어 본 발명의 다른 구현예를 형성할 수 있음을 이해해야 한다. 본 발명의 이들 및 다른 양태는 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 본 발명의 이들 및 다른 구현예는 후술하는 상세한 설명에 의해 추가로 기재된다.

### 도면의 간단한 설명

[0403] 도 1은 hu1A7 및 hu4D5의 RGY 변이체 버전이 천연 IgG1 표준 대조군에 비해, 욕량체성 및 단량체성 종이 거주하는 것을 입증하는 분석적 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 크로마토그램을 보여준다.

도 2는 우세하게 욕량체 (865 kDa) 종의 존재를 확인하는 RGY hu4D5 항체의 크기 배제 크로마토그래피 - 다중 각 광 산란 (SEC-MALS) 데이터를 보여준다. 단량체성 (157 kDa) 항체의 더 작은 집단이 또한 관측된다.

도 3은 전체 3개의 RGY 치환이 용액에서 욕량체 형성을 촉진시키는데 필요하다는 것을 입증하는 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다. 전체 항체는 hu4D5 IgG1의 맥락에서 작제, 생산, 및 시험되었다. WT = 천연 IgG1, RGY = E345R/E430G/S440Y, R = E345R, G = E430G, Y = S440Y, RG = E345R/E430G, RY = E345R/S440Y, 및 GY = E430G/S440Y.

도 4는 효과기-감쇠 치환 N297G 또는 LALAPG와 욕량체-촉진 치환 RGY의 조합을 함유한 hu4D5 항체에서 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다. 데이터는 효과기 감쇠를 위한 N297G 이용이 욕량체화를 허용하지 않고, 반면에 LALAPG는 허용한다는 것을 입증한다.

도 5는 효과기-감쇠 치환 N297G 또는 LALAPG와 욕량체-촉진 치환 RGY의 조합을 함유한 hu1A7 항체에서 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다. 데이터는 효과기 감쇠를 위한 N297G 이용이 욕량체화를 허용하지 않고, 반면에 LALAPG는 허용한다는 것을 입증한다.

도 6은 항-CD3 항체 및 CD80+ FcγRIIa+ L 세포의 존재하에 항-OX40 또는 대조군 항체에 의한 CD4+ 기억 T 세포 증식의 공-자극을 보여준다. T 세포 증식은 세포 역가 글로(cell titer glo) (Promega)로 모니터링되었다. 항체는 아래와 같다: 1A7 = 인간화된 1A7 천연 IgG1, 1A7 RGY = 인간화된 1A7 RGY IgG1, 4D5 = 인간화된 4D5 천연 IgG1, 4D5 RGY = 인간화된 4D5 RGY IgG1.

도 7은 IL-13 및 IL-5의 방출에 의해 측정된 바와 같이 항-OX40 또는 대조군 항체에 의한 CD4+ 기억 T 세포 활성화의 공-자극을 보여준다. 항체는 도 6에 기재된 바와 같다.

도 8은 항-CD3 항체 및 CD80+ 및 FcγRIIa+ L 세포의 존재하에 항-OX40 또는 대조군 항체에 의한 CD4+ 기억 T 세포의 공-자극을 보여준다. T 세포 증식 및 활성화는 세포 역가 글로(glo) (상부 그래프) 및 IL-13의 방출 (하부 그래프)에 의하여 모니터링되었다.

도 9는 혼합된 RGY 변이체 항체가 다중특이적 욕량체 복합체를 형성하기 위해 서로 교환하는 것을 입증하는 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA) 데이터를 보여준다. 표시된 항-OX40 (1A7) 및 항-Her2 (4D5) 항체는 혼합되었고 OX40 항원을 보유한 플레이트에서 포획되었다. 세정 이후 항체 복합체는 바이오티닐화된 Her2 및 HRP-스트렙타비딘으로 검출되었다.

도 10은 RGY 변이체 항체 (개방형 기호 및 점선)가 천연 인간 IgG1 항체 (고형 기호 및 실선)에 비해 급속하게 청소하는 것을 입증하는 동계의 EMT6 마우스 암 모델로부터 약력학적 (PK) 데이터를 보여준다. PK ELISA는 혈청



으로부터 시험품을 포획하기 위해 양 항-인간 IgG 항체 및 검출하기 위해 염소 항-인간 IgG-HRP를 사용하였다. 일부 시험품에 대한 일 7 및 14 시점의 부재는 데이터가 검출 한계 미만이었다는 것을 나타낸다.

**도 11**은, 이들의 급속한 청소율에도 불구하고, RGY 변이체 항체는 이들의 친계 항체에 대하여 항-종양 활성을 증진시키며, 그리고 더욱이 Fc 수용체-매개된 가교결합의 부재 하에서 OX40 수용체의 효능제 활성을 촉진시킨다는 것을 예증하는 동계 EMT6 마우스 암 모델로부터의 종양 용적 데이터를 도시한다.

**도 12**은 전체 3개의 RGY 치환이 용액에서 육량체 형성을 촉진시키는데 필요하다는 것을 입증하는 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다. 전체 항체는 hu1A7 IgG1의 맥락에서 작제, 생산, 및 시험되었다. WT = 천연 IgG1, RGY = E345R/E430G/S440Y, R = E345R, G = E430G, Y = S440Y, RG = E345R/E430G, RY = E345R/S440Y, 및 GY = E430G/S440Y.

**도 13**은 항-CD3 항체 및 CD80+ Fc $\gamma$ R11a+ L 세포의 존재하에 항-OX40 또는 대조군 항체에 의한 CD4+ 기억 T 세포 증식의 공-자극을 보여준다. T 세포 증식은 세포 역가 글로(cell titer glo) (Promega)로 모니터링되었다. 최상부 그래프는 hu1A7 항체에 관한 데이터를 보여주고 최하부 그래프는 hu3C8 항체에 관한 데이터를 보여준다. 둘 모두 그래프 (고형 다이아몬드)에서 hIgG1은 hu1A7\_hIgG1 항체이다. 둘 모두 그래프에서 음성 대조군 항체 (Neg Cntrl Ab)는 항-Her2 4D5 hIgG1(RGY/LALAPG)이다.

**도 14**는, RG 및 RY 변이체 항체는 이들의 친계 항체에 대하여 항-종양 활성을 증진시키며, 그리고 Fc 수용체-매개된 가교결합의 부재 하에서 OX40 수용체의 효능제 활성을 촉진시킨다는 것을 예증하는 동계 EMT6 마우스 암 모델로부터의 종양 용적 데이터를 도시한다.

**도 15**는 단독 및 1:1 혼합물로서 시험된 h1A7 및 h3C8의 RY LALAPG 변이체의 T 세포 증식 (최상부 그래프) 및 사이토카인 방출 (최하부 그래프) 데이터를 보여준다. x 축상의 항체 농도는 총 항체를 나타내고, 따라서 혼합물 (h1A7 RY LALAPG + h3C8 RY LALAPG)에 대하여 각각의 성분 항체는 단독으로 시험된 지점에 비해 그의 농도의 50%이다. 세포 + aCD3은 단지 항-CD3을 더한, 즉 h1A7 또는 h3C8 항체 (음성 대조군)가 없는 세포를 나타낸다.

**도 16**은 비 육량체성 hIgG1 대조군에 대한 RGY 및 RGY/LALAPG 변이체 항-DR5 항체를 비교하는 세포 생존력 데이터를 보여준다.

**도 17**은 HEK293 세포에 대한 세포자멸사를 촉진시키는 변이체 항-DR5 항체의 능력을 보여준다. 활성 데이터는 항체 중쇄 및 경쇄 DNA의 세포 역가 글로 검정 형질감염 24 시간 후에서 발광을 나타낸다.

**도 18**은 (도 17로부터 산출된) 형질감염되지 않은 세포에 비해 변이체 항-DR5 항체의 폴드 세포 생존력과 동일한 단일, 이중, 및 삼중 RGY 변이체에 대한 h1A7 항-OX40 항체의 배수 T-세포 활성화와의 상관관계를 보여준다.

**도 19**는 항-Tie2 항체에 대한 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

**도 20**은 RGY 항-Tie2의 효능제 활성은 천연 리간드 Ang1을 초과한다는 것을 도시한다.

**도 21**은 RGY 항-Tie2가 2가 항-Tie2 Abs에 비해 강한 효능제 활성을 보여준다는 것을 입증한다. 상업적 균질한 시간-분해 형광 (HTRF) 검정 (Cisbio)을 이용한 랫트 대동맥 내피 세포 (RAEC)에서 AKT (pAKT)의 활성 측정된 인산화.

**도 22a & 22b**는 293 세포에 대한 Fc 가공된 항-DR5 항체의 항-증식성 활성을 보여준다. 데이터는 형질감염 48 시간 (**도 22a**) 또는 22 시간 (**도 22b**) 후에서 세포 생존력을 보여준다. 흑색 바(bar)는 형질감염되지 않은, 천연 IgG1, IgG1 LALAPG, RGY, 및 RGY LALAPG 변이체에 대한 데이터를 강조한다. 22B에서 형질감염되지 않은 세포에 대한 바는 0 시간에서 세포 생존력을 나타낸다.

**도 23**은 LALAPG 및 LALAPG/K322A 변이체가 인간 C1q에 RGY 육량체성 항체의 결합을 제거하는 것을 입증하는 ELISA 데이터를 보여준다.

**도 24a & 24b**는 Fc 수용체 차단 항체의 존재 (**도 24a**) 또는 부재 (**도 24b**)에서 Fc 변이체 항-OX40 항체에 의한 T 세포 활성화를 보여준다.

**도 25a & 25b**는 Fc $\gamma$ R11a 및 B7-1 (**도 25a**) 둘 모두, 또는 Fc $\gamma$ R11a (**도 25b**) 단독을 발현하는 L 세포의 존재 하에서의 변이체 hu1A7 항-OX40 항체에 의한 T 세포 공-활성화를 도시한다.

**도 26a & 26b**는 Fc $\gamma$ R11a 및 B7-1 (**도 26a**) 둘 모두, 또는 Fc $\gamma$ R11a (**도 26b**) 단독을 발현하는 L 세포의 존재 하에서의 변이체 hu3C8 항-OX40 항체에 의한 T 세포 공-활성화를 도시한다.

도 27은 FcγRIIa만을 발현하는 L 세포의 존재하에 변이체 hu1A7 항-OX40 항체에 의한 T 세포 공-활성화를 보여 준다. 항체로 실행된 전체 그룹은 항-CD3 항체를 이용한 CD3 자극을 포함하였다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### 정의

용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 폴리머를 나타내는데 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 상기 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 이는 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 그리고 이는 비-아미노산에 의하여 저해될 수 있다. 상기 용어는 또한 천연적으로 또는 중재술(intervention); 예를 들어, 이황화 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 가공 또는 변형, 예를 들어, 표지화 성분 또는 독소로의 콘주게이션에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 예를 들면, 아미노산 (예컨대, 비천연 아미노산 등 포함)의 하나 이상의 유사체, 뿐만 아니라 당해기술에 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드가 또한 상기 정의내에 포함된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어들 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 구체적으로 항체를 포괄한다.

본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은의미로 사용되고 이들이 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 동안, 비제한적으로 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체)를 포함하여, 다양한 항체 구조, 및 항체 단편을 포함한다. 용어 "면역글로불린" (Ig)는 본원에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다.

항체는 전부 면역글로불린 접합을 기반으로 가변 구조를 갖는 천연 발생 면역글로불린 분자이다. 예를 들면, IgG 항체는 작용성 항체를 형성하도록 이황화-결합된 2개의 "중"쇄 및 2개의 "경"쇄를 갖는다. 각 중쇄 및 경쇄 자체는 "상수"(C) 및 "가변"(V) 영역을 포함한다. V 영역은 항체의 항원 결합 특이성을 결정하는 반면, C 영역은 면역 효과기와 비-항원-특이적 상호작용에서 구조적 지지 및 작용을 제공한다. 항체의 항원 결합 특이성 또는 항체의 항원-결합 단편은 특정한 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 능력이다.

용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 부분이 항체 중에 서열에서 광범위하게 상이하고 그리고 이의 특정한 항원에 대한 각각의 특정한 항체의 결합 및 특이성에서 사용된다는 사실을 지칭한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인 전체를 통해 고르게 분포되어 있지 않다. 그것은 경쇄 및 중쇄 가변 도메인에서 모두 초가변 영역으로 불리는 3개의 분절에 집중되어 있다. 가변 도메인의 더 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역 (FR)이라고 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인 각각은 3개의 초가변 영역에 의해 연결된, 크기는 β-시트 입체배치를 채택한 4개의 FR을 포함하여, β-시트 구조를 연결하고, 그리고 일부 경우에는 β-시트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 각 쇄의 초가변 영역은 FR에 의해 근접하여 함께 유지되고, 그리고 다른 쇄로부터의 초가변 영역과 함께 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다 (참고: Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). 불변 도메인은 항원에 항체를 결합하는 것에 직접적으로 관여하지는 않지만, 항체 의존성 세포독성 (ADCC)에서의 항체의 참여와 같은 다양한 효과기 작용을 나타낸다.

본원에서 사용되는 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열(상보성 결정 영역 또는 "CDR")에서 초가변이고/이거나 구조적으로 정의된 루프("초가변 루프")를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기("항원 접촉")를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 나타낸다. 일반적으로, 항체는 6 개의 HVR: VH에 3 개(H1, H2, H3), 및 VL에 3 개(L1, L2, L3)를 포함한다. 본원에서 예시적인 HVR은 다음을 포함한다:

(a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에서 발생하는 초가변 루프 (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));

(b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 및 95-102 (H3)에서 발생하는 CDR (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

(c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 및 93-101 (H3)에서 발생하는 항원 접촉부 (MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 및

(d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 및 94-102 (H3)을 포함하는, (a), (b), 및/또는 (c)의 조합.

"프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역(HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 나타낸다. 가변 도메인의 FR은 일

반적으로 4가지 FR 도메인으로 구성된다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서 HVR과 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기 순서로 출현한다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0415] "항체 단편"은 바람직하게는 이들의 항원-결합 영역을 포함하는 무손상 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편; 디아바디; 탠덤 디아바디 (taDb), 선형 항체(예를 들면, 미국 특허 번호 5,641,870, 실시예 2; 문헌 [Zapata et al, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)]); 일편 항체, 단일 가변 도메인 항체, 미니바디, 단일-쇄 항체 분자; 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체 (예를 들면, 비제한적으로, Db-Fc, taDb-Fc, taDb-CH3, (scFV)<sub>4</sub>-Fc, di-scFv, bi-scFv, 또는 탠덤 (di,tri)-scFv를 포함함); 및 이중특이적 T-세포 연관체 (BiTEs)를 포함한다.

[0416] 항체의 파파인 분해는, 각각이 단일 항원-결합 부위, 및 잔류 "Fc" 단편을 가지고, 그의 명칭이 쉽게 결정화하는 이들의 능력을 반영한 것으로, "Fab" 단편이라 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생산한다. 펩신 처리는 2개의 항원-결합 부위를 가지며 여전히 항원을 가교결합시킬 수 있는 F(ab')<sub>2</sub> 단편을 산출한다.

[0417] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 항원-결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 단단하고 비-공유 회합으로 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 구성된다. VH-VL 이량체의 표면에 항원-결합 부위를 정의하기 위해 각 가변 도메인의 3개의 초가변 영역이 상호 작용하는 것이 이 입체배치에 있다. 종합적으로, 6개의 초가변 영역은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 단지 3개의 초가변 영역만을 포함하는 Fv의 절반)조차도, 비록 전체 결합 부위보다 낮은 친화도로 이지만, 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0418] Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CHI)을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CHI 도메인의 카르복시 말단에서 몇 개의 잔기를 첨가함으로써 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 적어도 1종의 유리 티올 기를 갖는 Fab'에 대한 본 명세서에서의 지정이다. F(ab')<sub>2</sub> 항체 단편은 본래 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 생산되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링 역시 알려져 있다.

[0419] 임의의 척추동물 종으로부터의 항체(면역글로불린) "경쇄"는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여, 카파( $\kappa$ ) 및 람다( $\lambda$ )로 불리는 2개의 명확히 구별되는 유형 중 하나에 배정될 수 있다.

[0420] 이의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체가 상이한 "부류"에 배정될 수 있다. 하기 5개 주요 부류의 무손상 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 몇몇은 하위부류(이소형), 예를 들면 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2 로 추가 구분될 수 있다. 항체의 상이한 부류에 반응하는 중쇄 불변 도메인은 각각  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ , 및  $\mu$ 로 지칭된다. 면역글로불린의 상이한 부류의 하부단위 구조 및 3차원 입체배치가 잘 알려져 있다.

[0421] "단일-쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하고, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇠에 존재한다. 일부 구현예에서, Fv 폴리펩티드는 VH와 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 더욱 포함하는데, 이것은 scFv가 항원 결합을 위한 목적 구조를 형성할 수 있게 한다. scFv의 재고를 위해, 하기를 참고한다: Plickthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).

[0422] 용어 "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 나타내며, 이 단편은 동일한 폴리펩티드 쇠 (VH - VL)에서 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다. 동일한 쇠 상에서 2개의 도메인 간 쌍형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 이용함으로써, 도메인은 또 하나의 쇠의 상보적 도메인과 쌍을 이루고 2개의 항원-결합 부위를 생성하도록 유도된다. 디아바디는 하기에 더욱 충분히 기술된다: 예를 들면, EP 404,097; WO 93/11161; 및 Hollinger et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 90:6444-6448 (1993).

[0423] 용어 "다중특이적 항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 특히 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체를 포괄한다. 그러한 다중특이적 항체는 비제한적으로 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 여기서 VH VL 단위는 하기를 갖는다: 폴리에피토프 특이성, 2개 이상의 VL 및 VH 도메인을 갖는 항체 (상이한 에피토프에 결합하는 각각의 VH VL 단위를 가짐), 2개 이상의 단일 가변 도메인을 갖는 항체 (상이한 에피토프에 결합하는 각각의 단일 가변 도메인을 가짐), 전장 항체, 항체 단편 (예컨대 Fab, Fv, dsFv, scFv, 디아바디, 이중특이적 디아바디, 트리아바디, 3작용성 항체), 공유적이거나 비-공유적으로 연결된 항체 단편. "다중에피토프 특이성"은 동일하거나 상이한 표적(들)상에 2개 이상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 능력을 지칭한다. "단

일 특이적"은 오직 하나의 에피토프에 결합하는 능력을 지칭한다. 일 구현예에 따라서, 다중특이적 항체는 5  $\mu$  M 내지 0.001 pM, 3  $\mu$  M 내지 0.001 pM, 1  $\mu$  M 내지 0.001 pM, 0.5  $\mu$  M 내지 0.001 pM, 또는 0.1  $\mu$  M 내지 0.001 pM의 친화도로 각 에피토프에 결합하는 IgG 항체이다.

[0424] 표현 "단일 도메인 항체" (sdAbs) 또는 "단일 가변 도메인 (SVD) 항체"는 일반적으로 단일 가변 도메인 (VH 또는 VL)이 항원 결합을 부여할 수 있는 항체를 지칭한다. 환언하면, 단일 가변 도메인은 표적 항원을 인식하기 위해 또 다른 가변 도메인과 상호작용할 필요가 없다. 단일 도메인 항체의 예는 낙타과 (라마 및 낙타) 및 연골 어류 (예컨대, 수염 상어) 및 인간과 마우스 항체로부터 재조합 방법으로 유도된 것들을 포함한다 (Nature (1989) 341:544-546; Dev Comp Immunol (2006) 30:43-56; Trend Biochem Sci (2001) 26:230-235; Trends Biotechnol (2003):21:484-490; WO 2005/035572; WO 03/035694; Febs Lett (1994) 339:285-290; WO00/29004; WO 02/051870).

[0425] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉, 상기 집단을 포함하는 개별 항체는, 단클론성 항체의 생산 동안 발생할 수 있는 가능한 변이체 항체 (상기 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다)를 제외하고, 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 대하여 지향된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제조와 대조되게, 각각의 단클론성 항체는 항원에서 단일 결정인자에 대하여 지향된다. 이들의 특이성에 부가하여, 단클론성 항체는 이들이 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 수득된 것으로서 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의해 항체의 생산을 요구하는 것으로서 해석되지 않는다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법에 따라 사용되는 단클론성 항체는 우선 하기에 의해 기재된 하이브리도마 세포 방법에 의해 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조)에 의해 제조될 수 있다: Kohler et al., Nature 256:495 (1975). 단클론성 항체는 또한 예를 들면 하기에 기재된 기술을 사용하여 파아지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다: Clackson et al., Nature 352:624-628 (1991) 및 Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991).

[0426] 본원의 단클론성 항체는 구체적으로 "키메라" 항체(면역글로불린)를 포함하고, 여기서, 중쇄 및/또는 경쇄 부분은 특정 종으로부터 유래된 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이에 상동성이거나 특정 항체 부류 또는 하위 부류에 속하고, 쇄(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래된 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 상기 항체의 단편 뿐만 아니라 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속한다(미국 특허 제 4,816,567호; 및 Morrison et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984)). 본 명세서에서 관심 키메라성 항체는 비-인간 영장류 (예컨대 구대륙 원숭이, 예컨대 개코원숭이, 레수스 또는 시노몰구스 원숭이)로부터 유도된 가변 도메인 항원-결합 서열 및 인간 불변 영역 서열을 포함하는 "영장류화된" 항체를 포함한다 (미국 특허번호 5,693,780).

[0427] 본원의 목적을 위해 "수용체 인간 프레임워크"는 아래에 정의된 바와 같은 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유도된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"로부터 유도된" 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 이것은 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 일부 구현예에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 서열에 있어서 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 동일하다.

[0428] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 통상적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터의 것이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 하기에서의 것과 같다: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. 일 구현예에서, VL에 대하여, 하위그룹은 Kabat et al, 상기에서와 같이 하위그룹 카파 I이다. 일 구현예에서, VH에 대하여, 하위그룹은 Kabat et al., 상기에서와 같이 하위그룹 III이다.

[0429] 비인간 (예를 들어, 뮌) 항체의 "인간화된" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래하는 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대개, 인간화된 항체는 수령체의 초가변 영역으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도, 및 수용력을 가지는 비-인간 중 (공여체 항체) 예컨대 마우스, 랫트, 토끼 또는 비인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린 (수령체 항체)이다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 더욱이, 인간화된 항체는 수령체 항체에서 또는 공여



체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 만들어졌다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 적어도 하나, 그리고 전형적으로는 2개의 모든 가변 도메인을 포함할 것이며, 모든 또는 실질적으로 모든 초가변성 루프는 비-인간 면역글로불린의 것과 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 것들이다 (상기 주지된 FR 치환(들) 제외). 인간화된 항체는 임의로 또한 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 부분을 포함할 것이다. 추가 세부사항에 대하여서는, 하기를 참고한다: Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992).

[0430] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 기타의 인간 항체-암호화 서열을 사용하는 비-인간 공급원로부터 유도되는 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특이적으로 비인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다.

[0431] 일부 구현예에서, 항체 "효과기 작용"은 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 이들 생물학적 활성을 지칭하고, 항체 이소형에 따라 가변한다. 항체 효과기 작용의 실례에는 하기가 포함된다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 및 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절.

[0432] "항체-의존적 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 Fc 수용체 (FcR) (예컨대 자연 살해 (NK) 세포, 호중구, 및 대식세포)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포에서 결합된 항체를 인식하고 그리고 차후에 표적 세포의 용해를 유발하는 세포-매개된 반응을 지칭한다. ADCC를 매개하기 위한 1차 세포, NK 세포는 FcγRIII 만을 발현하는 반면 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII 을 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991). 해당 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 예컨대 미국 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337에 기재된, 시험관내 ADCC 검정이 수행될 수 있다. 이러한 검정을 위한 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 살해 (NK) 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 추가로, 관심 있는 분자의 ADCC 활성은 생체내, 예를 들면, 하기에 개시된 바와 같은 동물 모델 내 평가될 수 있다: Clynes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998).

[0433] "인간 효과기 세포"는 하나 이상의 FcRs를 발현하고 효과기 작용을 수행하는 백혈구이다. 일부 구현예에서, 세포는 적어도 FcγRIII를 발현시키고 ADCC 효과기 작용(들)을 수행한다. ADCC를 매개하는 인간 백혈구의 예에는 말초 혈액 단핵구(PBMC), 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 세포독성 T 세포 및 호중구가 포함되며; PBMCs 및 NK 세포가 바람직하다.

[0434] "보체 의존적 세포독성" 또는 "CDC"는 보체의 존재하에 표적을 용해시키는 분자의 능력을 지칭한다. 보체 활성화 경로는 동족 항원으로 복합된 분자 (예컨대 폴리펩티드 (예컨대, 항체))에 대한 보체계 (C1q)의 제1 성분의 결합에 의해 개시된다. 보체 활성화를 평가하기 위해, 예를 들면 하기에 기술된 CDC 분석이 수행될 수 있다: Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163 (1996).

[0435] 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 설명하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, FcR은 천연 서열 인간 FcR이다.

[0436] 게다가, 바람직한 FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)를 결합하는 것이고 그리고, 대립유전자 변이체 및 대안적으로 이들 수용체의 스플라이스된 형태를 포함하여, FcγRI, FcγRII, 및 FcγRIII 하위부류의 수용체를 포함한다. FcγRII 수용체는 FcγRIIA ("활성화 수용체") 및 FcγRIIB ("억제 수용체")를 포함하고, 이는 이의 세포질 도메인 내에서 주로 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 FcγRIIA는 그 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유한다. 억제 수용체 FcγRIIB는 그 세포질 도메인에 면역수용체 티로신계 억제 모티프(ITIM)를 함유한다, {참고: Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)}. FcR은 하기에 검토된다: Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991); Capel et al., Immunomethods 4:25-34 (1994); 및 de Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995). 향후 식별될 것들을 포함하는 다른 FcR이 본원에서 용어 "FcR"에 포괄된다. 상기 용어에는 또한 신생아 수용체, FcRn이 포함되며, 이는 모계 IgG의 태아로의 전달에 관여한다(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)).

[0437] 용어 "Fc 영역"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 폴리펩티드 서열을 포함한 이량체 복합체를 일반적으로 지칭하고, 여기서 C-말단 폴리펩티드 서열은 무손상 항체의 파파인 소화에 의해 수득가능한 것이다. Fc 영역은 천연 또는 변이체 Fc 서열을 포함할 수 있다. 비록 면역글로불린 중쇄의 Fc 서열의 경계

가 다양할지라도, 인간 IgG 중쇄 Fc 서열은 보통 대략 위치 Cys226에서의 아미노산 잔기로부터, 또는 대략 위치 Pro230로부터 상기 Fc 서열의 카복실 말단까지 확장하기 위해 정의된다. 본원에서 달리 특정되지 않으면, Fc 영역 또는 불변 영역 내에 아미노산 잔기의 넘버링은 하기에서 설명된 바와 같이, EU 인덱스로 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다: Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991. 면역글로불린의 Fc 서열은 2개의 불변 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 일반적으로 포함하고, CH4 도메인을 임의로 포함한다. "Fc 폴리펩티드"는 본원에서 Fc 영역, 예를 들면, 단량체성 Fc를 구성하는 폴리펩티드 중 하나를 의미한다. Fc 영역은 임의의 적합한 면역글로불린, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 하위유형, IgA, IgE, IgD 또는 IgM으로부터 취득될 수 있다. Fc 영역은 디설파이드에 의해 결합된 2개의 H 쇄의 카복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 효과기 작용은 Fc 영역 내의 서열에 의해 결정되며; 이러한 영역은 또한 특정 유형의 세포 상에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 또한 인식되는 부분이다. 일부 구현예에서, Fc 폴리펩티드는 일부 또는 모두의 야생형 힌지 서열 (일반적으로 그것의 N 말단에서)을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 폴리펩티드는 기능적 또는 야생형 힌지 서열을 포함하지 않는다.

[0438] "변형된 Fc 영역" 또는 "Fc 변이체"는 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)로 인하여 천연 서열 Fc 영역의 그것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변형된 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역에 또는 친계 폴리펩티드의 Fc 영역에 비교된 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들면 천연 서열 Fc 영역에서 또는 친계 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1 내지 약 10 아미노산 치환, 및 바람직하게는 약 1 내지 약 5 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변형된 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 및/또는 친계 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 및 가장 바람직하게는 그와 적어도 약 90% 상동성, 더 바람직하게는 그와 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 상동성을 공유할 것이다.

[0439] 용어 "효능제", "작용적", "작용" 또는 "효능화하다"는 본원에서 사용된 바와 같이 세포의 표면에서 수용체에 결합하고 수용체의 천연 리간드에 의해 개시된/모방된/자극된 것과 유사한 또는 동일한 반응 또는 활성을 개시/모방/자극할 수 있는 결합 분자 (예를 들면, 항원 결합 폴리펩티드 또는 항원 결합 복합체)를 일반적으로 지칭한다. 예시적 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 효능제는 수용체와 관련된 신호 전달도입 경로의 활성화를 유도/증대/증진/자극시킬 수 있다.

[0440] 본원에서 사용되는 용어 "세포 표면 수용체"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 세포 표면 수용체를 나타낸다. 상기 용어는 세포내 처리로 유발된 임의의 형태의 세포 표면 수용체 뿐만 아니라 "전장"의 비처리된 세포 표면 수용체를 포괄한다. 상기 용어는 또한, 세포 표면 수용체의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다.

[0441] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장에 의해 특징되는 포유동물의 생리 조건을 지칭하거나 설명한다. 본 정의에는 양성 및 악성 암이 포함된다. 암의 예에는 비제한적으로, 암종, 림프종, 아세포종, 육종, 및 백혈병이 포함된다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 상피 난소암, 나팔관 암, 원발성 복막암, 편평 세포암, 폐암 (소-세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종 포함), 복막암, 간세포암, 위암 (위장관 암 포함), 췌장암, 교아종, 자궁경부암, 난소암 (백금 민감성 및 백금 내성 난소암 포함), 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장직장암, 결장암, 나팔관, 복막, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암, 간암, 전립선암, 외음부 암, 갑상선암, 간 암종 및 다양한 유형의 두경부암, 뿐만 아니라 B-세포 림프종 (저급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL); 소 림프성 (SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 확산성 NHL; 고급 면역 모세포성 NHL; 고급 림프모구성 NHL; 고급 소 비-절단 세포 NHL; 거대 질환 (bulky disease) NHL; 맨틀 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로블린혈증 포함); 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 급성 림프모구 백혈병 (ALL); 모양 세포 (hairy cell) 백혈병; 만성 골수모구성 백혈병; 및 이식후 림프세포증식 장애 (PTLD), 뿐만 아니라 모반증, 부종 (예컨대, 뇌 종양 관련 부종), 및 메이그 증후군과 관련된 비정상적인 혈관 증식을 포함한다.

[0442] "친화성 성숙된" 항체는 항원에 대한 항체의 친화도를 개선시키는 변경을 갖지 않는 친계 항체와 비교하여, 하나 이상의 초가변 영역 (HVR)에서 하나 이상의 변경을 갖는 항체를 지칭한다.

[0443] 제제, 예를 들면, 약제학적 제제의 "유효량"은 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량에서 시간의 기간동안 유효량을 지칭한다.

- [0444] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본원에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 나타내기 위해 상호교환 가능하게 본원에서 사용된다.
- [0445] 용어 "숙주 세포," "숙주 세포주," 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환적으로 사용되고 외인성 핵산이 도입되는 세포를 지칭하고 상기 세포의 자손을 포함한다. 숙주 세포는 "변형체" 및 "변형된 세포"를 포함하며, 이것은 일차 형질전환 세포 및 계대배양의 횟수에 상관없이 이로부터 유도된 자손을 포함한다. 자손은 핵산 함량에 있어서 친계 세포와 완전히 동일하지 않을 수 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 변형된 세포에 대하여 스크리닝되거나 선택된 바와 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.
- [0446] 다르게 명시되지 않으면, 가변 도메인 (예를 들면, FR 잔기)에서 HVR 잔기 및 다른 잔기는 Kabat et al., 상기에 따라 본원에서 넘버링된다.
- [0447] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물에는 가축 (가령, 소, 양, 고양이, 개, 그리고 말), 영장류 (가령, 인간과 비-인간 영장류, 예를 들면, 원숭이), 토끼, 그리고 설치류 (가령, 생쥐와 쥐)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 특정 구현예에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.
- [0448] "단리된" 항체는 그 자연 환경의 성분으로부터 분리되는 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 다음 기술에 의한 계층시 95% 또는 99% 초과 순도로 정제된다: 예를 들어, 전기영동 (예를 들어, SDS-PAGE, 등전점 포커싱 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC). 항체 순도의 평가 방법의 검토를 위해, 참고, 예를 들면, Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007).
- [0449] "단리된" 핵산은 그 자연 환경의 성분으로부터 분리되는 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은 보통 핵산 분자를 함유하는 세포 안에 포함된 핵산 분자를 포함하지만, 그러나 이 핵산 분자는 이의 원래 염색체 위치와는 상이한 염색체 위치에 있거나 또는 염색체외에 존재한다.
- [0450] "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 천연 발생 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들면, 천연 IgG 항체는 이황화 결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 이루어진, 약 150,000 달톤의 이종사량체성 당단백질이다. N-말단에서 C-말단으로, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VH)에 이어 세 개의 불변 도메인(CH1, CH2, 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단으로, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VL)에 이어 불변(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는, 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파( $\kappa$ ) 및 람다( $\lambda$ )라고 불리는 두 가지 타입 중의 하나에 할당될 수 있다.
- [0451] 참조 폴리펩티드 서열과 관련하여 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후, 필요하다면 최대 퍼센트 서열 동일성을 성취하기 위해 정렬한 후 참조 폴리펩티드 서열에서 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서 아미노산 잔기의 백분율로서 정의되고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존성 치환을 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 계측하기 위한 목적으로의 정렬은, 예를 들면, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 재량 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업계의 숙련가들은 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대의 정렬을 달성하는데 필요한 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적합한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제조사 (Genentech, Inc.)에 의해 개발되었고, 소스 코드는 사용자 기록문서와 함께 하기와 같이 제출되었다: 미국 저작권 청, 워싱턴 D.C., 20559, 하기 하에서 등록됨: 미국 저작권 등록 번호 TXU510087. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코에 소재하는 Genentech, Inc.로부터 공개적으로 이용 가능하거나, 또는 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 UNIX 운영 체제, 에컨대 디지털 UNIX V4.0D 상에서 사용하기 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되어 바뀌지 않는다.
- [0452] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 A 내지, 및, 또는 소정의 아미노산 서열 B(이것은 대안적으로 소정의 아미노산 서열 B에 대하여 특정의 아미노산 서열 동일성 %를 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)의 아미노산 서열 동일성 %는 다음과 같이 산출된다:
- [0453] 분수 X/Y의 100배
- [0454] 여기서, X는 A 및 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 동일한 매치로서 스코어링되는 아

미노산 잔기의 수이고 Y는 B에서 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, A 대 B의 % 아미노산서열 동일성은 B 대 A의 % 아미노산 서열 동일성은 동일하지 않음을 인식할 것이다. 달리 구체적으로 기재하지 않은 경우, 본원에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 직전의 문단에 기재된 바와 같이 수득한다.

[0455] 용어 “약제학적 조성물” 또는 “약제학적 제제”는 그안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이라도 하기 위한 형태인, 그리고 제형이 투여되는 대상체에 허용불가능하게 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0456] “약제학적으로 허용되는 담체”는 대상체에 무독성인, 활성 성분 이외의, 약제학적 제제 중의 성분을 나타낸다. 약제학적으로 허용가능한 담체에는 비제한적으로, 완충제, 부형제, 안정제 또는 보존제가 포함된다.

[0457] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 “벡터,”는 연결되는 또 다른 핵산을 전파시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 벡터 뿐만 아니라 이것이 도입되는 숙주 세포의 게놈에 삽입되는 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 이들이 작동적으로 연결되는 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 상기 벡터는 본원에서 “발현 벡터”로서 지칭된다.

## [0458] II. 효능제 활성을 가진 항원 결합 복합체

[0459] 적어도 하나의 세포 표면 수용체에 결합하고 작용적 활성을 갖는 항원 결합 복합체 (예를 들면, 효능제 항원 결합 복합체)가 본원에서 제공된다. 복합체는 2, 3, 4, 5, 6 또는 초과 항원 결합 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예시적 구현예에서, 항원 결합 복합체는 6개 항원 결합 폴리펩티드를 포함하여 이로써 육량체를 형성한다.

[0460] 특정 구현예에서, 복합체를 형성하는 항원 결합 폴리펩티드는 복합체가 아닌 경우 효능제 활성을 갖는다 (예를 들면, 그의 천연 2가 형태에서의 항체는 효능제 활성을 가질 수 있다). 상기 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드의 효능제 활성은 복합체의 맥락에서 증가될 수 있고, 예를 들면, 6개 항체 하부단위를 포함한 복합체는 천연 2가 항체보다 더 큰 효능제 활성을 가질 수 있다. 기타 구현예에서, 복합체를 형성하는 항원 결합 폴리펩티드는 비-복합화 형태에서 효능제 활성을 갖지 않으며 (예컨대, 그의 천연 2가 형태에서의 항체는 효능제 활성을 갖지 않으며), 그러나 상기 복합체로 형성될 경우 효능제 활성을 갖는다.

[0461] 특정 구현예에서, 복합체를 형성하는 모든 항원 결합 폴리펩티드는 동일할 수 있고, 예를 들면, 동일한 단일특이적 항체, 동일한 이중특이적 항체, 동일한 다중특이적 항체, 동일한 DAF, 등의 6개 하부단위로 형성된 육량체일 수 있다. 특정 구현예에서, 복합체는 2 이상의 상이한 항원 결합 폴리펩티드로 형성될 수 있다. 예를 들어, 복합체는 동일한 표적에서 상이한 에피토프에 결합하는 적어도 2개의 상이한 항체, 상이한 표적에 결합하는 2개의 상이한 항체 적어도 2개의 상이한 이중특이적 항체 (이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 표적에서 상이한 에피토프 또는 2개의 상이한 표적에 결합할 수 있다), 적어도 2개의 상이한 DAFs, 등으로 형성될 수 있다. 일 구현예에서, 복합체는 동일한 세포 표면 수용체 상의 상이한 에피토프에 결합하는 적어도 2개의 상이한 항체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 복합체는 이중특이적 항체를 포함하고, 여기서 이중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체에서의 상이한 에피토프에 결합한다.

[0462] 하나의 구현예에서, 항원 결합 복합체는 동일한 표적에 전체 결합하는 6개 항체를 포함한다.

[0463] 또 다른 구현예에서, 항원 결합 복합체는 6개 항체를 포함하고, 여기서 항체의 적어도 하나는 제1 표적에 결합하고 항체의 적어도 하나는 제2 표적에 결합한다. 상기 구현예에서, 복합체에서 항체 1 대 항체 2의 비는 임의의 가능한 조합일 수 있고, 예를 들면, 1 항체 하부단위가 표적 1에 결합하고 5 항체 하부단위가 표적 2에 결합하거나, 2 항체 하부단위가 표적 1에 결합하고 4 항체 하부단위가 표적 2에 결합하거나, 3 항체 하부단위가 표적 1에 결합하고 3 항체 하부단위가 표적 2에 결합하거나, 4 항체 하부단위가 표적 1에 결합하고 2 항체 하부단위가 표적 2에 결합하거나, 5 항체 하부단위가 표적 1에 결합하고 1 항체 하부단위가 표적 2에 결합한다. 복합체를 구성하는 항체의 비는 항체 1 대 항체 2의 요망된 비 (예를 들면, 동일한 부분 항체 1 및 항체 2를 갖는 복합체를 형성하기 위한 1:1)로 혼합 및 복합체의 자가 조립에 의해 제어될 수 있다. 대안적으로, 복합체를 구성하는 항체의 비는, 자가 조립을 촉진시키지 않지만, 상이한 Fc 돌연변이 (상기 돌연변이는 아래 추가로 기재된다)를 갖는 항체로 조립을 단지 촉진시키는 상이한 항체에서 Fc 돌연변이 이용에 의해 제어될 수 있다. 한 예시적 구현예에서, 항체 1 및 항체 2는 이중이량체화하는 세포 표면 수용체에 결합한다.

[0464] 또 다른 구현예에서, 항원 결합 복합체는 6개 항체를 포함하고, 여기서 적어도 3, 4, 5 또는 모두 6개의 항체가 상이한 표적에 결합한다. 일 구현예에서, 항원 결합 복합체는 상이한 표적에 각각 결합하는 6개 항체 또는 하부



단위를 포함한다.

- [0465] 또 다른 구현예에서, 항원 결합 복합체는 동일한 표적 세트에 결합하는 6개 이중특이적 항체 (또는 DAF)를 포함한다.
- [0466] 또 다른 구현예에서, 항원 결합 복합체는 6개 이중특이적 항체 (또는 DAF)를 포함하고, 여기서 이중특이적 항체의 적어도 하나는 항원 1 및 2에 결합하고, 이중특이적 항체의 적어도 하나는 항원 3 및 4에 결합한다. 상기 기재된 바와 같이 단일특이적 항체 복합체에 대하여, 복합체 내에 이중특이적 1 대 이중특이적 2의 임의의 비는 본원에서 고려된다.
- [0467] 또 다른 구현예에서, 항원 결합 복합체는 6개 이중특이적 항체를 포함하고, 여기서 적어도 3, 4, 5 또는 모두 6개의 이중특이적 항체가 상이한 표적 세트에 결합한다. 일 구현예에서, 항원 결합 복합체는 표적의 상이한 세트에 각각 결합하는 6개 이중특이적 항체 (예컨대, 12개 상이한 표적에 결합하는 복합체)를 포함한다.
- [0468] 일부 구현예에서, 항원 결합 복합체는 6개 하부단위를 포함하고, 각각의 하부단위는 2개 중쇄 및 2개 경쇄를 갖는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 중쇄 불변 도메인의 세트, 예를 들면, CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, 및, 임의로 (예를 들면, IgM 또는 IgE 항체에 대하여), CH4 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 경쇄는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 불변 경 (CL) 도메인 (예를 들면, 카파 또는 람다)를 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 하부단위의 중쇄는, 예를 들면, 아래에 기재된 바와 같이, 육량체 형성을 촉진시키는 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 하부단위의 중쇄는, 예를 들면, 아래에 기재된 바와 같이, 효과기 작용을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함한다.
- [0469] 한 예시적 구현예에서, 본 출원은 6개 항체를 포함한 효능제 항원 결합 복합체를 제공하고, 여기서 상기 항체는 육량체 형성을 촉진시키는 E345R, E430G 및 S440Y 변형을 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다.
- [0470] 또 다른 예시적 구현예에서, 본 출원은 6개 항체를 포함한 효능제 항원 결합 복합체를 제공하고, 여기서 상기 항체는 육량체 형성을 촉진시키는 E345R, E430G 및 S440Y 변형 및 효과기 작용을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다.
- [0471] 또 다른 예시적 구현예에서, 본 출원은 6개 항체를 포함한 효능제 항원 결합 복합체를 제공하고, 여기서 상기 항체는 육량체 형성을 촉진시키는 E345R, E430G 및 S440Y 변형 및 효과기 작용을 감소시키는 L234A, L235A 및 P329G 변형을 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다.
- [0472] 항원 결합 폴리펩티드
- [0473] 본원에 기술된 복합체 형성에 적합한 항원 결합 폴리펩티드는 세포 표면 수용체를 위한 적어도 하나의 항원 결합 영역 그리고 Fc 영역들 사이 분자간 상호작용, 예를 들면, 복합체 형성 예컨대 육량체 형성을 증진시키는 변형된 Fc 영역을 포함한다. 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 항체, Fc 영역에 융합된 항체 (예를 들면, 항체 단편)의 항원 결합 영역, 또는 Fc 영역에 융합된 비-항체 항원 결합 영역 단백질을 포함할 수 있다. 예시적 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 세포 표면 수용체에 결합하고 변형된 Fc 영역을 갖는 항체이다.
- [0474] 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 각각 전형적으로 적어도 2개의 폴리펩티드를 함유한다. 특히, 각각의 항원 결합 폴리펩티드에 대한 Fc 영역은 2개의 폴리펩티드 (아래 추가로 기재된 바와 같이 동종이량체 또는 이종이량체) 사이 형성된 이량체이다. 유사하게, Fc 영역의 폴리펩티드 중 하나에 부착된 항원 결합 영역은 2개의 폴리펩티드를 함유할 수 있고, 예를 들면, 항원 결합 영역이 항체 단편인 경우 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 함유할 수 있다. 따라서, 하나의 구현예에서, 항체인 항원 결합 폴리펩티드는 4 폴리펩티드 쇄, 예를 들면, (중쇄 가변 영역 및 Fc 도메인을 포함한) 2 중쇄 및 (경쇄 가변 영역을 포함한) 2 경쇄를 포함한다. 6개의 상기 항원 결합 폴리펩티드를 포함한 복합체는 따라서 24 폴리펩티드 (예를 들면, 2 중쇄 및 2 경쇄를 각각 포함한 6 하부단위)를 함유한다.
- [0475] 항체
- [0476] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항원 결합 폴리펩티드는 키메라성 항체이다. 특정 키메라성 항체는, 예를 들면, 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 4,816,567 및 Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). 일 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역(예컨대, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이에서 유도된 가변 영역)과 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 친계 항체의 부류로부터 변화된 “부류 스위칭된” 항체이다.

- [0477] 특정 구현예에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 인간화되어 인간에 대한 면역 원성이 감소되어 있고 친계 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 보유한다. 일반적으로, 인간화 항체는, HVR, 예를 들면, CDR, (또는 그 일부)가 비인간 항체로부터 유도되고, FR (또는 그 일부)가 인간 항체 서열로부터 유도 되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함 한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체에서 일부 FR 잔기는 비인간 항체 (예를 들면, HVR 잔기가 유도되는 항체)로부터 상응하는 잔기로 치환되어, 예를 들면, 항체 특이성 또는 친화성을 회복 또는 개선한다.
- [0478] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, 예를 들면, 하기에 고찰되고: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008), 그리고 추가로 하기에 기재된다: 예를 들면, Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 그래프팅 기재); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) ("재표면화" 기재); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) ("FR 서플링" 기재); 및 Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 서플링에 대한 "유도된 선택" 접근법을 기재함).
- [0479] 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: "베스트-피트" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (문헌참조: 예를 들어, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 특정 서브그룹의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙(체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식세포리 프레임워크 영역(예를 들면, 참고: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).
- [0480] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항원 결합 폴리펩티드는 인간 항체이다. 인간 항체는 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 다음 문헌에 기재되어 있다: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).
- [0481] 인간 항체는 항원 유발(antigenic challenge)에 응답하여 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 무손상 항체를 제조하도록 변형된 형질전환 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 상기 동물은 전형적으로 내 인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나 염색체외적으로 존재하거나 동물의 염색체에 무작위로 통합된 인간 면역글로불린 유전자좌 모두 또는 일부를 함유한다. 상기 형질전환 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전자좌 는 일반적으로 불활성화되어 있다. 형질전환 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 하기를 참조한다: Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005). 참고: 또한, 예를 들면, XENOMOUSE<sup>TM</sup> 기술을 기재하는 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; HUMAB<sup>®</sup> 기술을 기재하는 미국 특허 번호 5,770,429; K-M MOUSE<sup>®</sup> 기술을 기재하는 미국 특허 번호 7,041,870, 및 VELOCIMOUSE<sup>®</sup> 기술을 기재하는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900). 상기 동물에 의해 발생된 무손상 항체로부터 인간 가변 영역은, 예를 들면, 상이한 인간 불변 영역과의 조합에 의해, 추가로 변형될 수 있다.
- [0482] 인간 항체는 또한 하이브리도마 기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 단클론성 항체의 제조를 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종성골수종 세포주가 기재되었다. (참고: 예를 들어, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 제조된 인간 항체가 또한 다음 문헌에 기재되어 있다: Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). 추가의 방법은, 예를 들면, 미국 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터 단클론성 인간 IgM 항체의 생산 기재) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마 기재)에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (Trioma technology)은 또한 다음 문헌에 기재되어 있다: ollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).
- [0483] 인간 항체는 또한 인간 유래된 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인서열을 단리시킴에 의해 제조될 수 있다. 상기 가변 도메인 서열은 이어서 목적하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 하기에 기재되어 있다.

- [0484] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 항원 결합 폴리펩티드는 다중특이적 항체, 예를 들면 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 자리에 대하여 결합 특이성을 갖는 단클론성 항체이다. 특정 구현예에서, 결합 특이성 중 하나는 세포 표면 수용체에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 상동하거나 상이한 세포 표면 수용체의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 세포 표면 수용체를 발현하는 세포에 세포독성제를 국소화시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0485] 다중특이적 항체를 제조하기 위한 기술은 비제한적으로 하기를 포함한다: 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 제조법 동시 발현 (참고: Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, 및 Traunecker et al., *EMBO J.* 10: 3655, 1991), 및 "크롭-인-홀" 가공 (참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 5,731,168). 다중 특이적 항체는 또한 다음과 같이 제조될 수 있다: 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위한 정전기 스테어링 효과를 가공함에 의해 (WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교 결합시킴에 의해 (참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 4,676,980, 및 Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)); 이중특이적 항체를 생산하기 위하여 류신 지퍼(leucine zipper)를 사용함으로써 (참고: 예를 들어, Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "디아바디" 기술을 사용함으로써 (참고: 예를 들어, Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); 및 단일쇄 Fv(sFv) 이량체를 사용함에 의해(참고: 예를 들어, Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); 및 다음 문헌에 기재된 바와 같이 3특이적 항체를 제조함에 의해: 예를 들어, Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991).
- [0486] "옥토퍼스 항체"를 포함하는, 3개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 가공된 항체는 또한 본원에 포함된다 (문헌참조: 예를 들어 US 2006/0025576A1).
- [0487] 본원에서 항체 또는 단편은 또한 세포 표면 수용체 및 또 다른 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이원 작용 Fab" 또는 "DAF"를 포함한다(참고: 예를 들어 US 2008/0069820).
- [0488] 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드로서의 적절한 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 폴리펩티드에 대하여 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파아지 디스플레이 라이브러리를 생산하고 목적하는 결합 특징을 갖는 항체에 대하여 이러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 각종 방법들이 당업계에 공지되어 있다. 그러한 방법은 하기에 검토되며: Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001), 그리고 추가로 하기에 검토된다: 예를 들어, the McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).
- [0489] 일부 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자 레퍼토리는 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이후 하기에 기술된 바와 같이 항원-결합 파아지에 대하여 스크리닝될 수 있다: Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). 파아지는 전형적으로 단일쇄 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 디스플레이한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 작제할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 단순 레퍼토리는 (예를 들면, 인간으로부터) 클로닝되어 하기에 기재된 바와 같이 임의의 면역화 없이 광범위한 비자가 및 또한 자가 항원에 항체의 단일 공급원을 제공할 수 있다: Griffiths et al., *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993). 최종적으로, 순수 라이브러리는 또한 줄기 세포로부터 비재배열된 V-유전자 분절을 클로닝하고 고도의 가변성 CDR3 영역을 암호화하고 시험관내 재배열을 성취하기 위해 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함에 의해 합성적으로 제조될 수 있고, 이는 다음 문헌에 기재된 바와 같다: Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). 인간 항체 파아지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는 예를 들어, 다음의 문헌을 포함한다: 미국 특허 번호 5,750,373, 및 미국 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360. 인간 항체 라이브러리에서 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원의 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.
- [0490] 항체의 항원 결합 영역
- [0491] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 Fc 영역 및 세포 표면 수용체에 결합하는 항원 결합

영역을 포함한다. 일 예시적 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 Fc 영역에 융합된 세포 표면 수용체에 결합하는 항체의 항원 결합 영역을 포함한다. 예시적 구현예에서, 항체의 항원 결합 영역은 항체 단편, 예컨대, 예를 들어, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, 및 scFv 단편, 그리고 아래 기재된 다른 단편을 지칭한다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 다음을 참고한다: Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). scFv 단편의 검토를 위하여, 예를 들면, 다음을 참고하며: *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); 또한 다음을 참고한다: WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894 and 5,587,458. 셀비지 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')<sub>2</sub> 단편의 검토를 위해서는, 미국 특허 제5,869,046호를 참조한다.

[0492] 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 참고: 예를 들면, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). 트리아바디 및 테트라바디가 또한 하기에 기술된다: Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003).

[0493] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 6,248,516 B1)이다.

[0494] 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이 무손상 항체의 단백질 가수분해 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(예컨대, *이. 콜라이* 또는 파지)에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술들로 제조될 수 있다. 항체 단편은, 예를 들어, 단클론성, 키메라성, 인간화된, 인간, 이중특이적, 다중특이적, DAF, 등 항체 포맷을 포함하는, 본원에 기술된 임의의 항체로부터 제조될 수 있다.

[0495] 본원에 기술된 항원 결합 영역은 하나 이상의 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 항원 결합 영역은 일 폴리펩티드, 예컨대, 예를 들어 단일 쇠 Fv (scFv)를 포함하며, 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 링커를 통하여 부착된다. 기타 구현예에서, 항원 결합 영역은 2개 폴리펩티드, 예컨대, 예를 들어 Fab 항체 단편을 포함하며, 여기서 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 6개 CDR을 갖는 항원 결합 영역을 형성하기 위하여 자연적으로 연관된 개별 폴리펩티드 쇠이다.

[0496] 비-항체 항원 결합 영역

[0497] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 Fc 영역 및 세포 표면 수용체에 결합하는 항원 결합 영역을 포함한다. 한 예시적 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 Fc 영역에 융합된 세포 표면 수용체에 결합하는 비-항체 항원 결합 영역을 포함한다. 비-항체 항원 결합 영역의 예는, 세포 표면 수용체에 결합하는, 예를 들어, 리간드, 리간드 단편, 또는 이들의 다량체를 포함한다. OX40에 결합하는 비-항체 항원 결합 영역의 예는 아래에 기재된다. Tie2에 결합하는 비-항체 결합 영역의 예는 WO 2008/049227에 기재된다.

[0498] Fc 영역에 대한 항원 결합 영역의 부착

[0499] 본원에 기술된 항원 결합 영역 (항체 유래된 항원 결합 영역 및 비-항체 항원 결합 영역 둘 모두)는 본원에 기술된 바와 같이 변이체 Fc 영역에 융합될 수 있다. 2개 폴리펩티드를 공유 부착하기 위한 임의의 방법은, 예를 들어, (중쇄 폴리펩티드 링커와 무관하게) 단일 폴리펩티드로서 발현, 화학 연결 또는 폴리머 그룹 (예컨대, 예를 들어, 단일 또는 분지형 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 링커)를 통한 연결을 포함하는, Fc 도메인과 항원 결합 영역을 함께 융합하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 링커는 절단가능한 링커일 수 있다.

[0500] 특정 구현예에서, 링커는 폴리펩티드 링커일 수 있다. 하나의 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 항체로부터 힌지 서열, 또는 이들의 변이체이다. 예를 들어, 힌지 서열은 항체, 예컨대, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체, 또는 이들의 단편 또는 유도체의 아미노산 잔기 216-238 (EU 넘버링)을 포함할 수 있다. 한 예시적 구현예에서, 힌지 기반 링커는 서열 CDKTHTCPPCPAPPELLGGP (서열 번호:219), 또는 이들의 단편 또는 유도체를 포함한다. 특정 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 가변 길이 (예컨대, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 이상의 아미노산)의 가요성 링커일 수 있다. 적합한 링커는 당해 기술에 공지되어 있고, 예를 들어, Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996을 참고한다. 예시적 펩티드 링커는 예를 들어 하기를 포함한다:

[0501] Ser

[0502] Gly-Ser



- [0503] Gly-Gly-Ser
- [0504] Ser-Gly-Gly
- [0505] Gly-Gly-Gly-Ser (서열 번호:220)
- [0506] Ser-Gly-Gly-Gly (서열 번호:221)
- [0507] Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (서열 번호:222)
- [0508] Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (서열 번호:223)
- [0509] Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (서열 번호:224)
- [0510] Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly (서열 번호:225)
- [0511] Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (서열 번호:226)
- [0512] Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly (서열 번호:227)
- [0513] (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub> (서열 번호:228) 및
- [0514] (Ser-Gly-Gly-Gly-Gly)<sub>n</sub> (서열 번호:229)
- [0515] 여기서 n은 1 이상의 정수이다. 특정 구현예에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20일 수 있다.
- [0516] 특정 구현예에서, 링커는 화학적 링커일 수 있다. 적합한 화학적 링커는 당업계에 공지되어 있고, 상업적으로 입수가능하다. 예시적 화학적 링커는, 예를 들어, N-하이드록시 석신이미드 (NHS), 디석신이미딜 수버레이트 (DSS), 비스(설포석신이미딜)수버레이트 (BS<sup>3</sup>), 디티오비스(석신이미딜 프로피오네이트) (DSP), 디티오비스(설포석신이미딜 프로피오네이트) (DTSSP), 에틸렌 글리콜비스(석신이미딜 석시네이트) (EGS), 에틸렌 글리콜비스(설포석신이미딜 석시네이트) (설포-EGS), 디석신이미딜 타르트레이트 (DST), 디설포석신이미딜 타르트레이트 (설포-DST), 비스[2-(석신이미도 옥시카보닐옥시)에틸]설포 (BSOCOES), 및 비스[2-(설포석신이미도 옥시카보닐옥시)에틸]설포 (설포-BSOCOES)를 포함한다.
- [0517] 특정 구현예에서, 항체의 항원 결합 영역은 Fc 도메인을 갖는 단일 폴리펩티드로서 발현된다. Fc 도메인이 이량체에 따라, Fc 이량체에서 함유된 각각의 폴리펩티드는 (예를 들면, 육량체성 복합체가 12 항원 결합 영역을 함유하도록) 항체의 항원 결합 영역에 융합될 수 있거나 Fc 이량체에서 함유된 폴리펩티드만이 (예를 들면, 육량체성 복합체가 6 항원 결합 영역을 함유하도록) 항체의 항원 결합 영역에 융합될 수 있다. 하나의 예시적 구현예에서, Fc 이량체에서 각각의 폴리펩티드는, 육량체성 복합체가 12 Fab 단편을 함유하도록, Fab 단편에 융합된다. 하나의 예시적 구현예에서, Fc 이량체 내 폴리펩티드 만이, 육량체성 복합체가 6 Fab 단편을 함유하도록, Fab 단편에 융합된다. 하나의 예시적 구현예에서, Fc 이량체에서 각각의 폴리펩티드는, 육량체성 복합체가 12 F(ab')<sub>2</sub> 단편을 함유하도록, F(ab')<sub>2</sub> 단편에 융합된다. 하나의 예시적 구현예에서, Fc 이량체 내 폴리펩티드 중 오직 하나 만이, 육량체성 복합체가 6 F(ab')<sub>2</sub> 단편을 함유하도록, F(ab')<sub>2</sub> 단편에 융합된다.
- [0518] 특정 구현예에서, 비-항체 항원 결합 영역은 Fc 도메인을 가진 단일 폴리펩티드로서 발현된다. Fc 도메인이 이량체에 따라, Fc 이량체에서 함유된 각각의 폴리펩티드는 (예를 들면, 육량체성 복합체가 12 비-항체 항원 결합 영역을 함유하도록) 비-항체 항원 결합 영역에 융합될 수 있거나 Fc 이량체에서 함유된 폴리펩티드만이 (예를 들면, 육량체성 복합체가 6 비-항체 항원 결합 영역을 함유하도록) 비-항체 항원 결합 영역에 융합될 수 있다.
- [0519] OX40 효능제를 포함한 항원 결합 영역
- [0520] 일 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 인간 OX40에 결합하고 이를 효능화하는 항원 결합 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 항-인간 OX40 효능제 항체의 항원 결합 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드는 비-항체 OX40 효능제인 항원 결합 영역을 포함한다.
- [0521] OX40 효능제 항체
- [0522] OX40을 결합시키는 효능제 항원 결합 복합체가 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 효능제 항원 결합 복합체

는 6 OX40 효능제 항체 (예를 들면, 6 OX40 효능제 항체 하부단위를 포함한 육량체성 항원 결합 복합체)를 포함한다. 예시적 항체 하부단위 및 이들의 예시적 특징은 아래 기재된다. 일부 구현예에서, 육량체성 항원 결합 복합체는 결합하는 항원의 생물학적 활성을 활성화하는 효능제 항원 결합 복합체 (예를 들면, OX40)이다. 이론에 의한 구속됨 없이, 효능제 항원 결합 복합체 (예를 들면, 육량체성 효능제 항원 결합 복합체)가 효과기 세포에 의한 항체 가교결합이 (예를 들면, 표적의 클러스터링 유도, 및 표적에 의한 차후의 신호전달에 의한) 효능제 활성화에 중요할 수 있지만, 효과기 세포가 작용 부위에서 (예를 들면, 낮은 수준의 효과기 세포를 가진 종양에서) 풍부할 수 없다는 시나리오에 특히 유리할 수 있다고 생각된다. 이들 시나리오에서, 효능제 항원 결합 복합체 예컨대 육량체성 효능제 항원 결합 복합체는 풍부한 효과기 세포의 부재하에 효능제 활성을 허용 및/또는 증진시킬 수 있다.

[0523] 일부 구현예에서, 항원 결합 복합체는 아래 표 A에 열거된 바와 같이 동일한 항체에 대하여 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 모두 6개의 HVR를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 복합체 내 포함된 OX40 항체는 표 A에 열거된 바와 같이 동일한 항체에 대한 모두 6개의 HVR를 함유한다. 다른 구현예에서, 복합체는 아래 표 A에 열거된 바와 같이 동일한 항체에 관하여 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) 및/또는 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ )을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함한다. 그러나, 특정한 항체와 관련하여 표 A에 열거된 바와 같이 HVR,  $V_H$ , 및/또는  $V_L$  서열이 이들 특정한 항체에 제한되지 않고; 대신에, 이들 서열이 당해 분야의 숙련가에 의해 표 A에 명백하게 열거되지 않은 다양한 배치구성으로 적합하게 조합될 수 있다는 것이 인정될 것이다.

[0524] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0525] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의  $V_H$  HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다.

[0526] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의  $V_L$  HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 식별 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 식별 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 식별 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다.

[0527] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의  $V_H$  HVR 서열을 포함하는  $V_H$  도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의  $V_L$  HVR 서열을 포함하는  $V_L$  도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0528] 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0529] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을

포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0530] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 및 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다.

[0531] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0532] 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 26로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0533] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0534] 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 및 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다.

[0535] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0536] 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0537] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0538] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및

서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4, 15 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 및 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0539] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0540] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 4, 15, 또는 19로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0541] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0542] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, HVR-H2는 DMYPDAAAASYNQKFRE (서열 번호: 216)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열 번호: 217)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAAT (서열 번호: 218)가 아니다.

[0543] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, HVR-H2는 DMYPDAAAASYNQKFRE (서열 번호: 216)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열 번호: 217)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAAT (서열 번호: 218)가 아니다.

[0544] 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAAT (서열 번호: 218)가 아니다.

[0545] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두 VH HVR 서열: (i) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 174의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하



기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0546] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 175로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, HVR-H2는 DMYPDAAAASYNQKFRE (서열 번호: 216)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열 번호: 217)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAT (서열 번호: 218)가 아니다.

[0547] 상기 치환의 모든 가능한 조합은 서열 번호: 172, 173, 174 및 175의 공통 서열에 의해 포괄된다.

[0548] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 37, 또는 39개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0549] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0550] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 식별 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 식별 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 식별 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0551] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0552] 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0553] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는

(a) 서열 식별 번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 식별 번호:38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 식별 번호:42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0554] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0555] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 37, 또는 40개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0556] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 식별 번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 식별 번호:40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 식별 번호:42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다.

[0557] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0558] 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0559] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30, 31 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 39, 40, 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0560] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30, 31 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 42, 43 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 및 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다.

- [0561] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0562] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0563] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 및 (e) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42, 43, 또는 44로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0564] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.
- [0565] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 식별 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 식별 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 식별 번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다.
- [0566] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0567] 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 178로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0568] 임의의 상기 구현예에서, 항-OX40 효능제 항체는 인간화된 것이다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체는 임의의 상기 구현예에서와 같이 HVR를 포함하고, 그리고 추가로, 수용체 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 포함한다.
- [0569] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 108, 114, 116, 183 또는 184의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서

열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기 서열 번호에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 108, 114, 116, 183 또는 184. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 서열 번호: 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 108, 114, 116, 183 또는 184에서의 VH 서열 (상기 서열의 번역-후 변형 포함). 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0570] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 109, 115 또는 117의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기 서열 번호에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 109, 115 또는 117. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 에서의 VL 서열 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 109, 115 또는 117 (상기 서열의 번역-후 변형 포함). 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0571] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 56에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 56 에서의 VH 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0572] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기 서열 번호에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 57. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 에서의 VL 서열 57 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0573] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 180의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열



번호: 180에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 180 에서의 VH 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0574] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 179의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기 서열 번호에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 179. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 179의 VL 서열 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0575] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 94의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 94에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 94 에서의 VH 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0576] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 95의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 95에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 95 에서의 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0577] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 96의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 96에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 96 에서의 VH 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0578] 또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 97의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인

간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 97에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 97 에서의 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0579]

또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 또는 148의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대하여 치환(예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기 서열 번호에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 또는 148. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 서열 번호: 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 또는 148에서의 VH 서열 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0580]

또 다른 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 또는 149의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대하여 치환(예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 또는 149에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149에서의 VL 서열 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0581]

특정 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 56 및 서열 번호: 57 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 58 및 서열 번호: 59 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 60 및 서열 번호: 61 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 62 및 서열 번호: 63 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 64 및 서열 번호: 65 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 66 및 서열 번호: 67 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 68 및 서열 번호: 69 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 70 및 서열 번호: 71 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 72 및 서열 번호: 73 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 74 및 서열 번호: 75 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 76 및 서열 번호: 77 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 78 및 서열 번호: 79 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 80 및 서열 번호: 81 각각의

VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 82 및 서열 번호: 83 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 84 및 서열 번호: 85 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 86 및 서열 번호: 87 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 88 및 서열 번호: 89 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 90 및 서열 번호: 91 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 92 및 서열 번호: 93 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 94 및 서열 번호: 95 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 96 및 서열 번호: 97 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 98 및 서열 번호: 99 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 100 및 서열 번호: 101 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 108 및 서열 번호: 109 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 114 및 서열 번호: 115 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 116 및 서열 번호: 117 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열번호: 183 및 서열 번호: 65 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하며, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열번호: 184 및 서열 번호: 69 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하며, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다.

[illegible]

[0583] 본원에서 개시된 HVR, VH, 및 VL 서열이 임의의 수 또는 조합으로 본원에서 개시된 임의의 Fc 변이체와 조합될 수 있다는 것이 인정될 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40 효능제 항체는 임의의 HVR 서열 또는 이들의 조합, 표 A에 기재된 V<sub>H</sub> 서열, 및/또는 V<sub>L</sub> 서열 및 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40 효능제 항체는 임의의 HVR 서열, 표 A에 기재된 V<sub>H</sub> 서열, 및/또는 V<sub>L</sub> 서열 및 본 개시내용의 변이체 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40 효능제 항체는 임의의 HVR 서열, 표 A에 기재

된  $V_H$  서열, 및/또는  $V_L$  서열 및 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형(잔기의 EU 넘버링)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40 효능제 항체는 임의의 HVR 서열, 표 A에 기재된  $V_H$  서열, 및/또는  $V_L$  서열 및 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환(EU 넘버링)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40 효능제 항체는 임의의 HVR 서열, 표 A에 기재된  $V_H$  서열, 및/또는  $V_L$  서열 및 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 단일 아미노산 치환(EU 넘버링)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40 효능제 항체는 임의의 HVR 서열, 표 A에 기재된  $V_H$  서열, 및/또는  $V_L$  서열 및 (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, (c) E430G 및 S440Y로부터 선택된 아미노산 치환 세트를 포함하며, 여기서 상기 치환은 인간 IgG1의 Fc 영역 내에 있다(EU 넘버링). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40 효능제 항체는 임의의 HVR 서열, 표 A에 기재된  $V_H$  서열, 및/또는  $V_L$  서열 및 인간 IgG1의 Fc 영역 내 표 4로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환(EU 넘버링)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40 효능제 항체는 임의의 HVR 서열, 표 A에 기재된  $V_H$  서열, 및/또는  $V_L$  서열 및 인간 IgG1의 Fc 영역 내 표 4로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환, 및 감쇠된 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성(CDC), 예컨대, 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A(잔기의 EU 넘버링)를 유발하는 Fc 영역 내 하나 이상의 변형을 포함한다.

표 4

[0584]

추가 육량체 촉진 변이체.	
P247K	E345Q
P247G	E345P
P247D	E345M
P247S	E345F
P247R	E356R
P247F	E356I
I253V	E356V
S254L	E356T
S254G	E356L
S254I	T359N
Q311W	E382L
Q311P	E382V
Q311L	Q386K
Q311I	E430S
Q311K	E430V
E345T	E430W
E345A	E430Y
E345Y	E430H
E345N	E430F
E345S	E430P
E345V	E430R
E345W	E430L
E345K	E430A
E345I	N434W
E345C	Y436I
E345L	S440D

[0585]

일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형(잔기의 EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의  $V_H$  HVR 서열을 포함하는  $V_H$  도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의  $V_L$  HVR 서열을 포함하는  $V_L$  도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을



포함하는 HVR-L3.

- [0586] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 표 4로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (잔기의 EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0587] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0588] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형(잔기의 EU 넘버링); (b) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링); (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (d) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0589] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 단일 아미노산 치환 (EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0590] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 (i) E345R 및 E430G, (ii) E345R 및 S440Y, 및 (iii) E430G 및 S440Y로부터 선택된 아미노산 치환 세트 (EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0591] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G, 및 S440Y 치환 (잔기의 EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0592] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1 (잔기의 EU 넘버링)의 Fc 영역에서 K322A 변형; (b) 서열 번호:56의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호:57의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

- [0593] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 표 4로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (잔기의 EU 넘버링); (b) 서열 번호: 56의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 57의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0594] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링); (b) 서열 번호: 56의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 57의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0595] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형(잔기의 EU 넘버링); (b) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링); (c) 서열 번호: 56의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (d) 서열 번호: 57의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0596] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 단일 아미노산 치환 (EU 넘버링); (b) 서열 번호: 56의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 57의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0597] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 (i) E345R 및 E430G, (ii) E345R 및 S440Y, 및 (iii) E430G 및 S440Y로부터 선택된 아미노산 치환 세트 (EU 넘버링); (b) 서열 번호: 56의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 57의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0598] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G, 및 S440Y 치환 (잔기의 EU 넘버링); (b) 서열 번호: 56의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 57의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0599] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형 (잔기의 EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 29개, 또는 30개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0600] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 표 4로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (잔기의 EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 29개, 또는 30개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0601] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 29개, 또는 30개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0602] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형(잔기의 EU 넘버링); (b) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링); (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 29개, 또는 30개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (d) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산

서열을 포함하는 HVR-L3.

- [0603] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 단일 아미노산 치환 (EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 29개, 또는 30개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0604] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 (i) E345R 및 E430G, (ii) E345R 및 S440Y, 및 (iii) E430G 및 S440Y로부터 선택된 아미노산 치환 세트 (EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 29개, 또는 30개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0605] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G, 및 S440Y 치환 (잔기의 EU 넘버링); (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 29개, 또는 30개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (c) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0606] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1 (잔기의 EU 넘버링)의 Fc 영역에서 K322A 변형; (b) 서열 번호:118의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호:119의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0607] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 표 4로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (잔기의 EU 넘버링); (b) 서열 번호: 118의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 119의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0608] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링); (b) 서열 번호: 118의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 119의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0609] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형(잔기의 EU 넘버링); (b) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링); (c) 서열 번호: 118의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (d) 서열 번호: 119의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0610] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 단일 아미노산 치환 (EU 넘버링); (b) 서열 번호: 118의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 119의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0611] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 (i) E345R 및 E430G, (ii) E345R 및 S440Y, 및 (iii) E430G 및 S440Y로부터 선택된 아미노산 치환 세트 (EU 넘버링); (b) 서열 번호: 118의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호: 119의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0612] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (a) 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G, 및 S440Y 치환 (잔기의 EU 넘버링); (b) 서열 번호:118의 VH 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (c) 서열 번호:119의 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0613] 상기 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 특정 측면 복합체 예컨대 육량체에 관한 것이다. OX40에 결합하는 임의

의 예시적 항체, 항원 결합 도메인, 및/또는 항체 단편 (예를 들면, 본원에 기술된 임의의 OX40 효능제 항체의 HVR, VH, 및/또는 VL 도메인)이 임의의 조합 또는 입체배치로 본 개시내용의 복합체 또는 육량체에서 조합될 수 있다는 것이 이해된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 육량체는 동일한 OX40 효능제 항체의 6개 하부단위에 의해 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 육량체는 OX40의 동일한 에피토프에 결합하는 2 이상의 상이한 OX40 효능제 항체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 육량체는 OX40의 상이한 에피토프 (예컨대, OX40 폴리펩티드, 예컨대 인간 OX40의 부분적으로 비-중첩 또는 완전 비-중첩 에피토프)에 결합하는 2 이상의 상이한 OX40 효능제 항체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 육량체는 2 이상의 상이한 항체를 포함할 수 있고, 이들 중 하나는 OX40을 결합시키고, 이들 중 또 다른 것은 본원에 기술된 또는 달리 당해 기술에 공지된 상이한 폴리펩티드를 결합시킨다.

[0614] 이중특이적 또는 다중특이적 항체가 본원에서 추가로 고려되고, 여기서 항체의 적어도 하나의 아암은 OX40 (예를 들면, 본원에 기술된 임의의 OX40 효능제 항체, 또는 임의의 HVR를 포함한 임의의 항체, 본원에 기술된 임의의 OX40 효능제 항체의 VH, 및/또는 VL 도메인)을 결합시킨다. 일부 구현예에서, 이중특이적 또는 다중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체, 예를 들면, OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 또는 다중특이적 항체의 각각의 아암은 동일한 세포 표면 수용체, 예를 들면, OX40의 상이한 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 2개의 아암을 포함할 수 있고, 여기서 각각의 아암은 OX40의 상이한 에피토프를 결합시킨다. OX40에 결합하는 임의의 예시적 항체, 항원 결합 도메인, 및/또는 항체 단편 (예를 들면, 본원에 기술된 임의의 OX40 효능제 항체의 HVR, VH, 및/또는 VL 도메인)이 임의의 조합 내 이중특이적 또는 다중특이적 항체에서 조합될 수 있다는 것이 이해된다.

[0615] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 약 0.45 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 약 1 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 항체는 약 0.4 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 항체는 약 0.5 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 결합 친화도는 방사면역검정을 이용하여 측정된다.

[0616] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 인간 OX40 및 시노몰구스 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 결합은 FACS 검정을 이용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 인간 OX40에 대한 결합은 약 0.2 ug/ml의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 인간 OX40에 대한 결합은 약 0.3 ug/ml 이하의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 시노몰구스 OX40에 대한 결합은 약 1.5 ug/ml의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 시노몰구스 OX40에 대한 결합은 약 1.4 ug/ml의 EC50을 갖는다.

[0617] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 랫트 OX40 또는 마우스 OX40에 결합하지 않는다.

[0618] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 OX40-발현 세포 (예를 들면, Treg)에서 세포자멸사를 유도하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포자멸사는 30ug/ml의 항체 농도를 이용하여, 예를 들면, 세포자멸사가 아넥신 V 및 프로프 로뎀 아이오다이드 염색된 Treg를 이용하여 발생되었는지를 측정함으로써 측정된다.

[0619] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 기억 T 세포 증식을 증가시키고/시키거나, 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IFN- $\gamma$ 이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는, 예를 들어 기억 T 세포 증식을 증가시킴으로써 및/또는 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시킴으로써 기억 T 세포 작용을 증진시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 감마 인터페론이다.

[0620] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체로 치료 전에 증식 및/또는 사이토카인 생산에 비교하여 CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가하고 및/또는 CD4+ 효과기 T 세포에 의해 사이토카인 생산을 증가한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IFN- $\gamma$ 이다.

[0621] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들어, CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가시킴으로써 및/또는 (예를 들어, 항-인간 OX40 효능제 항체를 이용한 치료에 앞서 증식 및/또는 사이토카인 생산에 비교된 경우) CD4+ 효과기 T 세포에 의한 감마 인터페론 생산을 증가시킴으로써 CD4+ 효과기 T 세포 작용을 증진시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 감마 인터페론이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예컨대 항-인간 OX40 효능제 항체로의 치료 전에, 종양내 (침윤) CD4+ T 세포의 수와 비교하여, 종양내 (침윤) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, CD4+ 효과기 T 세포의 총 개수, 또는 CD45+ 세포 내 CD4+ 세포의 백분율)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD4+ T 세포의 수와 비교하여, 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD4+ 효과기 T 세포의 수(예컨대, 총 감마 인터페론 발현 CD4+ 세포, 또는 예컨대, 총 CD4+ 세포 내 감마 인터페론 발현



CD4+ 세포의 백분율)를 증가시킨다.

- [0622] 일부 구현예에서, CD4+ 효과기 T 세포의 수는 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대하여 상승된다. 일부 구현예에서, CD4+ 효과기 T 세포 사이토카인 분비는 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 상승된다. 상기 방법들의 일부 구현예에서, 개체 내 CD8+ 효과기 T 세포는 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대하여 증식, 사이토카인 분비 및/또는 세포용해 활성을 증진시켰다. 일부 구현예에서, CD8+ 효과기 T 세포의 수는 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대하여 상승된다. 일부 구현예에서, CD8+ 효과기 T 세포 사이토카인 분비는 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 상승된다.
- [0623] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예컨대 항-인간 OX40 효능제 항체로의 치료 전에, 종양내 (침윤) CD8+ T 효과기 세포의 수와 비교하여, 종양내 (침윤) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, CD8+ 효과기 T 세포의 총 개수, 또는 CD45+ 세포 내 CD8+의 백분율)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ T 세포의 수와 비교하여, 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, 총 CD8+ 세포 내 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ 세포의 백분율)를 증가시킨다.
- [0624] 일부 구현예에서, 종양내 (침윤) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, CD8+ 효과기 T 세포의 총 개수, 또는 예컨대, CD45+ 세포 내 CD8+의 백분율)는 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 상승된다. 본 발명의 임의의 방법의 일부 구현예에서, 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, 총 CD8+ 세포에서 감마 인터페론을 발현하는 CD8+ 세포의 백분율)은 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 증가된다.
- [0625] 일부 구현예에서, 개체에서 기억 T 세포는 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 증진된 증식 및/또는 사이토카인 분비를 갖는다. 일부 구현예에서, 기억 T 세포의 수는 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대하여 상승된다. 일부 구현예에서, 기억 T 세포 사이토카인 분비 (수준)은 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 상승된다. 상기 방법들의 일부 구현예에서, 개체 내 Treg는, OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 효과기 T 세포 작용 (예컨대, 증식 및/또는 사이토카인 분비)의 억제제를 감소시켰다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포의 수는 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대하여 상승된다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포 사이토카인 분비 (수준)은 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 상승된다.
- [0626] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 효과기 T 세포 작용의 Treg 억제제를 억제한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포 작용은 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산이다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다.
- [0627] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는, 예를 들어, 효과기 T 세포 작용의 Treg 억제 (예를 들면, 효과기 T 세포 증식 및/또는 효과기 T 세포 사이토카인 분비)를 감소시킴으로써 Treg 기능을 저해한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 종양내 (침윤) Treg의 총 수 (예컨대, Treg의 총 개수 또는 예컨대, CD4+ 세포 내 Fox3p+ 세포의 백분율)을 감소시킨다.
- [0628] 일부 구현예에서, 종양내 (침윤) Treg의 수 (예컨대, Treg의 총 개수, 또는 예컨대, CD4+ 세포 내 Fox3p+ 세포의 백분율)는 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 감소된다.
- [0629] 일부 구현예에서, 종양내 (침윤) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, CD4+ 효과기 T 세포의 총 개수, 또는 예컨대, CD45+ 세포 내 CD4+ 세포의 백분율)는 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 상승된다. 본 발명의 상기 방법들의 일부 구현예에서, 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, CD4+ 세포를 발현하는 총 감마 인터페론, 또는 예컨대, 총 CD4+ 세포 내 CD4+ 세포를 발현하는 감마 인터페론의 백분율)은 OX40 효능제 항체의 투여 이전에 대하여 상승된다.
- [0630] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 OX40을 발현하는 표적 세포에서 OX40 신호 형질도입을 증가시킨다. 일부 구현예에서, OX40 신호 형질도입은 NFkB 다운스트림 신호전달의 모니터링에 의해 검출된다.
- [0631] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 2주 동안 40° C에서 처리 후 무변성이다.
- [0632] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 OX40L과 인간 OX40에 대한 결합을 위하여 경쟁한다. 일부 구현예에서, OX40L의 부가는 시험관내 검정에서 OX40 항체 기능을 증진시키지 않는다.
- [0633] 또 다른 구현예에 따라, OX40 효능제 항체는 임의의 하나, 임의의 조합, 또는 모든 하기 특성을 포함한다: (1) 약 0.45 nM 미만 또는 동등의 친화도로 인간 OX40에 결합하고, 일부 구현예에서, 약 0.4 nM 미만 또는 동등의 친화도로 인간 OX40에 결합하고, 일부 구현예에서, 약 0.5nM 미만 또는 동등의 친화도로 인간 OX40에 결합하고,

일부 구현예에서, 결합 친화도는 방사면역검정을 이용하여 측정되고; (2) 인간 OX40 및 시노몰구스 OX40에 결합하고, 일부 구현예에서, 결합은 FACS 검정을 이용하여 측정되고, (3) 약 0.2 ug/ml의 EC50으로 인간 OX40에 결합하고, 일부 구현예에서, 약 0.3 ug/ml 이하의 EC50을 갖는 인간 OX40에 결합하고, 일부 구현예에서, 약 1.5 ug/ml의 EC50을 갖는 시노몰구스 OX40에 결합하고, 일부 구현예에서, 약 1.4 ug/ml의 EC50을 갖는 시노몰구스 OX40에 결합하고, (4) 랫트 OX40 또는 마우스 OX40에 실질적으로 결합하지 않고, (5) 예를 들어, CD4+ 효과기 T 세포 증식의 증가 및/또는 (예를 들어, 항-인간 OX40 효능제 항체를 이용한 치료에 앞서 증식 및/또는 사이토카인 생산에 비교된 경우) CD4+ 효과기 T 세포에 의한 감마 인터페론 생산 증가에 의해 CD4+ 효과기 T 세포 작용을 증진시키고, (6) 예를 들어 기억 T 세포 증식의 증가 및/또는 기억 세포에 의한 사이토카인 생산 증가에 의해 기억 T 세포 작용을 증진시키고, (7) 예를 들어, 효과기 T 세포 작용 (예를 들면, 효과기 T 세포 증식 및/또는 효과기 T 세포 사이토카인 분비)의 Treg 억제 감소에 의해 Treg 기능을 저해한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이고, (8) OX40을 발현하는 표적 세포에서 OX40 신호 형질도입을 증가시키고 (일부 구현예에서, OX40 신호 형질도입은 NFkB 다운스트림 신호전달의 모니터링에 의해 검출된다), 그리고 (9) 2 주 동안 40℃에서 처리 이후 무변성이다.

[0634]

표 A. OX40 항체 서열

명칭	서열	서열 번호 :
인간 OX40 (신호 펩티드 결합)	LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSCKPCPC TWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPGPHFSPGDNQA CKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPGTQGPAPPI TVQPTAWP RTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLLGGLPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHK PPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI	1
HVR-H1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.A1a.1 1A7.A1a.2 1A7.A1a.3 1A7.A1a.4 1A7.A1a.5 1A7.A1a.6 1A7.A1a.7 1A7.A1a.8 1A7.A1a.9 1A7.A1a.10 1A7.A1a.11 1A7.A1a.12 1A7.A1a.13 1A7.A1a.14 1A7.A1a.15 1A7.A1a.16	DSYMS	2
HVR-H2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5'	DMYPDNGDSSYNQKFRE	3

[0635]

1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-H3- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANAD A 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7-Ala.15	APRWYFSV	4

[0636]

1A7.A1a.16		
HVR-L1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANAD A 1A7.A1a.1 1A7.A1a.2 1A7.A1a.3 1A7.A1a.4 1A7.A1a.5 1A7.A1a.6 1A7.A1a.7 1A7.A1a.8 1A7.A1a.9 1A7.A1a.10 1A7.A1a.11 1A7.A1a.12 1A7.A1a.13 1A7.A1a.14 1A7.A1a.15 1A7.A1a.16	RASQDISNYLN	5
HVR-L2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES	YTSRLRS	6

[0637]



1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANAD A 1A7.A1a.1 1A7.A1a.2 1A7.A1a.3 1A7.A1a.4 1A7.A1a.5 1A7.A1a.6 1A7.A1a.7 1A7.A1a.8 1A7.A1a.9 1A7.A1a.10 1A7.A1a.11 1A7.A1a.12 1A7.A1a.13 1A7.A1a.14 1A7.A1a.15 1A7.A1a.16		
HVR-L3- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANAD A 1A7.A1a.8 1A7.A1a.9 1A7.A1a.10 1A7.A1a.11 1A7.A1a.12 1A7.A1a.13	QQGHTLPPT	7

[0638]

1A7.A1a.14 1A7.A1a.15 1A7.A1a.16		
HVR-H1- 1A7.gr.DA	DAYMS	8
HVR-H1- 1A7.gr.ES 1A7.gr.DANAD A	ESYMS	9
HVR-H2- 1A7.gr.NADS	DMYPDNDSSYNQKFRE	10
HVR-H2- 1A7.gr.NADA 1A7.gr.DANAD A	DMYPDNDASYNQKFRE	11
HVR-H2- 1A7.gr.NGDA	DMYPDNGDASYNQKFRE	12
HVR-H2- 1A7.gr.SGDS	DMYPSGDSSYNQKFRE	13
HVR-H2- 1A7.gr.NGSS	DMYDNGSSSYNQKFRE	14
HVR-H3- 1A7.A1a.8	APRWYFSA	15
HVR-H3- 1A7.A1a.9	APRWYASV	16
HVR-H3- 1A7.A1a.10	APRWAFSV	17
HVR-H3- 1A7.A1a.11	APAWYFSV	18
HVR-H3- 1A7.A1a.12	APRWYFAV	19
HVR-H3- 1A7.A1a.13	APRAYFSV	20
HVR-H3- 1A7.A1a.14	AARWYFSV	21
HVR-L3- 1A7.A1a.1	QQGHTLPAT	22

[0639]

HVR-L3- 1A7.A1a.2	QQGHTAPPT	23
HVR-L3- 1A7.A1a.3	QQGATLPPT	24
HVR-L3- 1A7.A1a.4	QQGHALPPT	25
HVR-L3- 1A7.A1a.5	QQAHTLPPT	26
HVR-L3- 1A7.A1a.6	QQGHTLAPT	27
HVR-L3- 1A7.A1a.7	QAGHTLPPT	28
HVR-H1- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C9.gr.5.DQ 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	NYLIE	29

[0640]

HVR-H2- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	VINPGSGDTYYSEKFKG	30
HVR-H2- 3C8.gr.5.DA	VINPGSGDAYYSEKFKG	31
HVR-H2- 3C8.gr.5.DQ	VINPGSGDQYYSEKFKG	32
HVR-H3- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1	DRLDY	33

[0641]

3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7		
HVR-H3- 3C8.A.8	ARLDY	34
HVR-H3- 3C8.A.9	DALDY	35
HVR-H3- 3C8.A.10	DRADY	36
HVR-L1- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	HASQDISSYIV	37
HVR-L2- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5	HGTNLED	38

[0642]

3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10		
HVR-L2- 3C8.gr5.SG	HGTNLES	39
HVR-L2- 3C8.gr.5.EG	HGTNLEE	40
HVR-L2- 3C8.gr.5.QG	HGTNLEQ	41
HVR-L3 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	VHYAQFPYT	42

[0643]

HVR-L3-3C8.A.1	AHYAQFPYT	43
HVR-L3-3C8.A.2	VAYAQFPYT	44
HVR-L3-3C8.A.3	VHAAQFPYT	45
HVR-L3-3C8.A.4	VHYAAFPYT	46
HVR-L3-3C8.A.5	VHYAQAPYT	47
HVR-L3-3C8.A.6	VHYAQFAYT	48
HVR-L3-3C8.A.7	VHYAQFPAT	49
HVR-H1-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	DYGV L	50
HVR-H2-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	MIWSGGTTDYNAAFIS	51
HVR-H3-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	EEMDY	52
HVR-L1-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	RASQDISNFLN	53
HVR-L2-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	YTSRLHS	54
HVR-L3-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	QQGNTLPWT	55
1A7.gr.1 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITRDTSTAYLELSSLRSEDVAVYYCVLAPRWYFVSWGQGT LVTVSS	56
1A7.gr.1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS	57

[0644]

V <sub>L</sub>	GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	
1A7.gr.2 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITVDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	58
1A7.gr.2 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	59
1A7.gr.3 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITVDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	60
1A7.gr.3 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	61
1A7.gr.4 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITVDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	62
1A7.gr.4 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKTVKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	63
1A7.gr.5 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITVDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	64
1A7.gr.5 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKTVKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	65
1A7.gr.6 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITVDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	66
1A7.gr.6 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKTVKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGDYTLTITSSLQPEDFATYFCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	67
1A7.gr.7 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITVDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	68
1A7.gr.7 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKTVKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGDYTLTITSSLQPEDFATYFCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	69
1A7.gr.DA V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDAYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITRDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	70
1A7.gr.DA V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	71
1A7.gr.ES V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFESYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITRDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	72
1A7.gr.ES V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	73
1A7.gr.NADS V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITRDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	74
1A7.gr.NADS V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	75
1A7.gr.NADA V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DASYNQKFRERVITITRDTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	76

[0645]



1A7.gr.NADA V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	77
1A7.gr.NGDA V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DASYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	78
1A7.gr.NGDA V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	79
1A7.gr.SGDS V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDSG DSSYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	80
1A7.gr.SGDS V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	81
1A7.gr.NGSS V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG SSSYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	82
1A7.gr.NGSS V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	83
1A7.gr.DANAD A V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDAYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNA DASYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	84
1A7.gr.DANAD A V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	85
1A7.A1a.1 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	86
1A7.A1a.1 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	87
1A7.A1a.2 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	88
1A7.A1a.2 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	89
1A7.A1a.3 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	90
1A7.A1a.3 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	91
1A7.A1a.4 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	92
1A7.A1a.4 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	93
1A7.A1a.5 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	94
1A7.A1a.5 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	95
1A7.A1a.6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG	96

[0646]

V <sub>H</sub>	DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	
1A7.A1a.6 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	97
1A7.A1a.7 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	98
1A7.A1a.7 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	99
1A7.A1a.8 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	10 0
1A7.A1a.8 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	10 1
1A7.A1a.9 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYASVWGQGT LTVSS	10 2
1A7.A1a.9 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	10 3
1A7.A1a.10 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWAFVWGQGT LTVSS	10 4
1A7.A1a.10 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	10 5
1A7.A1a.11 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFSVWGQGT LTVSS	10 6
1A7.A1a.11 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	10 7
1A7.A1a.12 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRWYFAVWGQGT LTVSS	10 8
1A7.A1a.12 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	10 9
1A7.A1a.13 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAPRAYFSVWGQGT LTVSS	11 0
1A7.A1a.13 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	11 1
1A7.A1a.14 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCVLAARWYFSVWGQGT LTVSS	11 2
1A7.A1a.14 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	11 3
1A7.A1a.15 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYCALAPRWYFSVWGQGT LTVSS	11 4
1A7.A1a.15 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGHTLPPTFGQGTKEIK	11 5

[0647]

1A7.A1a.16 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNG DSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCAAPRWYFSWVGQGT LTVSS	11 6
1A7.A1a.16 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	11 7
3C8.gr.1 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	11 8
3C8.gr.1 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSYIVWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	11 9
3C8.gr.2 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	12 0
3C8.gr.2 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSYIVWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	12 1
3C8.gr.3 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	12 2
3C8.gr.3 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSYIVWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	12 3
3C8.gr.4 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	12 4
3C8.gr.4 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	12 5
3C8.gr.5 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	12 6
3C8.gr.5 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	12 7
3C8.gr.5.SG V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	12 8
3C8.gr.5.SG V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	12 9
3C8.gr.5.EG V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	13 0
3C8.gr.5.EG V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	13 1
3C8.gr.5.QG V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	13 2
3C8.gr.5.QG V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDTSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEQ GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	13 3
3C8.gr.6 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGT LTVSS	13 4

[0648]

3C8.gr.6 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGADYTLTISSLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	13 5
3C8.gr.7 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	13 6
3C8.gr.7 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGADYTLTISSLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	13 7
3C8.gr.8 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	13 8
3C8.gr.8 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	13 9
3C8.gr.9 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	14 0
3C8.gr.9 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSPKLLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	14 1
3C8.gr.10 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	14 2
3C8.gr.10 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAFKLLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	14 3
3C8.gr.11 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	14 4
3C8.gr.11 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAPKGLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	14 5
3C8.A.1 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	14 6
3C8.A.1 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCAHYAQFPYTFGQGTKVEIK	14 7
3C8.A.2 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	14 8
3C8.A.2 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	14 9
3C8.A.3 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	15 0
3C8.A.3 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	15 1
3C8.A.4 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLLTV SS	15 2
3C8.A.4 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLED GVPSTRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCVHYAAPPYTFGQGTKVEIK	15 3

[0649]

3C8.A.5 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTV SS	15 4
3C8.A.5 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPKGKSFKGLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQAPYTFGQGTKVEIK	15 5
3C8.A.6 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTV SS	15 6
3C8.A.6 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPKGKSFKGLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFAYTFGQGTKVEIK	15 7
3C8.A.7 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTV SS	15 8
3C8.A.7 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPKGKSFKGLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPATFGQGTKVEIK	15 9
3C8.A.8 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARALDYWGQGLTVTV SS	16 0
3C8.A.8 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPKGKSFKGLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	16 1
3C8.A.9 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDALDYWGQGLTVTV SS	16 2
3C8.A.9 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPKGKSFKGLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	16 3
3C8.A.10 V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDADYWGQGLTVTV SS	16 4
3C8.A.10 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPKGKSFKGLIYHGTNLED GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	16 5
1D2.gr.1 V <sub>H</sub>	EVQLVESGPGLVKVPSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLEWIRQPPGKLEWIGMIWSGGT TDYNAAFISRVTISVDTSKNQFSLKLSSTAAADAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVS S	16 6
1D2.gr.1 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNLFNWFYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLHS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQGGNTLPWTFGQGTKVEIK	16 7
1D2.gr.2 V <sub>H</sub>	EVQLVESGPGLVKVPSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLEWIRQPPGKLEWIGMIWSGGT TDYNAAFISRVTISKDTSKNQVSLKLSSTAAADAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVS S	16 8
1D2.gr.2 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNLFNWFYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLHS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQGGNTLPWTFGQGTKVEIK	16 9
1D2.gr.3 V <sub>H</sub>	EVQLVESGPGLVKVPSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLEWVRQPPGKLEWIGMIWSGGT TDYNAAFISRLTISKDTSKNQVSLKLSSTAAADAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVS S	17 0
1D2.gr.3 V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNLFNWFYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLHS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQGGNTLPWTFGQGTKVEIK	17 1
CON1 (1A7)HVR-H1	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> YMS (여기서 X <sub>1</sub> 은 D 또는 E이고, 그리고 X <sub>2</sub> 는 S 또는 A 임)	17 2

[0650]

CON1 (1A7) HVR-H2	DMYPDX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> SYNQKFRE (여기서 X <sub>1</sub> 은 N 또는 S이고, X <sub>2</sub> 은 A 또는 G이며, X <sub>3</sub> 는 D 또는 S이고, 그리고 X <sub>4</sub> 는 A 또는 S임)	17 3
CON1 (1A7) HVR-H3	APRWX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> (여기서 X <sub>1</sub> 는 Y 또는 A이고, X <sub>2</sub> 는 A 또는 F이고, X <sub>3</sub> 은 S 또는 A이며, 그리고 X <sub>4</sub> 는 A 또는 V임).	17 4
CON1 (1A7) HVR-L3	QX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> T (여기서 X <sub>1</sub> 는 A 또는 Q이고, X <sub>2</sub> 는 A 또는 G이고, X <sub>3</sub> 는 A 또는 H이고, X <sub>4</sub> 는 A 또는 T이고, X <sub>5</sub> 는 A 또는 L이고, X <sub>6</sub> 는 A 또는 P이며, 그리고 X <sub>7</sub> 는 A 또는 P임).	17 5
CON2 (3C8) HVR-H2	VINPGSGDX <sub>1</sub> YYSEKFKG (여기서 X <sub>1</sub> 는 T, A 또는 Q임).	17 6
CON2 (3C8) HVR-L2	HGTNLEX <sub>1</sub> (여기서 X <sub>1</sub> 은 S, E, 또는 Q임).	17 7
CON2 (3C8) HVR-L3	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> YAFQFPYX <sub>3</sub> (여기서 X <sub>1</sub> 은 V 또는 A이고, X <sub>2</sub> 는 H 또는 A이며, 그리고 X <sub>3</sub> 은 Y 또는 A임).	17 8
1A7 V <sub>L</sub>	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLRS GVPSRFSGSGSGKDYFLTISNLEQEDVAAYFCQGGHTLPPTFGGGKLEIK	17 9
1A7 V <sub>H</sub>	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFDTSYMSWVKQSHGKLEWIGMYPDNG DSSYNQKFRKVTITVDKSSITAYMEFRSLTSEDSAVYVCVLAAPRWYFSVWGTT TVSS	18 0
3C8 V <sub>L</sub>	DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHASQDISYIVWLQKPKGKSRGLIYHGTNLED GIPSRFSGSGSGADYSLTISSESEDFADYVCVHYAFQPYTFGGGKLEIK	18 1
3C8 V <sub>H</sub>	QVQLQSGAELVIRPGTSVKVSKASGYFTNYLIEWVKRPGQGLEWIGVINPGSG DTYYSEKFKGKVTITADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARDRLDYWGQGTTLTV SS	18 2
1A7 .gr .5' V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGD MYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSSTAYLELSSLRSEDTAVYVCVLA RWYFSVWGQGTLLTVSS	18 3
1A7 .gr .7' V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGD MYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSSTAYLELSSLRSEDTAVYVCVLA RWYFSVWGQGTLLTVSS	18 4

[0651]

[0652]

일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: 미국 특허 번호 7,550,140. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄:

[0653]

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYTMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYS  
QVHYALDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC  
NVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF  
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:185) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄:

[0654]

DIVMTQSPDSLPTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKAGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYNNHPTT  
FGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ  
GLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호:186). 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 7,550,140에 기재된 바와 같이 항  
체 008의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허  
번호 7,550,140에 기술된 항체 008의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0655]

일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: 미국 특허 번호 7,550,140. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기 서열을 포함한다:

[0656]

DIQMTQSPDSLPTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKAGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYNNHPTT  
FGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ  
GLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호:187). 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 7,550,140에 기재된 바와 같이 항  
체 SC02008의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 미국  
특허 번호 7,550,140에 기술된 항체 SC02008의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0657]

일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: 미국 특허 번호 7,550,140. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄:  
EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGGTYADSVMGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDNVM  
GLYWFYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN  
VNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  
SVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF



LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 188) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRNWPFAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (서열 번호: 189). 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 7,550,140에 기재된 바와 같이 항체 023의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 7,550,140에 기술된 항체 023의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0658] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: 미국 특허 번호 7,960,515. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYSISSSSSTIDYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARESGW YLFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 190) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGGGT KVEIK (서열 번호: 191). 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 7,960,515에 기재된 바와 같이 항체 11D4의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 7,960,515에 기술된 항체 11D4의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0659] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: 미국 특허 번호 7,960,515. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:

EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDQST ADYFYFYGMVWGQGTITVTVSS (서열 번호: 192) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRNWPFTFGGQTK VEIK (서열 번호: 193). 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 7,960,515에 기재된 바와 같이 항체 18D8의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 7,960,515에 기술된 항체 18D8의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0660] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2012/027328. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGSELKPKGASVKVCSKASGYTFDYSMHVVRQAPGQGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFVSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCANPYDY YVSYAMDYWGQGTITVTVSS (서열 번호: 194) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYLYTGVPSPRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQHSTPRTFGQGT KLEIK (서열 번호: 195). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2012/027328에 기재된 바와 같이 항체 hu106-222의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2012/027328에 기술된 항체 hu106-222의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0661] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2012/027328. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEYEFPSHDMSWVRQAPGKGLVAAINSDDGGSTYYPDITMERRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHYDD YYAWFAYWGQGTITVTVSS (서열 번호: 196) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYMHVYQQKPGQAPRLLIYASNLSESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQHSRELPLTF GGGTKVEIK (서열 번호: 197). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2012/027328에 기재된 바와 같이 항체 Hu119-122의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2012/027328에 기술된 항체 Hu119-122의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0662] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2013/028231. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄: MYLGLNYVFIIVLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTFSDAWMDWVRQSPKGLWVAEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISRDDSKSSVYL QMNSLRAEDTGIIYCTWGEVYFDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYITCNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 198) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄: MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCDIQMTQSPSSLSASLGKGVITICKSSQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFISINLEPED

IATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 199). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTFSDAWMDWVRQSPKGLWVAEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISRDDSKSSVYLQMSLRAEDTGIIYCTWGEVYFDYWGQGTTLTVSS (서열 번호: 214) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCIDIQMTQSPSSLSASLGKGVITCKSSQDINKYIAWYQHKPGKGRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDRYSFISINLEPEDIATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELK (서열 번호: 215). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2013/028231에 기재된 바와 같이 항체 Mab CH 119-43-1의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2013/028231에 기술된 항체 Mab CH 119-43-1의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0663] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2013/038191. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCANYYGSLSMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호: 200) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQKPGDKTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIAFYFCQQGNTLPWTFGGGT KLEIKR (서열 번호: 201). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2013/038191에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2013/038191에 기술된 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0664] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2013/038191. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFKDYTMHWVKSHGKSLIEWIGYINPYNNGGSTYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCARMGYH GPHLDFDVGAGTITVTVSP (서열 번호: 202) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIVMTQSHKFMSTSLGDRVSI TCKASQDVGA AVAWYQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGGSGTDFTLTISNVQSEDLTDYFCQQYINYLPTFGGGT KLEIKR (서열 번호: 203). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2013/038191에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2013/038191에 기술된 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0665] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIMGYINPYNDGTYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDAVYYCANYYGSLSMDYWGQGTSLTVTVSS (서열 번호: 204) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGT KVEIKR (서열 번호: 205). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0666] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIMGYINPYNDGTYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDAVYYCANYYGSLSMDYWGQGTSLTVTVSS (서열 번호: 204) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGT KVEIKR (서열 번호: 206). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0667] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIMGYINPYNDGTYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDAVYYCANYYGSLSMDYWGQGTSLTVTVSS (서열 번호: 207) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGT KVEIKR (서열 번호: 205). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1



에 기술된 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0668] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLIEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYGS SLSDYWGQGTLLTVSS (서열 번호: 207) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGT KVEIKR (서열 번호: 206). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0669] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLIEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRATLTSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYGS SLSDYWGQGTLLTVSS (서열 번호: 208) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGT KVEIKR (서열 번호: 205). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0670] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLIEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRATLTSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYGS SLSDYWGQGTLLTVSS (서열 번호: 208) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGT KVEIKR (서열 번호: 206). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0671] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH GPHLDFDVWGQGTITVTVSS (서열 번호: 209) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGAAGAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQYINYPITFGGGT KVEIKR (서열 번호: 210). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0672] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH GPHLDFDVWGQGTITVTVSS (서열 번호: 209) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGAAGAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQYINYPITFGGGT KVEIKR (서열 번호: 211). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0673] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:

[0674] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH GPHLDFDVWGQGTITVTVSS (서열 번호: 212) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:

[0675] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGAAGAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQYINYPITFGGGT KVEIKR (서열 번호: 210) 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도

도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0676] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH GPHLDFDVWGQGTITVSS (서열 번호: 212) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGA AVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGT KVEIKR (서열 번호: 211). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0677] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH GPHLDFDVWGQGTITVSS (서열 번호: 213) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGA AVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGT KVEIKR (서열 번호: 210). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0678] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기에 기술된 항-인간 OX40 효능제 항체이다: WO 2014/148895A1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH GPHLDFDVWGQGTITVSS (서열 번호: 213) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGA AVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGT KVEIKR (서열 번호: 211). 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 WO 2014/148895A1에 기술된 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0679] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 L106 BD이다 (Pharminogen 제품 # 340420). 일부 구현예에서, 항체는 항체 L106 (BD Pharminogen 제품 # 340420)의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 L106 (BD Pharminogen 제품 # 340420)의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0680] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 ACT35이다 (Santa Cruz Biotechnology, 카탈로그 # 20073). 일부 구현예에서, 항체는 항체 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology, 카탈로그 # 20073)의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology, 카탈로그 # 20073)의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0681] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 MEDI6469이다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI6469의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI6469의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0682] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 MEDI0562이다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI0562의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI0562의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0683] 비-항체 OX40 효능제

[0684] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 비-항체 OX40 효능제를 포함한 항원 결합 영역을 포함한다. 비-항체 OX40 효능제는 본 분야에 잘 알려져 있다.

[0685] (또한 CD134L로서 공지된) OX40L은 OX40에 대한 리간드로서 작용한다. 이와 같이, OX40L의 일부 또는 전부를 나타내는 효능제는 OX40 효능제로서 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L의 하나 이상의 세포 외 도메인을 포함할 수 있다. OX40L의 세포 외 도메인의 예는 OX40-결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L의 하나 이상의 세포 외 도메인을 포함하는 OX40L의 가용성 형태일 수 있지만 단백질

의 다른, 불용성 도메인, 예를 들면, 막투과성 도메인이 결합하다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L를 결합시킬 수 있는 OX40L의 하나 이상의 세포의 도메인을 포함하는 가용성 단백질이다.

[0686] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 하기에 기재된 OX40 효능제의 임의의 하나일 수 있다: 미국 특허 번호 7,696,175 또는 유럽 특허 번호 EP0672141 B1. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 국제 공보 번호 WO2006/121810에 기재된 OX40 효능제, 예컨대 OX40 면역접합체 중 임의의 하나일 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 MEDI6383이다.

[0687] *Fc 도메인 사이의 분자간 상호작용을 촉진시키는 Fc 변이체*

[0688] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 본원에 제공된 효능제 항원 결합 복합체를 형성하기 위하여 Fc 도메인 사이의 분자간 상호작용을 증진시키는 변이체 Fc 영역을 포함한다. 예시적 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드는 본원에서 제공된 효능제 항원 결합 복합체를 생산하기 위해 육량체 형성을 증진시키는 변이체 Fc 영역을 포함한다. 변이체 Fc 영역은, 예를 들어, 인간, 설치류 (예를 들면, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 등), 개, 또는 비-인간 영장류 (예를 들면, 구대륙 원숭이 예컨대 붉은털원숭이류 (macaques) (예를 들면, 시노몰구스 원숭이 또는 레서스 원숭이), 개코원숭이, 및 침팬지, 또는 신대륙 원숭이 예컨대 마모셋, 타마린, 잿눈원숭이(howler), 양털원숭이, 거미원숭이, 올빼미원숭이, 꼬리감기원숭이 또는 다람쥐원숭이)를 포함한, 다양한 종으로부터 Fc 영역의 변이체를 포함할 수 있다. Fc 변이체는, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 또는 IgE 항체로부터 Fc 영역을 포함하는, 임의의 항체 이소형의 변이체일 수 있다. 예시적 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들면 치환, 결실, 또는 삽입)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)의 변이체이다.

[0689] 본원에 기술된 아미노산 변형은 Fc 도메인 사이의 분자간 상호작용을 직접적으로 또는 간접적으로 촉진시킬 수 있다. 예를 들어, 아미노산 변형은 효과 자체를 유발할 수 있거나, 직접적으로 또 다른 분자의 Fc 도메인의 접촉에 관여될 수 있거나, 직접적으로 또 다른 Fc 도메인과 상호작용하기 위해 변형될 수 있거나, 분자간 Fc:Fc 상호작용에 간접적으로 영향을 줄 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형은, 예를 들면, 복합체 구조 (예를 들면, 육량체성, 오량체성, 사량체성, 삼량체성, 또는 이량체성 구조)의 안정성을 증진시키는, 복합체 형태에서 Fc 도메인 사이 결합 강도를 직접적으로 또는 간접적으로 증진시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형은 신규한 분자간 Fc:Fc 결합의 형성, 예컨대, 비제한적으로, 반데르발스 상호작용, 수소 결합, 전하-전하 상호작용, 또는 방향족 적층 상호작용을 촉진 또는 강화시킬 수 있거나, 물 분자의 방출에 의한 Fc:Fc 상호작용시 증가된 엔트로피를 촉진시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체 생산을 위한 예시적 치환은 분자간 Fc:Fc 상호작용 또는 분자내 상호작용 (알로스테릭 돌연변이)에 관련된 또는 이를 촉진하는 크기 및 물리화학 특성에 기반하여 선택될 수 있다.

[0690] Fc 변이체가 Fc 도메인 사이의 분자간 상호작용을 촉진하고/하거나 복합체 형성 (예를 들면, 이량체, 삼량체, 사량체, 오량체, 또는 육량체 형성)을 촉진하는지 여부의 예측 방법은, 예를 들어, 본원에서 실시예 부문에 추가로 기재된 바와 같이 크기 배타 크로마토그래피 (SEC)를 이용한 Fc 복합체 또는 항원 결합 복합체의 분자량 측정에 의해, 당해 기술에서 잘 알려진 검정을 이용하여 예측될 수 있다.

[0691] 특정 구현예에서, Fc 도메인 사이의 분자간 상호작용을 촉진시키는 Fc 변이체는 E345, E430, 및 S440 (EU 넘버링)으로부터 선택된 하나 이상의 Fc 영역 잔기에서 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, Fc 변이체는 2 이상의 아미노산 위치 E345, E430, 및 E440 (EU 넘버링)에서 치환을 포함한다. 한 예시적 구현예에서, Fc 변이체는 하기 3개 변형을 포함한다: E345R, E430G, 및 S440Y (EU 넘버링).

[0692] 다른 구현예에서, Fc 변이체는 하기에 기재된 임의의 변형을 포함할 수 있다: WO 2013/004842, WO 2014/108198, WO 2014/006217, 또는 Diebold et al. SCIENCE, vol.434, 1260-1263(2014).

[0693] 특정 구현예에서, Fc 변이체는 아래 표 1에 기재된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 초과 아미노산 위치에서 변형을 포함할 수 있다. 변형은 하나 이상의 아미노산의 결실, 삽입 또는 치환, 또는 이의 조합일 수 있다. 아미노산의 그와 같은 치환은 임의의 천연 발생 또는 비-천연 아미노산으로 될 수 있다.

[0694] 상기 변형은 Fc 도메인 및 복합체 형성 (예를 들면, 육량체 형성) 사이 분자간 상호작용 촉진에 유용하다.

표 1

[0695]

예시적 변형 부위 및 Fc 도메인 및 육량체 형성 사이 분자간 상호작용 촉진을 위한 아미노산 치환. 각각의 아미노산 잔기는 인간 IgG1 항체에서 EU 지수에 따른 넘버링으로 열거되고, IgG2, IgG3, 및 IgG4 친계 항체에서 상응하는 위치에 아미노산을 보여준다.		
IgG1/IgG2/IgG3/IgG4에서의 아미노산	예시적인 치환	바람직한 치환
P247	A, C, D, F, G, H, I, K, L, M, N, R, S, T, V, 또는 W	G
I253	A, D, K, L, M, N, R, S, 또는 V, 대안적으로 E, Q, 또는 T	L 또는 V, 대안적으로 Q 또는 N
S254	E, F, G, H, I, K, L, P, T, V, 또는 W	L
H310	A, G, F, K, L, P, R, T, V, 또는 W, 대안적으로 N, Q, 또는 Y	P 또는 W, 대안적으로 Q
Q311	A, C, E, G, H, F, I, K, L, N, P, R, S, T, W, 또는 Y	L 또는 W, 대안적으로 E 또는 R
E345	A, C, D, G, H, F, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y	A, D, G, H, F, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y
D/E356*	G, I, L, R, T, 또는 V	R
T359	G, N, P, 또는 R	R
E382	F, K, L, M, P, V, 또는 W, 대안적으로 D, H, N, Q, S, T, 또는 Y	L 또는 V, 대안적으로 D, Q, K, 또는 R
G385	A, D, H, I, L, N, P, Q, R, S, T, 또는 V, 대안적으로 E, K, W, 또는 Y	N 또는 R, 대안적으로 D, E, 또는 K
Q386	A, C, D, E, G, H, F, I, K, L, N, P, R, S, T, V, W, 또는 Y	K
E430	A, C, D, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y	A, D, G, H, F, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y
H433	R	R
N434	D, E, G, K, R, S, V, 또는 W, 대안적으로 H, Q, T, 또는 Y	W, 대안적으로 Q, H, K, 또는 R
Y436	I, K, L, R, S, T, V, 또는 W, 대안적으로 A, E, F, H, M, N, 또는 Q	I 또는 V, 대안적으로 N, Q, S, 또는 T
Q438	C, E, I, K, L, S, T, V, W, 또는 Y, 대안적으로 A, G, H, N, Q, 또는 R	C 또는 L, 대안적으로 N, S, 또는 T
K439	A, D, E, H, L, P, R, T, Y, 대안적으로 Q 또는 W	D, E, H, 또는 R, 대안적으로 Q
S440	A, C, D, E, G, H, F, I, K, L, M, N, P, Q, R, T, V, W, 또는 Y	W 또는 Y, 대안적으로 D, E, 또는 Q
K447	D, E, N, 또는 Q, 결실	D, E, N, 또는 Q, 결실

[0696]

IgG1에서, 위치 356은 친계 항체에서 D 또는 E일 수 있다. "D/E356"에 대한 참조는 본 맥락에서 인간 IgG1의 서열에서의 동형이인자형 변이체를 지칭한다. 인간 IgG1의 IgG1m(za) 동종이인자형에서 위치 356내 아미노산은 D이고, 반면에 인간 IgG1의 IgG1m(f) 동종이인자형에서 위치 356내 아미노산은 E이다.

[0697]

특정 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E430, S440, Q386, P247, I253, S254, Q311, D/E356, T359, E382, Y436, 및 K447에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 H310, G385, H433, N434, Q438, 및 K439에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형을 포함한다.

[0698]

일 구현예에서, Fc는, 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 E345X, E430X, S440W/Y, Q386K, P247G, I253V, S254L, Q311I7W, D/E356R, E382V, Y436I, 및 K447D/E/결실에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산 (예컨대, 천연 발생 아미노산)이다.

[0699]

일 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E430, S440, 및 Q386으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형을 포함한다.

[0700]

또 다른 구현예에서, Fc 변이체는, 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 E345X, E430X, S440W/Y, Q386K로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산 (예컨대, 천연 발생 아미노산)이다.



- [0701] 특정 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345R,Q,N,K,A,C,D,F,G,H,I,L,M,P,S,T,V,W,Y; E430T,S,G,A,C,D,F,H,I,L,K,M,N,P,Q,R,V,W,Y; S440W,Y, 및 Q386K으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형을 포함한다.
- [0702] 특정 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345R/Q/N/K, E430T/S/G, S440Y/W, 및 Q386K로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형을 포함한다.
- [0703] 특정 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형을 포함한다. 하나의 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 E345R 변형을 포함한다. 하나의 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 E430G 변형을 포함한다. 하나의 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 S440Y 변형을 포함한다.
- [0704] 특정 구현예에서, Fc 변이체는, 예를 들어, E345Y,D,W; E430F,H; E382D,Q,K,R; 및 H433R을 포함하는, E382 및 H433으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기내 변형을 포함한다.
- [0705] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 하기 치환을 포함한다: E345R.
- [0706] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 하나의 하기 아미노산 잔기 치환을 포함한다: I253 내지 E, N, Q, S 또는 T; H310 내지 N, Q, W 또는 Y; Q311 내지 E 또는 R; E382 내지 D, H, K, R, N, Q, S, T, W 또는 Y; G385 내지 E, H, K, N, Q, R, S, T, W 또는 Y; H433 내지 R; N434 내지 D, E, H, K, Q, R, S, T, W 또는 Y; Y436 내지 A, E, F, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T 또는 V; Q438 내지 A, E, G, H, K, N, Q, R, S, T, W 또는 Y; K439 내지 D, H, Q, R, W 또는 Y; 또는 S440 내지 D, E, H, F, N, Q, W 또는 Y.
- [0707] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 하나의 하기 아미노산 잔기 치환을 포함한다: I253 내지 N 또는 Q; H310 내지 Q; Q311 내지 E 또는 R; E382 내지 D, Q, K, 또는 R; G385 내지 D, E, K 또는 R; H433 내지 R; N434 내지 H, K, Q 또는 R; Y436 내지 N, Q, S 또는 T; Q438 내지 N, S 또는 T; K439 내지 Q; 또는 S440 내지 D, E 또는 Q.
- [0708] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 하나의 하기 아미노산 잔기 치환을 포함한다: E382 내지 D, Q, K, 또는 R; 또는 H433 내지 R.
- [0709] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 하기 치환을 포함한다: E382R.
- [0710] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 하기 치환을 포함한다: H433R.
- [0711] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 하나의 하기 아미노산 잔기 치환을 포함한다: P247G, I253V, S254L, Q311L, Q311W, E345A, E345C, E345D, E345F, E345G, E345H, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, E345Y, D/E356G, D/E356R, T359R, E382L, E382V, Q386K, E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, E430Y, Y436I, S440Y 또는 S440W.
- [0712] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 하나의 하기 아미노산 잔기 치환을 포함한다: E382R, H433R, H435R, 또는 H435A.
- [0713] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 2개의 하기 아미노산 잔기 내 변형을 포함한다: 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 E345, E382 또는 Q386, 여기서 상기 적어도 2개의 아미노산 변형은 상이하다.
- [0714] 특정 구현예에서, Fc 변이체가 2 이상의 아미노산 잔기에서 변형을 포함하는 경우, 변형은 Fc 변이체의 각각의 중쇄에 존재할 수 있거나, 아미노산 변형 중 하나는 Fc 도메인의 중쇄 중 하나에 존재할 수 있고 다른 아미노산 변형은 Fc 도메인, 각각의 다른 중쇄에서 존재할 수 있거나, 또는 그 반대이다.
- [0715] 일 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E430, S440, Q386, P247, I253, S254, Q311, D/E356, T359, E382, Y436, 및 K447에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산 잔기 내 변형을 포함한다. 하나의 구현예에서, Fc 변이체는 H310, G385, H433, N434, Q438, 및 K439에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산 잔기내 변형을 포함한다. 예시적 구현예에서, Fc 변이체는 하기 변형 중 하나 이상을 포함한다: S440Y 또는 S440W.
- [0716] 일 구현예에서, Fc 변이체는, 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 E345X, E430X, S440W/Y, Q386K, P247G, I253V, S254L, Q311L/W, D/E356R, E382V, 및 Y436I에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산 잔기 내 변

형을 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산 (예컨대, 천연 발생 아미노산)이다.

- [0717] 하나의 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 하나의 E345, E430, S440, 및 Q386, 예컨대 E345, E430, S440, 및 Q386의 2 또는 전체내 변형을 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 E382 및 H433 중 적어도 하나에서의, 그리고 E382 및 H433 둘 모두에서의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 변이체는 표 1에 열거된 하나 이상의 다른 아미노산내 추가 변형을 임의로 포함할 수 있다. 예시적 구현예에서, Fc 변이체는, 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 영역 내 E345X, E430X, S440W/Y, 및 Q386K에 상응하는 그룹으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산 (예컨대, 천연 발생 아미노산)이다.
- [0718] 적어도 2개 아미노산 잔기 내 변형의 예시적 조합은 E345X/E430X, E345X/S440Y, 또는 W, E345X/Q386K, E430X/S440Y, 또는 W 및 E430X/Q386K이다.
- [0719] 특정 구현예에서, Fc 변이체는 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 아미노산 잔기내 변형을 포함한다: P247G, I253V, S254L, Q311L, Q311W, E345A, E345C, E345D, E345F, E345G, E345H, E345I, E345K, E345L, E345M, E345N, E345P, E345Q, E345R, E345S, E345T, E345V, E345W, E345Y, D/E356G, D/E356R, T359R, E382L, E382V, Q386K, E430A, E430C, E430D, E430F, E430G, E430H, E430I, E430K, E430L, E430M, E430N, E430P, E430Q, E430R, E430S, E430T, E430V, E430W, E430Y, Y436I, S440Y 및 S440W.
- [0720] 한 예시적 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 2개의 아미노산 잔기내 변형을 포함하고, 여기서 상기 변형은 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역에서 하기로 구성된 것로부터 선택된 치환이다: E345R,Q,N,K,A,C,D,F,G,H,I,L,M,P,S,T,V,W,Y; E430T,S,G,A,C,D,F,H,I,L,K,M,N,P,Q,R,V,W,Y; S440W,Y; 및 Q386K.
- [0721] 일 예시적 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 2개의 아미노산 잔기내 변형을 포함하고, 여기서 상기 변형은 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역에서 하기로 구성된 것로부터 선택된 아미노산 치환이다: I253E,N,Q,S,T; H310N,Q,W,Y; Q311E,R; E382D,H,K,R,N,Q,S,T,W,Y; G385E,H,K,N,Q,R,S,T,W,Y; H433R; N434D,E,H,K,Q,R,S,T,W,Y; Y436,A,E,F,H,I,K,L,M,N,Q,R,S,T,V; Q438A,E,G,H,K,N,Q,R,S,T,W,Y; K439D,H,Q,R,W,Y; 및 S440D,E,H,F,N,Q (인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내).
- [0722] 예시적 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 2개의 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며, 여기서 상기 변형은 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345R/Q/N/K, E430T/S/G, S440Y/W, 및 Q386K로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 치환이다.
- [0723] 예시적 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 2개 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며, 여기서 상기 변형은 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 I253N,Q; H310Q; Q311E,R; E382D,Q,K,R; G385D,E,K,R; H433R; N434H,K,Q,R; Y436N,Q,S,T; Q438N,S,T; K439Q; 및 S440D,E,Q로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 치환이다.
- [0724] 적어도 2개 아미노산 잔기 내 변형의 예시적 조합은 E345R/E430T, E345R/S440Y, E345R/S440W, E345R/Q386K, E345R/E430G, E345Q/E430T, E345Q/S440Y, E345Q/S440W, E430T/S440Y, E430G/S440Y, E430T/S440W, E430T/Q386K, 및 S440Y/Q386K이다.
- [0725] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E382 또는 Q386으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며, 여기서 적어도 3개의 아미노산 변형이 상이하다.
- [0726] 예시적 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 3개의 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며, 여기서 상기 변형은 하기 아미노산 치환이다: E345R, Q396K 및 E430G는 Fc 변이체의 한쪽 또는 둘 모두 중쇄에 존재할 수 있다.
- [0727] 적어도 3개 아미노산 잔기에서 변형은 표 1에 열거된 치환으로부터 개별적으로 선택될 수 있다. 적어도 3개 아미노산 잔기내 변형의 예시적 조합은 하기이다: E345R/E430G/S440Y, E345R/E430G/S440W, E345K/E430G/S440Y, E345K/E430G/S440W, E345Q/E430G/S440Y, E345Q/E430G/S440W, E345N/E430G/S440Y, E345N/E430G/S440W, E345R/E430T/S440Y, E345R/E430T/S440W, E345K/E430T/S440Y, E345K/E430T/S440W, E345Q/E430T/S440Y, E345Q/E430T/S440W, E345N/E430T/S440Y, E345N/E430T/S440W, E345R/E430S/S440Y, E345R/E430S/S440W, E345K/E430S/S440Y, E345K/E430S/S440W, E345Q/E430S/S440Y, E345Q/E430S/S440W, E345N/E430S/S440Y, E345N/E430S/S440W, E345R/E430F/S440Y, E345R/E430F/S440W, E345K/E430F/S440Y, E345K/E430F/S440W, E345Q/E430F/S440Y, E345Q/E430F/S440W, E345N/E430F/S440Y, 및 E345N/E430F/S440W.
- [0728] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는, 표 2에서 아래 제시된 바와 같이, 특이적 아미노산 잔기 상호작용 쌍 K439

및 S440에서 2개 변형을 포함할 수 있다.

표 2

Fc 변이체를 위한 예시적 이중 변형.		
아미노산 쌍 (IgG1,2,3,4)	예시적인 치환	바람직한 치환
K439/S440	K439ED, 대안적으로 R; S440KR, 대안적으로 ED	K439E/S440K
K447/K448/K449	K447ED; K448RH; K448P	K447E/K448K/K449P
K447/K448	K447KRH; K448ED	K447K/K448E

하나의 구현예에서, 본 출원은 Fc 변이체를 제공하고 여기서 상기 변이체는 변형을 포함한다:

(i) 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 K439 및 S440에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기에서, 단, S440에서의 변형은 S440Y 또는 S440W가 아니며, 예컨대, 예를 들어, 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 K439에 상응하는 위치에서 변형은 K439D/E이고/이거나, 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 S440에 상응하는 위치에서 변형은 S440K/H/R이며;

(ii) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역에서 K447D/E에 상응하는 또는 K447K/R/H 및 448P에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기에서; 또는

(iii) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 K447K/R/H 및 448K/R/H 및 449P에 상응하거나, 또는 K447D/E에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내에서.

일 구현예에서, Fc 변이체는 S440 및/또는 K447 이외의 위치(들) 내에서의 변형을 포함하며, 상기 변이체는 하기에서의 변형을 추가로 포함한다:

(i) 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 K439 또는 S440에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내에서, 단, S440에서의 변형은 S440W 또는 S440Y가 아니며;

(ii) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역에서 K447D/E에 상응하는 또는 K447K/R/H 및 448P에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기에서; 또는

(iii) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 K447K/R/H 및 448K/R/H 및 449P에 상응하거나, 또는 K447D/E에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내에서.

특정 구현예에서, Fc 변이체는 또한 예컨대 K439E 또는 S440K 중 하나인 아미노산 잔기 치환 중 오직 하나를 포함할 수 있고, 예를 들어 상기 변이체는 K439 내 변형 (임의로 S440 내 무-변형)을 포함할 수 있다.

일 구현예에서, Fc 변이체는 아미노산 잔기 K439 내 변형을 포함하며, 여기서 상기 변형은 E 및 D, 예컨대 K439E 또는 K439D로부터 선택된 아미노산 치환이다.

또 다른 구현예에서, Fc 변이체는, 임의로 K439에서 변형 없이, S440에서 변형을 포함한다.

일 구현예에서, Fc 변이체는 아미노산 잔기 S440 내 변형을 포함하며, 여기서 상기 변형은 K, R 및 H, 예컨대 S440K, S440R 또는 S440H로부터 선택된 아미노산 치환이다.

하나의 구현예에서, Fc 변이체는 K439 및 S440 둘 모두에서 변형을 포함한다.

또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 K439 내 변형 (여기서 상기 변형은 K439 내지 D, E 또는 R로부터 선택된 아미노산 치환임), 및 S440 내 변형(S440 내지 D, E, K, H 또는 R로부터 선택됨)을 포함한다.

또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 K439D 및 K439E로부터 선택된 K439 내 변형 및 S440K, S440R, 및 S440H로부터 선택된 S440 내 변형을 포함한다.

또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 K439E 및 S440K 변형을 포함한다.

또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 변형의 조합을 포함하며, 여기서 상기 조합은 (i) 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E382 또는 Q386에 상응하는 아미노산 잔기 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 변형을 포함한다:

(a) 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 K439 또는 S440에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내에서, 단, S440에



서의 변형은 S440W 또는 S440Y가 아니며;

- [0748] (b) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역에서 K447D/E에 상응하는 또는 K447K/R/H 및 448P에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기에서; 그리고
- [0749] (c) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 K447K/R/H 및 448K/R/H 및 449P에 상응하거나, 또는 K447D/E에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내에서.
- [0750] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 변형의 조합을 포함하며, 여기서 상기 조합은 (i) 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E382 또는 Q386에 상응하는 아미노산 잔기 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 변형을 포함한다:
- [0751] (a) 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 K439 또는 S440에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내에서, 단, S440에 서의 변형은 S440W 또는 S440Y가 아니며;
- [0752] (b) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역에서 K447D/E에 상응하는 또는 K447K/R/H 및 448P에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기에서; 그리고
- [0753] (c) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 K447K/R/H 및 448K/R/H 및 449P에 상응하거나, 또는 K447D/E에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내에서.
- [0754] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 변형의 조합을 포함하며, 여기서 상기 조합은 하기를 포함한다: (i) 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E430, S440, Q386, P247, I253, S254, Q311, D/E356, T359, E382, Y436, 및 K447에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 변형, 및 (ii) 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 K439 또는 S440에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 추가 변형.
- [0755] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 변형의 조합을 포함하며, 여기서 상기 조합은 하기를 포함한다: (i) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 E345X, E430X, S440W/Y, Q386K에 상응하는 것들로부터 선택된 아미노산 치환 (여기서 X는 임의의 아미노산 (예컨대, 천연 발생 아미노산)임), 및 (ii) 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 K439 또는 S440에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 추가 변형 (단, S440 내 변형은 S440W 또는 S440Y가 아님).
- [0756] 하나의 구현예에서, Fc 변이체는 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 K439 및 S440에 상응하는 위치의 둘 모두에서 아미노산 변형을 포함한다.
- [0757] 특정 구현예에서, 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 K439에 상응하는 위치에서 변형은 K439D/E이고/이거나, 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 S440에 상응하는 위치에서 변형은 S440K/H/R이다.
- [0758] 특정 구현예에서, Fc 변이체는 변형의 조합을 포함하며, 여기서 아미노산 잔기 내 제1 변형은 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E430, Q386, 및 S440에 상응하는 것들로부터 선택된 아미노산 잔기 내에 존재하며, 단, S440 내 변형은 S440Y 또는 S440W가 아니며; 그리고 제2 및 제3 변형은 위치 K439E 또는 S440K 내의 아미노산 치환이다.
- [0759] 추가 구현예에서, Fc 변이체는 변형의 조합을 포함하고, 여기서 상기 제1 변형은 하기의 군으로부터 선택되고: E345R,Q,N,K,A,F,G,H,I,L,M,P,S,T,V,W,Y,C,D; E430T,S,G,A,F,H,L,P,R,V,C,D,I,K,M,N,Q,W,Y; 및 S440W,Y,D; 및 각각의 제2 및 제3 변형은 위치 K439E 또는 S440K내 아미노산 치환이다.
- [0760] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 변형의 조합을 포함하며, 여기서 상기 제1 변형은 E345R,Q,N,K,Y; E430T,S,G,F,H; S440W,Y; 및 Q386K의 군으로부터 선택된다.
- [0761] 또 다른 구현예에서, Fc 변이체는 E345R, K439E 및 S440K 아미노산 치환을 포함한다.
- [0762] 일 구현예에서, Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E430, S440, Q386, P247, I253, S254, Q311, D/E356, T359, E382, Y436, 및 K447에 상응하는 것들로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며(단, S440 내 변형은 S440Y 또는 S440W가 아님), 그리고 Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 K439 또는 S440에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 추가 변형을 포함한다 (단, S440 내 변형은 S440W 또는 S440Y가 아님).
- [0763] 추가 구현예에서, Fc 변이체는 적어도 2개 아미노산 잔기 내 변형을 포함하며, 여기서 상기 변형은 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 E345X, E430X, S440W/Y, 및 Q386K에 상응하는 것들로부터 선택된 아미노산 치환이고 (여기서 X는 임의의 아미노산 (예컨대, 천연 발생 아미노산)임), 그리고 Fc 변이체는 인간 IgG1 중쇄의 Fc 영역 내 K439

또는 S440에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기 내 추가 변형을 포함한다 (단, S440 내 변형은 S440W 또는 S440Y가 아님).

[0764] 일 구현예에서, Fc 변이체는 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 K439 및 S440에 상응하는 위치 둘 모두 내 아미노산 변형을 포함하며, 단, S440 내 변형은 S440Y 또는 S440W가 아니다.

[0765] 추가 구현예에서, 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 K439에 상응하는 위치에서 변형은 K439D/E이고/이거나, 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역에서 S440에 상응하는 위치에서 변형은 S440K/H/R이다.

[0766] 추가 구현예에서, Fc 변이체는 변형의 조합을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 변형은 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내 E345, E430, Q386, 및 S440로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 치환이며, 단, S440 내 변형은 S440Y 또는 S440W가 아니며; 제3 및 제4 변형은 위치 K439E 또는 S440K 내 아미노산 치환이다.

[0767] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 복합체는 Fc 변이체의 혼합물을 함유할 수 있고 여기서 임의의 소정의 Fc 변이체는 동일한 돌연변이를 갖는 또 다른 Fc 변이체와 분자간 상호작용을 촉진시키지 않지만, 분자간 상호작용은 Fc 영역에서 상이한 변형을 각각 갖는 2 이상의 Fc 변이체 사이 촉진된다. 예를 들어, 제1 항원 결합 단백질은 아미노산 잔기 K439에서 변형을 포함하는 Fc 변이체를 포함하고 제2 항원 결합 단백질은 아미노산 잔기 S440에서 변형을 포함하는 Fc 변이체를 포함한다. 상기 구현예는 전형적으로 동일한 Fc-분자 사이 감소된 또는 훨씬 감소된 Fc:Fc 상호작용으로 이어지고 2개의 상이한 항원 결합 단백질의 쌍형성을 확인하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, K439 또는 S440에서 변형을 갖는 항원 결합 단백질 모두는 분자간 상호작용을 형성하지 않을 수 있지만, K439 변형을 갖는 제1 항원 결합 단백질 및 S440 변형을 갖는 제2 항원 결합 단백질은 분자간 상호작용을 형성할 것이다. Fc 변이체의 혼합물을 위한 예시적 변형 부위는 아래 표 3에 보여진다.

표 3

[0768]

예시적 혼합된 변형.		
아미노산 쌍 (IgG1)	예시적인 치환	바람직한 치환
K439 + S440	K439ER + S440DEKR	K439E + S440K
K447 + K4487/K448	K447DE + K447KRH/K448P	K447E + K447K/K448P
K447 + K447/K448/K449	K447DE + K447KRH/K448KRH/K449P	K447E + K447K/K448K/K449PE

[0769] 효과기 작용을 감소시키는 Fc 변형

[0770] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는 추가로 효과기 작용 (예컨대 CDC 및/또는 ADCC) 약화를 위한 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 예시적 구현예에서, 효과기 작용을 감소시키기 위한 변형은 Fc 영역의 글리코실화 패턴을 변경하지 않는 변형이다. 특정 구현예에서, 효과기 작용을 감소시키기 위한 변형은 인간 효과기 세포에 대한 결합, 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 결합, 및/또는 Fc 수용체를 발현하는 세포에 대한 결합을 감소 또는 제거한다. 한 예시적 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는 하기 변형을 포함한다: 약화된 효과기 작용을 유발하는, 인간 IgG1의 Fc 영역 내 L234A, L235A 및 P329G.

[0771] 다양한 구현예에서, 감소된 효과기 작용을 갖는 Fc 변이체는, 야생형 Fc 영역 (예컨대, 기타 돌연변이를 가질 수 있더라도, 효과기 작용을 감소시키는 돌연변이를 갖지 않는 Fc 영역)에 의하여 달성된 효과기 작용과 비교하여, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 만큼 효과기 작용 (예컨대, CDC, ADCC, 및/또는 FcR에 대한 결합 등 활성)을 감소시키는 Fc 변이체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 감소된 효과기 작용을 갖는 Fc 변이체는 야생형 Fc 영역에 비교된 경우 전체 검출가능한 효과기 작용을 제거하는 Fc 변이체를 지칭한다. 효과기 작용을 측정하기 위한 검정은 본 분야에 공지되며, 그리고 하기에 기술된다.

[0772] 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정은 CDC 및/또는 ADCC 활성의 경감/고갈을 식별하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들면, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정은 항체가 Fc $\gamma$ R 결합이 결합하다(따라서 유사하게 ADCC 활성이 결합)는 것을 확인하기 위해 수행될 수 있다. ADCC, NK 세포 매개용 1차 세포는 Fc $\gamma$ RIII 만을 발현하고, 반면에 단핵구는 Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RRII 및 Fc $\gamma$ RIII를 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). 해당 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비-제한적인 예는 하기에 기재된다: 미국 특허 번호 5,500,362 (참고, 예를 들면 Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I et al., *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (참고: Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). 대안적으로, 하기와 같은 비-방사능활성 검정 방법이 사용될 수 있다: 예를 들어, 유동 세포측정을 위한 ACTI™ 비-

방사능활성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 CytoTox 96<sup>®</sup> 비-방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI). 그와 같은 검정에 유용한 효과기 세포에는 말초 혈액 단핵구(PBMC) 및 자연 살해 (NK) 세포가 포함된다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 관심 분자의 ADCC 활성은 하기에서 생체내 평가된다: 예를 들면, 하기에 기술된 바와 같은 동물 모델: Clynes et al. *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). C1q 결합 검정은 또한 항체가 C1q를 결합할 수 없음에 따라서 CDC 활성이 부재임을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 참고, 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다 (참고: 예를 들면, Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)).

[0773] 감소된 효과기 작용을 가진 Fc 변이체는 하나 이상의 하기 아미노산 잔기에서 아미노산 치환을 갖는 것을 포함한다: 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 (미국 특허 번호 6,737,056). 상기 Fc 변이체는, 알라닌에 대하여 잔기 265 및 297의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 변이체를 포함하는, 2 이상의 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327에서 치환을 갖는 Fc 변이체를 포함한다 (미국 특허 번호 7,332,581).

[0774] FcR로의 개선되거나 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재되어 있다. (예를 들어, 하기 참고: 미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 및 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)).

[0775] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는, 예컨대, 하기에서 기술된 바와 같은 감소된 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 유발하는 Fc 영역 내 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다: 미국 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642, 및 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000). 예시적 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는 인간 IgG1의 Fc 영역 내 리신 322에서의 변형 (잔기의 EU 넘버링)을 포함한다. 일부 구현예에서, 변형 (들)은, 예를 들면, 변형(들) 없이 Fc 영역에 비교된 경우 감소된 C1q 결합 및/또는 CDC를 초래한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는, 예를 들면, 하기에 기재된 바와 같이, 인간 IgG1 (잔기의 EU 넘버링)의 Fc 영역에서 K322A 변형을 포함한다: 미국 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642, 및 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000). (인간 IgG1의 Fc 영역에서, 및 잔기의 EU 넘버링에 따라) 다른 상기 예시적 변형은 비제한적으로 D270K, D270V, P329A, 및 P331A를 포함한다.

[0776] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형 (잔기의 EU 넘버링) 및 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 (EU 넘버링). 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형 (잔기의 EU 넘버링) 및 인간 IgG1의 Fc 영역 내 E345R, E430G 및 S440Y로부터 선택된 단일 아미노산 치환 (EU 넘버링). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A 변형 (잔기의 EU 넘버링) 및 인간 IgG1의 Fc 영역 내 (a) E345R 및 E430G, (b) E345R 및 S440Y, 및 (c) E430G 및 S440Y로부터 선택된 아미노산 치환 세트 (EU 넘버링). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 Fc 변이체는 인간 IgG1의 Fc 영역 내 K322A, E345R, E430G, 및 S440Y 치환 (잔기의 EU 넘버링)을 포함할 수 있다.

[0777] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 Fc 변이체는 인간 IgG1의 Fc 영역 (잔기의 EU 넘버링)에서 표 4로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 Fc 변이체는 인간 IgG1의 Fc 영역 (잔기의 EU 넘버링)에서 표 4로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환 및 K322A 변형을 포함할 수 있다.

[0778] 특정 구현예에서, 본원에서 포함된 Fc 변이체 (육량체 형성을 증진시키는 변형된 Fc 영역을 포함하는 Fc 변이체, 여기서 상기 형성된 육량체성 항원 결합 복합체는 효능제 활성, 즉 Fc 영역에서 변형 없이 친체 항체의 효능제 활성에 비교된 증진된 효능제 활성을 갖는다)는 국제 특허 공개 번호 WO 2013/004842, WO 2014/108198 및/또는 WO 2014/006217에 기재된 임의의 하나 이상의 Fc 변형을 포함하는 Fc 변이체이다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 Fc 변형을 포함하는 Fc 변이체는, 폐지되는을 포함하는, 감소된 CDC를 갖도록 추가로 변형된다. 예를 들어, 및 비제한적으로, 일부 구현예에서, Fc 변이체는 K322A 변형을 포함한다.

[0779] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는 Strohl, *Current Opinion in Biotechnology*, 20:685-691 (2009)에 기재된 바와 같이 효과기 작용을 감소시키는 Fc 영역에 변형을 포함한다. 예시적 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는 하기(잔기의 EU 넘버링)으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기에서 변형을 포함한다:

[0780] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A;

- [0781] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234 및 235,
- [0782] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 329,
- [0783] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 234 및 237,
- [0784] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 235, 237 및 318,
- [0785] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 228 및 236,
- [0786] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 268, 309, 330 및 331,
- [0787] (h) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 220, 226, 229 및 238,
- [0788] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226, 229, 233, 234 및 235,
- [0789] (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 234, 235 및 331,
- [0790] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 226 및 230, 및
- [0791] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 267 및 328,
- [0792] 여기서 상기 변형은 Fc 도메인의 효과기 작용을 감소시킨다.
- [0793] 다른 예시적 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는 하기(잔기의 EU 넘버링)으로부터 선택된 효과기 작용을 감소시키는 변형을 포함한다:
- [0794] (a) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 N297A;
- [0795] (b) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A 및 L235A,
- [0796] (c) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234A, L235A 및 P329G,
- [0797] (d) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 V234A 및 G237A,
- [0798] (e) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 L235A, G237A 및 E318A,
- [0799] (f) 인간 IgG4의 Fc 영역에서 S228P 및 L236E,
- [0800] (g) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 118 내지 260, 또는 인간 IgG4의 Fc 영역에서 261 내지 447,
- [0801] (h) 인간 IgG2의 Fc 영역에서 H268Q, V309L, A330S 및 A331S,
- [0802] (i) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C220S, C226S, C229S 및 P238S,
- [0803] (j) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S, C229S, E233P, L234V 및 L235A,
- [0804] (k) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 L234F, L235E 및 P331S,
- [0805] (l) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 C226S 및 P230S, 및
- [0806] (m) 인간 IgG1의 Fc 영역에서 S267E 및 L328F.
- [0807] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변이체는 효과기 작용을 감소시키기 위한 N297A 변형을 포함하지 않는다.
- [0808] 한 예시적 구현예에서, 본원에서 제공된 효능제 항원 결합 복합체는 FcR 결합의 부재하에 OX40에 결합하고 상기를 효능화한다. 예시적 구현예에서, 본원에서 제공된 효능제 항원 결합 복합체는 효과기 작용을 감소시키기 위해 Fc 영역에서 돌연변이를 함유하지 않는 등가 항원 결합 복합체에 비교된 경우 감소된 FcR 결합을 갖는 한편 OX40에 결합하고 상기를 효능화한다. 다양한 구현예에서, 본원에서 제공된 효능제 항원 결합 복합체는 효과기 작용을 감소시키기 위해 Fc 영역에서 돌연변이를 함유하지 않는 등가 항원 결합 복합체에 비교된 경우 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 초과만큼 감소되는 FcR 결합을 갖는 동안 OX40에 결합하고 상기를 효능화한다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 효능제 항원 결합 복합체는 효과기 작용을 감소시키기 위해 Fc 영역에서 돌연변이를 함유하지 않는 등가 항원 결합 복합체에 비교된 경우 적어도 50%, 75%, 80%, 85%, 90, 95%, 97%, 98% 이상 만큼 감소되는 FcR 결합을 갖는 동안 OX40에 결합하고 상기를 효능화한다.
- [0809] *백터, 숙주 세포 및 재조합 방법*



- [0810] 본원에 제공된 항원 결합 폴리펩티드의 재조합 생산을 위하여, 이것을 암호화하는 핵산은 추가의 클로닝 (DNA의 증폭) 또는 발현을 위하여 복제가능한 벡터로 단리 및 삽입된다. 항원 결합 폴리펩티드를 암호화하는 DNA는 통상적인 절차를 사용하여 용이하게 단리 및 서열분석될 수 있다 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용함으로써). 많은 벡터가 이용가능하다. 벡터의 선택은 부분적으로 사용될 숙주 세포에 따라 달라진다. 일반적으로, 바람직한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 (일반적으로 포유동물, 뿐만 아니라 다른 다중세포 유기체로부터 진균 (예를 들면, 효모), 곤충, 식물, 및 유핵화된 세포를 포함) 기원이다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 단리된 숙주 세포, 예를 들면, 단리된 세포로서 성장되는 다중세포성 유기체로부터 유래된 숙주 세포, 예컨대 세포 배양액에서 성장되는 무척추동물 (예를 들면, 곤충) 또는 척추동물 (예를 들면, 마우스, 인간, 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포, 등) 유기체로부터 유래된 세포주이다. 항원 결합 폴리펩티드가 항체일 경우, IgG, IgM, IgA, IgD, 및 IgE를 포함하는, 임의의 이소형의 불변 영역이, 이러한 목적을 이용하여 사용될 수 있고, 그러한 불변 영역이 임의의 인간 또는 동물 종으로부터 획득될 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0811] a. 원핵 숙주 세포를 이용한 항원 결합 폴리펩티드 생성
- [0812] i. 벡터 작제
- [0813] 본원에 제공된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 예를 들어, 항체)의 폴리펩티드 성분을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열이 표준 재조합 기술을 사용하여 획득될 수 있다. 목적 폴리뉴클레오티드 서열은 예를 들어, 항체 생성 세포, 예컨대 하이브리도마 세포로부터 단리 및 서열분석될 수 있다. 대안적으로, 폴리뉴클레오티드는 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 일단 획득되면, 폴리펩티드를 암호화하는 서열은, 원핵생물 숙주 내 이중성 폴리뉴클레오티드를 복제 및 발현할 수 있는 재조합 벡터에 삽입된다. 이용가능하고 본 분야에 알려진 많은 벡터가 본 발명의 목적을 위하여 사용될 수 있다. 적절한 벡터의 선택은 벡터에 삽입될 핵산의 크기 및 벡터로 변형될 특정 숙주세포에 따라 달라질 것이다. 각 벡터는 이의 작용 (이중성 폴리뉴클레오티드의 증폭 또는 발현, 또는 둘 다) 및 이것이 상주하는 특정 숙주 세포와의 호환성에 따라 다양한 성분을 함유한다. 벡터 성분은 일반적으로, 비제한적으로 하기를 포함한다: 복제 기점, 선택 마커 유전자, 프로모터, 리보솜 결합 부위 (RBS), 신호 서열, 이중성 핵산 삽입체 및 전사 종결 서열.
- [0814] 일반적으로, 숙주 세포와 혼화성인 종으로부터 유래된 복제단위 및 조절 서열을 함유하는 플라스미드 벡터는 이러한 숙주와 연결되어 사용된다. 이러한 벡터는 본래, 복제 부위, 뿐만 아니라 변형된 세포 내 표현형 선택이 가능한 마킹(marking) 서열을 수반한다. 예를 들면, 이.콜라이는 이.콜라이 종으로부터 유도된 플라스미드인 pBR322를 사용하여 전형적으로 전환된다. pBR322는 암피실린 (Amp) 및 테트라사이클린 (Tet)을 내성을 암호화하는 유전자를 함유하며, 따라서 변형된 세포를 식별하기 위한 용이한 수단을 제공한다. pBR322, 이의 유도체, 또는 다른 미생물 플라스미드 또는 박테리오파지는 또한, 내인성 단백질의 발현을 위하여 미생물 유기체에 의하여 사용될 수 있는 프로모터를 또한 함유하거나, 함유하도록 변형될 수 있다. 특정 항체의 발현을 위하여 사용된 pBR322 유도체의 예시는 하기에 자세히 기술된다: Carter et al., 미국 특허 번호 5,648,237.
- [0815] 또한, 숙주 미생물과 혼화성인 복제단위 및 조절 서열을 함유하는 파지 벡터는 이러한 숙주와 연결되어 변형 벡터로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 박테리오파지, 예컨대 λGEM™-11은 재조합 벡터의 제조에서 사용될 수 있으며, 이는 민감한 숙주 세포, 예컨대 이. 콜라이 LE392를 변형시키기 위하여 사용될 수 있다.
- [0816] 본 발명의 발현 벡터는 폴리펩티드 성분 각각을 암호화하는 2개 이상의 프로모터-시스트론 쌍을 포함할 수 있다. 프로모터는 이의 발현을 조절하는 시스트론에 업스트림 (5')에 위치한 비번역된 조절 서열이다. 원핵생물 프로모터는 전형적으로 2개 부류, 유도성 부류 및 구성적 부류로 분류된다. 유도성 프로모터는 배양 조건, 예를 들면, 영양소의 존재 또는 부재 또는 온도의 변화에서 일부 변화에 반응하여 이들의 조절하에 시스트론의 증가된 전사 수준을 개시하는 프로모터이다.
- [0817] 다양한 잠재적 숙주 세포로 인식된 다수의 프로모터는 익히 공지되어 있다. 선택된 프로모터는, 제한 효소 소화를 통한 공급원 DNA로부터의 프로모터를 제거함으로써, 그리고 본 발명의 벡터로 단리된 프로모터 서열을 삽입함으로써, 예를 들어, 경쇄 또는 중쇄를 암호화하는 시스트론 DNA로 작동가능하게 연결될 수 있다. 천연 프로모터 서열 및 많은 이중성 프로모터 둘 다는 표적 유전자의 증폭 및/또는 발현을 지시하기 위하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이중성 프로모터가 이용되며, 이는 그들이 일반적으로, 천연 표적 폴리펩티드 프로모터와 비교하여, 발현된 표적 유전자의 보다 큰 전사 및 보다 높은 수율을 허용하기 때문이다.
- [0818] 원핵생물 숙주와 함께 사용되기에 적절한 프로모터는, PhoA 프로모터, β-락타마제 및 락토오스 프로모터 시스

템, 트립토판 (trp) 프로모터, 및 혼성체 프로모터 예컨대 tac 또는 trc 프로모터를 포함한다. 그러나, 박테리아 (예컨대 기타 알려진 박테리아 또는 파지 프로모터) 내의 작용적인 다른 프로모터 또한 적절하다. 그것의 뉴클레오타이드 서열은 공개되었고, 이로써 숙련된 작업자가 작동가능하게 임의의 요구된 제한 부위를 공급하기 위해 링커 또는 어댑터를 사용하여 항원 결합 폴리펩티드 단백질의 유전자, 예컨대 표적 경쇄 및 중쇄를 암호화하는 시스템에 이들을 결합하는 것을 가능하게 한다 (Siebenlist et al., (1980) Cell 20: 269) (임의의 요구된 제한 부위를 공급하는 링커 또는 어댑터를 사용하여).

[0819] 일 구현예에서, 재조합 벡터 내의 각 시스템은 막에 걸쳐 발현된 폴리펩티드의 전좌를 지시하는 분비 신호 서열 성분을 포함한다. 일반적으로, 신호 서열은 벡터의 성분일 수 있거나, 이는 벡터 내로 삽입되는 표적 폴리펩티드 DNA의 부분일 수 있다. 선택된 신호 서열은 숙주 세포에 의해 인식되고 처리될 {즉, 신호 펩티다제에 의해 절단되는} 것이다. 이중성 폴리펩티드에 천연인 신호 서열을 인지하고 처리하지 못하는 원핵 숙주 세포의 경우, 신호 서열은, 예를 들면, 알칼리 포스파타아제, 페니실리나제, Ipp, 또는 가열-무변성 엔테로톡신 II (STII) 리더, LamB, PhoE, PelB, OmpA 및 MBP로 구성된 군으로부터 선택된 원핵 신호 서열로 치환된다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 발현 시스템의 둘 모두 시스템에서 사용된 신호 서열은 STII 신호 서열 또는 이들의 변이체이다.

[0820] 또 다른 구현예에서, 면역글로불린의 생산은 숙주 세포의 세포질에서 발생할 수 있고, 따라서 각각의 시스템 이내 분비 신호 서열의 존재를 요구하지 않는다. 그와 관련하여, 면역글로불린 경쇄 및 중쇄는 세포질 내에 기능성 면역글로불린을 형성하기 위해 발현, 폴딩 및 조립된다. 특정 숙주 균주 (예를 들면, 이.콜라이 trxB 균주)는 이황화 결합 형성에 양호한 세포질 조건을 제공하여, 이로써 발현된 단백질 하부단위의 적절한 폴딩 및 조립을 허용한다. 참고 Proba and Pluckthun Gene, 159:203 (1995).

[0821] 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체)를 발현하기에 적절한 원핵생물 숙주세포는 고세균 (Archaeobacteria) 및 진정세균(Eubacteria), 예컨대 그람-음성 또는 그람-양성 유기체를 포함한다. 유용한 박테리아의 예시는 하기를 포함한다: 에세리키아(Escherichia) (예컨대 이. 콜라이), 바실루스(Bacilli) (예컨대 B. 서브틸리스), 엔테로박테리아(Enterobacteria), 슈도모나스(Pseudomonas) 중 (예컨대 P. 에어루기노사), 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium), 세라티아 마르세스칸스(Serratia marcescans), 클렙시엘라 (Klebsiella), 프로테우스(Proteus), 쉬겔라(Shigella), 리조비아(Rhizobia), 비트레오실라(Vitreoscilla), 또는 파라코커스(Paracoccus). 일 구현예에서, 그람-음성 세포가 사용된다. 일 구현예에서, 이. 콜라이 세포는 본 발명을 위한 숙주로서 사용된다. 이. 이 콜라이 균주의 예시는 하기를 포함한다: 균주 W31 10 (Bachmann, Cellular and Molecular Biology, vol. 2 (Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1987), pp. 1 190-1219; ATCC 수탁 번호 27,325) 및 이의 유도체 (유전자형 W31 10 AfhuA (AtonA) ptr3 lac Iq lacI8 AompTA(nmpc-fepE) degP41 kanR을 갖는 균주 33D3를 포함) (미국 특허 번호 5,639,635). 기타 균주 및 이의 유도체, 예컨대 이 콜라이 294 (ATCC 31 ,446), 이 콜라이 B, E 콜릭스(colix) 1776 (ATCC 31 ,537) 및 이 콜라이 RV308 (ATCC 31 ,608)가 또한 적합하다. 하나의 구현예에서, E 콜리 Alpp는 특정 용도를 찾는다. 이러한 실시예는 제한적이기보다 예시적이다. 정의된 유전자형을 갖는 상기-언급된 박테리아 중 임의의 것의 유도체를 작제하는 방법은 본 분야에 알려져 있으며, 예를 들어, 하기에 기술된다: Bass et al., Proteins, 8:309-314 (1990). 일반적으로, 박테리아의 세포 내 복제 단위의 복제를 고려한 적절한 박테리아를 선택하는 것이 필요하다. 이 콜라이 세라티아(Serratia) 또는 살모넬라(Salmonella) 종은, 잘 알려진 플라스미드, 예컨대 pBR322, pBR325, pACYC177, 또는 pKN410이 복제단위를 공급하는데 사용될 경우, 숙주 세포로 적절하게 사용될 수 있다. 전형적으로, 숙주 세포는 단백질분해 효소의 최소량을 분비할 것이며, 추가의 프로테아제 억제제는 세포 배양물로 바람직하게 편입될 수 있다.

[0822] ii. 폴리펩티드 생산

[0823] 숙주 세포는 상기 기술된 발현 벡터로 변형되고, 프로모터를 유도하거나, 변형체를 선택하거나, 또는 목적 서열을 암호화하는 유전자를 증폭하는데 적절한 것으로서 변형된 기존 영양 배지 내에서 배양된다.

[0824] 변형은 DNA를 원핵생물 숙주에 도입하여, 이로써 DNA가 염색체의 요소로서, 또는 염색체 구성성분에 의하여 복제가가능하도록 하는 것을 의미한다. 사용된 숙주 세포에 따라서, 변형은 그러한 세포에 적절한 표준 기술을 사용하여 완료된다. 염화칼슘을 채용한 칼슘 처리는 일반적으로 실질적인 세포-벽 장벽을 함유한 박테리아 세포에 사용된다. 변형을 위한 또 다른 방법은 폴리에틸렌 글리콜/DMSO를 채용한다. 사용된 또 다른 기술은 전기천공이다.

[0825] 본 발명의 폴리펩티드를 생성하는데 사용되는 원핵생물 세포는 본 분야에 알려지고 선택된 숙주 세포의 배양에 적절한 배지에서 성장한다. 적절한 배지의 예시는 루리아(Luria) 브로쓰 (LB)에 더하여 필수적인 영양 보충물을

포함한다. 일부 구현예에서, 배지는, 발현 벡터를 함유하는 원핵생물 세포의 성장을 임의로 허용하는, 발현 벡터의 작제를 기반으로 선택된, 선택제를 또한 함유한다. 예를 들어, 암피실린은 암피실린 내성 유전자를 발현하는 세포의 성장을 위한 배지에 첨가된다.

- [0826] 탄소, 질소, 및 무기 포스페이트 공급원을 제외한 임의의 필요한 보충물이 단독으로, 또는 다른 보충물 또는 배지 예컨대 복합 질소 공급원과의 혼합물로서 도입된 적절한 농도로 또한 포함될 수 있다. 임의로, 배양 배지는 글루타민, 시스테인, 시스타민, 티오글리콜레이트, 디티오에리트ρί톨 및 디티오트레이톨로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 환원제를 함유한다.
- [0827] 원핵생물 숙주 세포는 적절한 온도에서 배양된다. 이. 이.콜라이 성장을 위하여, 예를 들면, 바람직한 온도는 약 20° C 내지 약 39° C, 더욱 바람직하게는 약 25° C 내지 약 37° C, 더 더욱 바람직하게는 약 30° C 범위이다. 배지의 pH는, 주로 숙주 유기체에 따라서, 약 5 내지 약 9의 범위의 pH일 수 있다. 콜라이에 대하여, pH는 바람직하게는 약 6.8 내지 약 7.4이고, 더욱 바람직하게는 약 7.0이다.
- [0828] 유도성 프로모터가 본 발명의 발현 벡터로 사용될 경우, 단백질 발현은 프로모터의 활성화에 적절한 조건 하에서 유도된다. 본 발명의 일 구현예에서, PhoA 프로모터는 폴리펩티드의 전사를 조절하게 위하여 사용된다. 따라서, 변형된 숙주 세포는 유도를 위하여 포스페이트-제한 배지에서 배양된다. 바람직하게는, 포스페이트-제한 배지는 C.R.A.P 배지 (예컨대, 참고: Simmons et al., J. Immunol. Methods (2002), 263:133-147). 본 분야에 알려진 바와 같이, 채용된 벡터 작제물에 따라, 다양한 유도제가 사용될 수 있다.
- [0829] 본 발명의 일 구현예에서, 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 예를 들어, 항체) 생산은 발효 공정에 의하여 대량으로 수행된다. 다양한 대규모 공급-배치(공급-배치) 발효 절차는 재조합 단백질의 생산을 위하여 이용가능하다. 대규모 발효는 적어도 1000 리터의 용량, 바람직하게는 약 1,000 내지 100,000 리터의 용량을 갖는다. 이러한 발효기는 산소 및 영양분, 특히 글루코스 (바람직한 탄소/에너지 공급원)를 분배하기 위하여 교반기 임펠러를 사용한다. 소규모 발효는 일반적으로, 용적 용량이 대략 100 리터 미만이고, 약 1 리터 내지 약 100 리터 범위일 수 있는 발효기 내에서의 발효를 지칭한다.
- [0830] 발효 과정에서, 단백질 발현의 유도는 전형적으로, 세포가 초기 고정 상 단계에 있는, 목적 밀도, 예컨대 약 180-220의 OD550의 적절한 조건 하에서 성장한 후 개시된다. 본 분야에 알려지고 상기 기술된 바와 같이, 채용된 벡터 작제물에 따라, 다양한 유도제가 사용될 수 있다. 세포는 유도 전에 보다 짧은 기간 동안 재배할 수 있다. 세포는 일반적으로 약 12-50 시간 동안 유도되나, 보다 길거나 짧은 유도 시간이 사용될 수 있다.
- [0831] 발현된 항원 결합 폴리펩티드 (특히 단백질분해적으로 민감한 것들)의 단백질분해를 최소화하기 위하여, 단백질 분해 효소가 결핍된 특정 숙주 균주가 본 발명을 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 숙주세포 균주는 알려진 박테리아 프로테아제, 예컨대 프로테아제 III, OmpT, DegP, Tsp, 프로테아제 I, 프로테아제 Mi, 프로테아제 V, 프로테아제 VI, 및 이의 조합을 암호화하는 유전자 내에서 유전자 변이(들)을 초래하도록 변형될 수 있다. 일부 이. 콜라이 프로테아제-결핍 균주는 예를 들어, 하기에서 기술되며 이용가능하다: Joly et al. (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:2773-2777; Georgiou et al., 미국 특허 번호 5,264,365; Georgiou et al., 미국 특허 번호 5,508,192; Hara et al., Microbial Drug Resistance, 2:63-72 (1996).
- [0832] 일 구현예에서, 단백질가수분해 효소가 결핍되고, 하나이상의 사페론 단백질을 과발현하는 플라스미드로 변형된 이. 콜라이 균주가 본 발명의 발현계에서 숙주 세포로서 사용된다. 제2 구현예에서, E. 콜리 균주는 외막 ( $\Delta I_{pp}$ )의 지질단백질에 대하여 결핍된다.
- [0833] *iii. 항원 결합 폴리펩티드 정제*
- [0834] 하나의 구현예에서, 본원에서 생산된 항원 결합 폴리펩티드는 추가 검정 및 이용을 위하여 실질적으로 균일한 제제를 수득하기 위해 추가로 정제된다. 본 분야에서의 표준 단백질 정제 방법이 채용될 수 있다. 하기 절차는 적절한 정제 절차에 대한 예시이다: 면역친화성 또는 이온-교환 칼럼 상의 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, DEAE와 같은 양이온-교환 수지 상의 또는 실리카 상의 크로마토그래피, 크로마토포킹싱, SDS-PAGE, 황산암모늄 결정 및 예를 들어, 세파덱스(Sephadex) G-75를 사용한 겔 여과.
- [0835] 일 구현예에서, 고체 상에 고정화된 단백질 A는 본 발명의 항원 결합 폴리펩티드의 면역친화성 정제를 위하여 사용된다. 단백질 A는 항원 결합 폴리펩티드의 Fc 영역으로 고친화성으로 결합하는 스태필로코커스 아우레우스 (Staphylococcus aureus)로부터 유래된 41 kD 세포벽 단백질이다. Lindmark et al. (1983) J. Immunol. Meth. 62:1-13. 단백질 A가 고정화되는 고체 상은, 바람직하게는 유리 또는 실리카 표면을 포함하는 칼럼이고, 더욱 바람직하게는 조절된 공극 유리 칼럼 또는 규산 칼럼이다. 일부 적용에서, 칼럼을 오염물의 비특이적 부착을 예



방하기 위한 시도로서 글리세롤과 같은 시약으로 코팅하였다.

[0836] 정제의 제1 단계로서, 상기 기술된 세포 배양물로부터 유래된 제조물을 단백질 A 고정화된 고체 상에 적용하여 단백질 A로의 관심 항원 결합 폴리펩티드의 특이적 결합이 가능하도록 하였다. 이러한 고체 상을 이후 세정하여 고체 상과 비-특이적으로 결합된 오염물을 제거하였다. 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 예를 들어, 항체)는 고 상으로부터 용출에 의해 회수된다.

[0837] *b. 진핵 숙주 세포를 이용한 항원 결합 폴리펩티드 생성*

[0838] 벡터 성분은 일반적으로, 비제한적으로, 하기 중 하나 이상의 것을 포함한다: 신호 서열, 복제 기원, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터 및 전사 종결 서열.

[0839] *i. 신호 서열 성분*

[0840] 진핵 숙주 세포에서 이용을 위한 벡터는 또한 관심 성숙한 단백질 또는 폴리펩티드의 N-말단에서 특이적 절단 부위를 갖는 신호 서열 또는 다른 폴리펩티드를 함유할 수 있다. 선택된 이종 신호 서열은 바람직하게는 숙주 세포에 의해 인식되고 처리되는 (즉, 신호 펩티다제에 의해 절단되는) 것이다. 포유동물 세포 발현에서, 포유동물 신호 서열 뿐만 아니라 바이러스 분비성 리더(viral secretory leaders), 예를 들면, 단순 헤르페스 gD 신호가 이용가능하다. 상기 전구체 영역에 대한 DNA는 요망된 항원 결합 폴리펩티드(들) (예를 들면, 항체)를 암호화하는 DNA에 대한 관독 프레임에서 결찰된다.

[0841] *ii. 복제 기원*

[0842] 일반적으로, 복제 성분의 기원은 포유동물 발현 벡터에 불필요하다. 예를 들어, SV40 기원은 전형적으로 사용될 수 있지만, 초기 프로모터를 함유하기 때문일 뿐이다.

[0843] *iii. 선택 유전자 성분*

[0844] 발현 및 클로닝 벡터는 선택 유전자, 또한 일명 선택가능한 마커를 함유할 수 있다. 전형적인 선택 유전자는 하기인 단백질을 암호화한다: (a) 항생제 또는 기타 독소, 예컨대, 암피실린, 네오마이신, 메토폭세이트, 또는 테트라사이클린에 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성 결핍을 보완하거나 (관련될 경우), 또는 (c) 복합 배지로부터 이용가능하지 않은 중요 영양분을 공급하는.

[0845] 선택 반응식의 하나의 예는 숙주 세포의 성장을 억제하기 위해 약물을 이용한다. 이종성 유전자로 성공적으로 변형된 상기 세포는 약물 내성을 부여한 단백질을 생산하고 따라서 선택 레지넨을 견뎌낸다. 상기 우세한 선택의 예는 약물 네오마이신, 마이코페놀산 및 하이그로마이신을 이용한다.

[0846] 포유동물 세포에 대한 적합한 선택가능한 마커의 또 다른 예는 항체 핵산, 예컨대 DHFR, 티미딘 키나제, 메탈로티오네인-1 및 -II, 바람직하게는 영양류 메탈로티오네인 유전자, 아데노신 데아미나제, 오르니틴 탈탄산효소, 등을 취할 능력이 있는 세포의 식별을 가능하게 하는 것들이다.

[0847] 예를 들어, DHFR 선택 유전자로 전환된 세포는 DHFR의 경쟁적 길항제인 메토폭세이트 (Mtx)를 함유하는 배양 배지에서 형질전환체 전부를 배양함에 의해 먼저 식별된다. 야생형 DHFR이 이용되는 적절한 숙주 세포는 DHFR 활성이 결핍된 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포주 (예를 들면, ATCC CRL-9096)이다.

[0848] 대안적으로, 항체, 야생형 DHFR 단백질, 및 또 다른 선택가능한 마커 예컨대 아미노글리코시드 3'-인산전달효소 (APH)를 암호화하는 DNA 서열로 전환된 또는 함께-전환된 숙주세포 (특히 내인성 DHFR을 함유하는 야생형 숙주)가 선택가능한 마커 예컨대 아미노글리코시드 항생제, 예를 들면, 카나마이신, 네오마이신, 또는 G418에 대한 선택제를 함유하는 배지에서 세포 성장에 의해 선택될 수 있다. 참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 4,965,199.

[0849] *iv. 프로모터 성분*

[0850] 발현 및 클로닝 벡터는 보통 숙주 유기체에 의해 기술적으로 인식되고, 목적 Fc-함유 폴리펩티드(들) (예컨대, 항체) 핵산에 작동가능하게 연결된 프로모터를 함유한다. 프로모터 서열은 진핵생물에 대하여 공지되었다. 사실상 모든 진핵생물 유전자는 전사가 개시되는 부위로부터 대략 25 내지 30 염기 업스트림에 위치한 AT-풍부 영역을 갖는다. 많은 유전자의 전사의 시작으로부터 70 내지 80 염기 업스트림에서 발견되는 또 다른 서열은 N이 임의의 뉴클레오티드일 수 있는 CNCAAT 영역이다. 대부분의 진핵생물 유전자의 3' 말단에는 암호화 서열의 3' 말단에 폴리 A 꼬리의 부가를 위한 신호일 수 있는 AATAAA 서열이 있다. 모든 이들 서열은 진핵생물 발현 벡터에

적합하게 삽입된다.

[0851] Fc-함유 폴리펩티드(들) (예컨대, 예를 들어, 항체)의 생산을 위하여, 포유동물 숙주세포 내 벡터로부터의 전사는, 그러한 프로모터가 숙주 세포 시스템과 양립할 수 있다면, 예를 들면, 바이러스 예컨대, 예를 들어 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스 (예컨대 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 레트로바이러스, 간염-B 바이러스, 및 유인원 바이러스 40 (SV40)의 계놈으로부터 수득된 프로모터에 의해, 이중성 포유동물 프로모터, 예를 들면, 액틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터로부터, 또는 열-충격 프로모터로부터 제어된다.

[0852] SV40 바이러스의 초기 및 후기 프로모터는 SV40 바이러스 복제 기점을 또한 함유하는 SV40 제한 단편으로서 편리하게 수득된다. 인간 사이토메갈로바이러스의 전 초기 프로모터는 Hind 111 E 제한 단편으로서 편리하게 수득된다. 벡터로서의 소 파필로마 바이러스를 사용한 포유동물 숙주 내 DNA를 발현하기 위한 시스템이 하기에 개시된다: 미국 특허 번호 4,419,446. 이러한 시스템의 변형이 하기에 기술된다: 미국 특허 번호 4,601,978. 또한 참고: Reyes et al., Nature 297:598-601 (1982) (단순 포진 바이러스 유래의 티미딘 키나아제 프로모터의 제어 하에서의 마우스 세포 내 인간  $\beta$ -인터페론 cDNA의 발현 상에서의). 대안적으로, 루 육종 바이러스 긴 말단 반복부가 프로모터로서 사용될 수 있다.

[0853] v. 인헨서 요소 성분

[0854] 고등 진핵생물에 의한 항원 결합 폴리펩티드(들) (예컨대, 예를 들어, 항체)를 암호화하는 DNA의 전사는 벡터 속에 인헨서 서열의 삽입에 의해 증가될 수 있다. 많은 인헨서 서열이 현재 포유동물 유전자 (예컨대, 글로빈, 엘라스타제, 알부민, a-태아단백, 및 인슐린 유전자)로부터 공지되어 있다. 또한, 진핵생물 세포 바이러스로부터 인헨서를 사용할 수 있다. 예는 복제 기원 (bp 100-270)의 후기 쪽 상의 SV40 인헨서, 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인헨서, 복제 기원의 후기 쪽 상의 폴리오마 인헨서, 및 아데노바이러스 인헨서를 포함한다. 또한 진핵생물 프로모터의 활성화를 증진시키는 요소에 대한 기술에 대하여 문헌 [Yaniv, Nature 297:17-18 (1982)]을 참조한다. 인헨서는, 증진이 달성된다면, 항체 폴리펩티드-암호화 서열에 대하여 위치 5' 또는 3'에서 벡터로 스플라이싱될 수 있지만, 그러나 일반적으로 프로모터로부터 부위 5'에 위치할 수 있다.

[0855] vi. 전사 종결 성분

[0856] 전사 종결 성분 진핵생물 숙주 세포에 사용되는 발현 벡터는 전형적으로 또한 전사의 종결 및 mRNA의 안정화에 필요한 서열을 함유할 것이다. 이러한 서열은 진핵 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 5'의, 그리고 경우에 따라 3'의 미번역된 영역으로부터 통상적으로 이용가능하다. 이들 영역은 항체를 암호화하는 mRNA의 미번역된 부분에 폴리아데닐화된 단편으로 전사된 뉴클레오티드 절편을 함유한다. 일 유용한 전사 종결 성분은 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 영역이다. 하기를 참고한다: W094/1 1026 및 이에 개시된 발현 벡터.

[0857] vii. 숙주 세포의 선택 및 변형

[0858] 본원에서 벡터내 DNA 클로닝 또는 발현을 위한 적합한 숙주 세포는, 척추동물 숙주 세포를 포함한, 본원에 기술된 고등 진핵생물 세포를 포함한다. 배양물 (조직 배양물) 내 척추동물 세포의 증식은 일상적인 절차가 되었다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 하기이다: SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651)에 의해 변형된 원숭이 신장 CV1 세포주; 인간 배아 신장 세포주 (예를 들면, 293개 세포 또는 현탁 배양물 내 성장을 위하여 서브클로닝된 293개 세포, Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); 베이비 햄스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10); 차이니즈 햄스터 난소 세포 /-DHFR (CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 마우스 세르톨리 세포 (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); 원숭이 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포 (VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 머팔로 랫트 간 세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포 (Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포 (Mather et al., Annals N. Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간세포암 세포주 (Hep G2).

[0859] 숙주 세포는 목적 항원 결합 폴리펩티드(들) (예컨대, 예를 들어, 항체) 생산을 위한 상기 기술된 발현 또는 클로닝 벡터로 변형되고, 프로모터를 유도하거나, 변형체를 선택하거나, 또는 원하는 서열을 암호화하는 유전자를 증폭하는데 적절한 것으로서 변형된 기존 영양 배지 내에서 배양된다.

[0860] viii. 숙주 세포 배양

[0861] 본 발명의 목적 항원 결합 폴리펩티드(들) (예컨대, 예를 들어, 항체)를 생산하기 위해 사용된 숙주세포는 다양

한 배지에서 배양될 수 있다. 상업적으로 이용가능한 배지 예컨대 Ham's F10 (시그마), 최소 필수 배지 ((MEM), (시그마), RPMI-1640 (시그마), 및 둘베코 변형된 이글 배지 ((DMEM), 시그마)가 숙주세포를 배양하는데 적합하다. 또한, 임의의 배지가 하기에 기술되며: Ham et al., Meth. Enz. 58:44 (1979), Barnes et al., Anal. Biochem. 102:255 (1980), 미국 특허 번호 4,767,704; 4,657,866; 4,927,762; 4,560,655; 또는 5,122,469; WO 90/03430; WO 87/00195; 또는 미국 특허 Re. 30,985는 숙주 세포를 위한 배양 배지로서 사용될 수 있다. 이러한 배지 중 임의의 것은 필요하다면 호르몬 및/또는 다른 성장 인자 (예컨대 인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염 (예컨대 나트륨, 클로라이드, 칼슘, 마그네슘 및 포스페이트), 완충제 (예컨대 HEPES), 뉴클레오타이드 (예컨대 아데노신 및 티미딘), 항체 (예컨대 GENTAMYCIN<sup>TM</sup> 약물), 미량 원소 (마이크로몰 범위의 최종 농도로 통상적으로 존재하는 무기 화합물로서 정의됨), 및 글루코스 또는 상응하는 에너지 공급원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필수적인 보충물을 또한 당해기술의 숙련가에게 공지된 적절한 농도로 포함할 수 있다. 배양 조건, 예컨대 온도, pH 등은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 조건이며, 숙련가에게 분명할 것이다.

[0862] ix. 항원 결합 폴리펩티드의 정제

[0863] 제조합 기술을 이용하는 경우, 항원 결합 폴리펩티드는 세포내로 생산되거나, 배지 내로 직접 분비될 수 있다. 항원 결합 폴리펩티드가 세포내로 생산되는 경우, 제1 단계로 숙주 세포 또는 용해된 단편인 미립자 잔해가, 예를 들면 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거된다. 항원 결합 폴리펩티드가 배지 내로 분비되는 경우, 그와 같은 발현계의 상청액은 일반적으로 먼저 상업적으로 이용가능한 단백질 농축 필터, 예를 들면 Amicon 또는 Millipore Pellicon 한외여과 단위를 이용해서 농축된다. 프로테아제 억제제, 예컨대 PMSF가 단백질분해를 억제하기 위해 임의의 전술된 단계에 포함될 수 있고, 항생제가 우발적인 오염물질의 성장을 예방하기 위해 포함될 수 있다.

[0864] 세포로부터 제조된 항원 결합 폴리펩티드 조성물은, 예를 들면 하이드록실인회석 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 및 친화성 크로마토그래피를 이용해서 정제될 수 있고, 친화성 크로마토그래피가 바람직한 정제 기술이다. 친화성 리간드로서 단백질 A의 적합성은 항체에 존재하는 임의의 면역글로불린 Fc 도메인의 중 및 이소형에 의존적이다. 단백질 A는 인간  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ , 또는  $\gamma 4$  중쇄에 기반하는 항체를 정제하기 위해 사용될 수 있다 (Lindmark et al., J. Immunol. Meth. 62: 1-13 (1983)). 단백질 G는 모든 마우스 이소형 및 인간  $\gamma 3$ 에 대하여 권장된다(Guss et al., EMBO J. 5:15671575 (1986)). 친화성 리간드가 부착되는 매트릭스는 매우 종종 아가로스이지만, 다른 매트릭스가 이용가능하다. 기계적으로 무변성인 매트릭스, 예컨대 조절된 기공 유리 또는 폴리(스티렌디비닐)벤젠은 아가로스보다 달성될 수 있는 것보다 더 빠른 유속 및 더 짧은 기공 시간을 허용한다. 항체가 CH3 도메인을 포함한 경우, Bakerbond ABX<sup>TM</sup> 수지 (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)가 정제에 유용하다. 단백질 정제를 위한 다른 기술, 예컨대 이온교환 칼럼 상 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 상 크로마토그래피, 헤파린 상 크로마토그래피 음이온 또는 양이온 교환수지(예컨대 폴리아스파르트산 칼럼) 상 SEPHAROSE<sup>TM</sup> 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 및 암모늄 설페이트 침전도 회수될 항체에 따라 이용가능하다.

[0865] 임의의 예비 정제 단계(들)에 이어, 관심 항체 및 오염물질을 포함하는 혼합물은 바람직하게는 낮은 염 농도(예를 들면, 약 0-0.25M 염)에서 수행되는, 약 2.5-4.5 pH에서 용출 완충제를 이용하여 저 pH의 소수성 상호작용 크로마토그래피로 처리될 수 있다. 항원 결합 폴리펩티드의 생산은 대안적으로 또는 추가로 (임의의 전술한 특정 방법)에 폴리펩티드의 혼합물을 포함하는 용액의 투석을 포함할 수 있다.

[0866] x. 배칼로바이러스를 이용한 항원 결합 폴리펩티드 생산

[0867] 제조합 배칼로바이러스는, 예를 들어, (GIBCO-BRL로부터 상업적으로 입수가 가능한) 리포팩틴을 이용하여, 곤충 세포 예컨대 스포도프테라 프루지페르다 세포 (예를 들면, Sf9 세포; ATCC CRL 1711) 또는 드로소필라 멜라노가스테르 S2 세포 속에 항원 결합 폴리펩티드 및 BaculoGold<sup>TM</sup> 바이러스 DNA (Pharmingen)를 암호화하는 플라스미드의 공-형질감염에 의해 생성될 수 있다. 특정한 예에서, 항원 결합 폴리펩티드 서열은 배칼로바이러스 발현 벡터 내에 함유된 에피토프 태그의 융합된 업스트림이다. 상기 에피토프 태그는 폴리-His 태그를 포함한다. 상업적으로 입수가 가능한 플라스미드 예컨대 pVL1393 (Novagen) 또는 pAcGP67B (Pharmingen)로부터 유래된 플라스미드를 포함하는, 다양한 플라스미드가 이용될 수 있다. 간단히, 항원 결합 폴리펩티드를 암호화한 서열은 5' 및 3' 영역에 상보적인 프라이머를 가진 PCR에 의해 증폭될 수 있다. 5' 프라이머는 측정하는 (선택된) 제한 효소 부위를 편입시킬 수 있다. 생성물은 그 다음 선택된 제한 효소로 소화될 수 있고 발현 벡터 속에 서브클로닝될

수 있다.

- [0868] 발현 벡터로 형질감염후, 숙주 세포 (예를 들면, Sf9 세포)는 4-5 일 동안 28℃에서 항온처리되고 방출된 바이러스는 수확되고 추가 증폭에 사용된다. 바이러스성 감염 및 단백질 발현은, 예를 들어, 하기에 의해 기재된 바와 같이 수행될 수 있다: O'Reilley et al. (Baculovirus expression vectors: A Laboratory Manual. Oxford: Oxford University Press (1994)).
- [0869] 발현된 폴리-His 태그된 항원 결합 폴리펩티드는 그 다음, 예를 들어, 아래와 같이 Ni<sup>2+</sup>-킬레이트 친화성 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 추출물은 하기에 의해 기재된 바와 같이 재조합 바이러스-감염된 Sf9 세포로부터 제조될 수 있다: Rupert et al. (Nature 362:175-179 (1993)). 간단히, Sf9 세포는 세정되고, 초음파처리 완충제 (25 mL HEPES pH 7.9; 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>; 0.1 mM EDTA; 10% 글리세롤; 0.1 % NP-40; 0.4 M KCl)에서 재현탁되고, 20 초 동안 빙상에서 2회 초음파처리된다. 초음파처리물은 원심분리에 의해 제거되고, 상청액은 부하 완충제 (50 mM 포스페이트; 300 mM NaCl; 10% 글리세롤 pH 7.8)에서 50-배 희석되고 0.45 μm 필터를 통해 여과된다. (Qiagen으로부터 상업적으로 입수가 가능한) Ni<sup>2+</sup>-NTA 아가로스 칼럼은 5 mL의 총 용적으로 제조되고, 25 mL의 물로 세정되고, 25 mL의 부하 완충제로 평형화된다. 여과된 세포 추출물은 칼럼 상에 0.5 mL / 분으로 부하된다. 칼럼은 부하 완충제로 기준치 A280에 세정되고, 이 시점에서 분획 수집이 시작된다. 다음으로, 칼럼은, 비특이적으로 결합된 단백질을 용출시키는, 2차 세정 완충제 (50 mM 포스페이트; 300 mM NaI; 10% 글리세롤 pH 6.0)으로 세정된다. 다시 A280 기준치 도달 이후, 칼럼은 2차 세정 완충제에서 0 내지 500 mM 이미다졸 구배로 발색된다. 1 mL 분획은 수집되고 SDS-PAGE 및 알칼리성 포스파타제 (Qiagen)에 콘주게이트된 Ni<sup>2+</sup>-NTA로의 웨스턴 블랏 또는 은 염색에 의해 분석된다. 용출된 His10-태그된 항원 결합 폴리펩티드를 함유하는 분획은 풀링되고 부하 완충제에 대하여 투석된다.
- [0870] 대안적으로, 항원 결합 폴리펩티드의 정제는, 예를 들면, 단백질 A 또는 단백질 G 칼럼 크로마토그래피를 포함한, 공지된 크로마토그래피 기술을 이용하여 수행될 수 있다. 하나의 구현예에서, 관심 항원 결합 폴리펩티드는 무질서유발제 또는 중성 세제를 함유하는 용액 속에 용출에 의해 칼럼의 고상으로부터 회수될 수 있다. 예시적 무질서유발제 및 중성 세제는, 비제한적으로, 구아니딘-HCl, 우레아, 리튬 퍼클로레이트, 아르기닌, 히스티딘, SDS (나트륨 도데실 설페이트), Tween, 트리톤, 및 NP-40을 포함하고, 이들 모두는 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0871] 표적 분자 & 이용 방법
- [0872] 본 개시내용의 항원 결합 폴리펩티드 또는 항원 결합 복합체는 신호 형질도입 경로를 활성화하기 위해 표적과 상호작용하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 표적은 신호 형질도입 경로를 활성화, 개시, 조절 및/또는 규제하는 임의의 표적일 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이 항원 결합 폴리펩티드 또는 항원 결합 복합체에 의해 표적화될 수 있는 분자의 예는, 비제한적으로, 세포 표면 수용체를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포 표면 수용체는, 리간드와 배합에 의해, 올리고머화하는, 예를 들면 이량체화 (동종이량체화 또는 이종이량체화) 하고 이로써 신호를 세포 속에 형질도입시키는 수용체일 수 있다.
- [0873] 특정 구현예에서, 표적은, 예를 들면, 그의 리간드와 상호작용시, 신호 형질도입 경로를 활성화하기 위해 올리고머화하는 임의의 표적일 수 있다. 특정 구현예에서, 표적은 다량체성 수용체일 수 있다. 용어 “다량체성 수용체” 는, 본원에서 사용된 바와 같이, 신호전달 활성을 위하여, 예를 들면, 동일한 유형의 및/또는 동일한 패밀리로부터, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상 또는 6 이상 수용체의 올리고머화를 요구하는 수용체를 지칭한다. 참고: 예를 들면, Heidin (1995) Cell 80:213-223.
- [0874] 특정 구현예에서, 표적 수용체는 “이량체성” 일 수 있고 활성을 위하여 2개 수용체의 올리고머화를 요구한다. 이량체성 수용체의 비-제한 예는 신경영양 수용체, 신경 성장 인자, 성장 인자, 세린/트레오닌 키나제 수용체 및 수용체 티로신 키나제 (RTKs)를 포함한다. 참고: 예를 들면, Li and Hristova (2010) Cell Adhesion and Migration 4(2):249-254.
- [0875] 특정 구현예에서, 표적 수용체는 “삼량체성” 일 수 있고 활성을 위하여 3개 수용체의 올리고머화를 요구한다. 삼량체성 수용체의 비-제한 예는 종양 괴사 인자 수용체 (TNFRs)를 포함한다. 참고: 예를 들면, Brazil (2006) Nature Reviews Drug Discovery 5:20.
- [0876] 특정 구현예에서, 표적은, 본 개시 내용의 항원 결합 폴리펩티드 또는 항원 결합 복합체와 상호작용할 경우, 상기 정의된 바와 같은 “효능작용”을 유발하는 임의의 표적일 수 있으며, 여기서 상기 효능작용은 다량체성 친계 항체 상에서 증진된다.



- [0877] 세포 표면 수용체는, 예를 들어, 수용체 패밀리에 예컨대 조혈 인자 수용체 패밀리에, 사이토카인 수용체 패밀리에, 티로신 키나제 수용체 패밀리에, 세린/트레오닌 키나제 수용체 패밀리에, TNF 수용체 패밀리에, G 단백질-커플링된 수용체 패밀리에, GPI-고정된 수용체 패밀리에, 티로신 포스파타제 수용체 패밀리에, 접착 인자 패밀리에, 및 호르몬 수용체 패밀리에 속하는 수용체를 포함한다. 이러한 수용체 패밀리에 속하는 수용체 및 이들의 특성에 관한 다양한 참조문헌이 이용가능하며, 예를 들어, 하기를 포함한다: Cooke B A., King R J B., van der Molen H J. ed. New Comprehensive Biochemistry Vol. 18B "Hormones and their Actions Part II" pp. 1-46 (1988) Elsevier Science Publishers BV., New York, USA; Patthy L. (1990) Cell, 61: 13-14; Ullrich A., et al. (1990) Cell, 61: 203-212; Massagui J. (1992) Cell, 69: 1067-1070; Miyajima A., et al. (1992) Annu. Rev. Immunol., 10: 295-331; Taga T. and Kishimoto T. (1992) FASEB J., 7: 3387-3396; Fantl W I., et al. (1993) Annu. Rev. Biochem., 62: 453-481; Smith C A., et al. (1994) Cell, 76: 959-962; Flower D R. (1999) Biochim. Biophys. Acta, 1422: 207-234; 및 M. Miyasaka ed., Cell Technology, supplementary volume, Handbook series, "Handbook for Adhesion Factors" (1994) (Shujunsha, Tokyo, Japan).
- [0878] 특정 구현예에서, 세포 표면 수용체는, 예를 들어, 호르몬 수용체 및 사이토카인 수용체를 포함한다. 예시적 호르몬 수용체는, 예를 들어, 에스트로겐 수용체를 포함한다. 예시적 사이토카인 수용체는, 예를 들어, 조혈 인자 수용체, 림포카인 수용체, 성장 인자 수용체, 분화 대조군 인자 수용체 및 기타 등등을 포함한다. 사이토카인 수용체의 예는 하기이다: 에리트로포이에틴 (EPO) 수용체, 트롬보포이에틴 (TPO) 수용체, 과립구 집락 자극 인자 (G-CSF) 수용체, 대식세포 집락 자극 인자 (M-CSF) 수용체, 과립 대식세포 집락 자극 인자 (GM-CSF) 수용체, 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체, 인터류킨-1 (IL-1) 수용체, 인터류킨-2 (IL-2) 수용체, 인터류킨-3 (IL-3) 수용체, 인터류킨-4 (IL-4) 수용체, 인터류킨-5 (IL-5) 수용체, 인터류킨-6 (IL-6) 수용체, 인터류킨-7 (IL-7) 수용체, 인터류킨-9 (IL-9) 수용체, 인터류킨-10 (IL-10) 수용체, 인터류킨-11 (IL-11) 수용체, 인터류킨-12 (IL-12) 수용체, 인터류킨-13 (IL-13) 수용체, 인터류킨-15 (IL-15) 수용체, 인터페론-알파 (IFN-알파) 수용체, 인터페론-베타 (IFN-베타) 수용체, 인터페론-감마 (IFN-감마) 수용체, 성장 호르몬 (GH) 수용체, 인슐린 수용체, 혈액 줄기 세포 증식 인자 (SCF) 수용체, 혈관 표피 성장 인자 (VEGF) 수용체, 표피 세포 성장 인자 (EGF) 수용체, 신경 성장 인자 (NGF) 수용체, 섬유아세포 성장 인자 (FGF) 수용체, 혈소판-유래된 성장 인자 (PDGF) 수용체, 변형 성장 인자-베타 (TGF-베타) 수용체, 백혈구 이동 억제 인자 (LIF) 수용체, 섬유 신경영양 인자 (CNTF) 수용체, 온코스타틴 M (OSM) 수용체, 및 노치 패밀리에 수용체. 사이토카인 수용체의 추가 비-제한 예는 하기에 개시된다: Wang et al. (2009) Ann. Rev. Immunol. 27:29-60.
- [0879] 특정 구현예에서, 표적은 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 패밀리의 구성원을 포함할 수 있다. TNFR의 비-제한 예는 하기를 포함한다: TNFR1, TNFR2, 림프독소  $\beta$  수용체, OX40, CD40, Fas, 유인 수용체 3, CD27, CD70, CD226, CD137, ICOS, 2B4, CD30, 4-1BB, 사망 수용체 3 (DR3), 사망 수용체 4 (DR4), 사망 수용체 5 (DR5), 사망 수용체 6 (DR6), 유인 수용체 1, 유인 수용체 2, NF-카파 B의 수용체 활성화제 (RANK), 오스테오프로테그린 (OPG), TWEAK 수용체, TACI, BAFF 수용체 (BAFF-R), HVEM (헤르페스 바이러스 유입 매개체, 신경 성장 인자 수용체, B 세포 성숙 항원 (BCMA), 글루코코르티코이드-유도된 TNF 수용체 (GITR), 독성 및 JNK 유발제 (TAJ), RELT, TNFRSF22, TNFRSF23, 엑토다이스플라신 A2 동형체 수용체 및 엑토다이스플라신 1, 제한성(anhydrotic) 수용체. TNFRs의 추가 비-제한 예는 Naismith and Sprang (1998) Trends in Biochemical Sciences 23(2):74-79에 개시된다.
- [0880] 특정 구현예에서, 표적은 저밀도 지질단백질 수용체 (LDLR) 패밀리의 구성원을 포함할 수 있다. LDLRs의 비-제한 예는 LDLR, 저밀도 지질단백질 수용체-관련된 단백질 (LRP)1, LRP10, LRP1B, LRP2, LRP4, LRP5, LRP5L, LRP6, LRP8, 니도젠 (NID)-1, NID2, 소틸린(Sortilin)-관련된 수용체, L (SORL1) 및 초저밀도-지질단백질 수용체 (VLDLR)를 포함한다.
- [0881] 특정 구현예에서, 표적은 수용체 티로신 키나제 (RTK) 패밀리의 구성원을 포함할 수 있다. RTKs의 비-제한 예는 백혈구 수용체 티로신 키나제 (LTK), 수용체 티로신 키나제-유사 회귀 수용체 (RORs), 에프린 수용체 (Ephs), Trk 수용체, 인슐린 수용체 (IR) 및 Tie2를 포함한다. 사이토카인 수용체의 추가 비-제한 예는 하기에 개시된다: Alexander et al. (2013) The Concise Guide to Pharmacology 2013/14: Enzymes. Br. J. Pharmacol. 170: 1797-1867; Li and Hristova (2010); 및 Lemmon and Schlessinger (2010) Cell 141(7):1117-1134.
- [0882] 다른 구현예에서, 세포 표면 수용체는 성장 호르몬 수용체, 인슐린 수용체, 랩틴 수용체, Flt-3 리간드 수용체, 또는 인슐린-유사 성장 인자 (IGF)-I 수용체일 수 있다. 예시적 수용체는, 예를 들어, 하기를 포함한다: hEPOR (Simon, S. et al. (1990) Blood 76, 31-3); mEPOR (D'Andrea, AD. et al. (1989) Cell 57, 277-285); hG-

CSFR (Fukunaga, R. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87, 8702-8706); mG-CSFR (Fukunaga, R. et al. (1990) Cell 61, 341-350); hTPOR (Vigon, I. et al. (1992) 89, 5640-5644); mTPOR (Skoda, RC. et al. (1993) 12, 2645-2653); hInsR (Ullrich, A. et al. (1985) Nature 313, 756-761); hFlt-3 (Small, D. et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91, 459-463); hPDGFR (Gronwald, R GK. et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85, 3435-3439); hIFNa/b R (Uze, G. et al. (1990) Cell 60, 225-234; 및 Novick, D. et al. (1994) Cell 77, 391-400).

[0883] 특정 구현예에서, 표적은 신경 성장 인자 수용체 패밀리에 및/또는 뉴로트로핀 수용체 패밀리의 구성원을 포함할 수 있다. 신경 성장 인자 수용체 및 뉴로트로핀 수용체의 비-제한 예는 p75 (또한 일명 저친화도 신경 성장 인자 수용체 (LNGFR)), TrkA, TrkB 및 TrkC를 포함한다. 신경 성장 인자 수용체 및 뉴로트로핀 수용체의 추가 비제한적 예시는 하기에 개시되어 있다: Lotz et al. (1996) J. of Leukocyte Biology 60(1):1-7.

[0884] 특정 구현예에서, 표적은 성장 인자 수용체 패밀리의 구성원을 포함할 수 있다. 예를 들어, 그리고 비제한적으로, 성장 인자 수용체는 JAK/STAT, MAP 키나제 및 PI3 키나제 경로를 통하여 신호전달하는 수용체일 수 있다. 성장 인자 수용체의 비-제한 예는 섬유아세포 성장 인자 수용체 (FGFRs), ErbB 패밀리의 수용체 (예를 들면, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)), 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 및 혈소판-유래된 성장 인자 수용체 (PDGFRs)를 포함한다.

[0885] 특정 구현예에서, 표적은 세포 신호를 유도하기 위해 이중이량체 또는 이중삼량체를 형성하는 수용체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 그리고 비제한적으로, 표적은 세린/트레오닌 키나제 수용체 패밀리의 구성원일 수 있다. 세린/트레오닌 키나제 수용체의 비-제한 예는 하기를 포함한다: 액티빈 A 수용체 유형 II-유사 I (ALK1), 액티빈 A 수용체, 유형 I (ALK2), 골 형태형성 단백질 수용체, 유형 IA (BMPR1A), 액티빈 A 수용체, 유형 IB (ALK4), 액티빈 A 수용체, 유형 IC (ALK7), 변형 성장 인자, 베타 수용체 1 (TGFBR1), 골 형태형성 단백질 수용체, 유형 IB (BMPR1B), 변형 성장 인자, 베타 수용체 II (TGFBR2), 골 형태형성 단백질 수용체, 유형 II (BMPR2), 항-물리관 호르몬 수용체, 유형 II (MIS2), 액티빈 A 수용체, 유형 IIA (ActR2), 액티빈 A 수용체, 유형 IIB (ActR2B) 및 변형 성장 인자, 베타 수용체 III (TGFBR3).

[0886] 특정 구현예에서, 잠재적 표적은 하기를 배제한다: 5T4; ADAM-10; ADAM-12; ADAM 17; AFP; AXL; ANGPT2 탄저병 항원 ; BSG; CAIX; CAXII; CA 72-4; 암종 관련된 항원 CTA16.88; CCL11 ; CCL2; CCR4; CCR5; CCR6; CD2; CD3E; CD4; CD5; CD6; CD15; CD18; CD19; CD20; CD22; CD24; CD25; CD29; CD30; CD32B; CD33; CD37; CD38; CD40; CD40LG; CD44; CD47; CD52; CD56; CD66E; CD72; CD74; CD79a; CD79b; CD80; CD86; CD98; CD137; CD147; CD138; CD168; CD200; CD248; CD254; CD257; CDH3; CEA; CEACAM5; CEACAM6; CEACAM8; Claudin4; CS-1 ; CSF2RA; CSPG-4; CTLA4; Cripto; DLL4; ED-B; EFNA2; EGFR; 엔도텔린 B 수용체; ENPP3; EPCAM ; ERBB2; ERBB3; FAP 알파 ; Fc 감마 RI; FCER2; FGFR3; 피브린 II 베타쇄 ; FLT1 ; FOLH1 ; FOLR1; FRP-1 ; GD3 강글리오사이드; GDF2; GLP1R; 글리피칸-3 ; GPNM B; HBV (B형 간염 바이러스) ; HCMV (인간 사이토메갈로바이러스) ; 열충격 단백질 90 동족체 [칸디다 알비칸스] ; 단순 포진 바이러스 gD 당단백질 ; HGF; HIV-1 ; HIV-1 IIIB gp120 V3 루프; HLA-DRB (HLA-DR 베타) ; 인간 호흡기 세포융합 바이러스, 당단백질 F; ICAM 1 ; IFNA1 ; IFNA1 ; IFNB1 이중특이적; IgE Fc; IGF1R; IGHE 연결 영역; IL12B; IL13; IL15 ; IL17A; IL1A; IL1B; IL2RA; IL4; IL5; IL5RA; IL6; IL6R; IL9; 인터류킨-2 수용체 베타 하부단위; ITGA2; ITGA2B ITGB3; ITGA4 ITGB7; ITGA5; ITGAL; ITGAV\_ITGB3; ITGB2; KDR; L1CAM ; 루이스(Lewis)-y; 지질 A, 리포폴리아카라이드(lipopolysaccharide) LPS의 도메인; LTA; MET; MM P14; MMp15; MST1R; MSTN; MUC1 ; MUC4; MUC16; MUC5AC; NCA-90 과립구 세포 항원 ; 넥틴(Nectin) 4; NGF; NRP; NY-ESO-1 ; OX40L; PLAC-1 ; PLGF; PDGFRA; PD1 ; PDL1 ; PSCA; 포스포타타르산; PTK-7; 슈도모나스 애틀라지나 혈청형 IATS 오일 ; RSV (인간 호흡기 세포융합 바이러스, 당단백질 F) ; ROR1 ; RTN4; SELL; SELP; STEAP1 ; 시가-유사 독소 II B 하부단위 [에스케리치아 콜리] ; SLAMF7; SLC44A4; SOST; 스타필로코쿠스 에피더미디스 리포테이코산 ; T 세포 수용체 알파\_베타 ; TF; TGFB1 ; TGFB2; TMEFF2; TNC; TNF; TNFRSF10A; TNFRSF10B; TNFRSF12A; TNFSF13; TNFSF14; TNFSF2; TNFSF7; TRAILR2; TROP2; TYRP1 ; VAP-1 ; 및 비멘틴(Vimentin).

[0887] 예시적 구현예에서, 세포 표면 수용체는 OX40이다.

[0888] 또 다른 예시적 구현예에서, 세포 표면 수용체는 DR5이다.

[0889] 또 다른 예시적 구현예에서, 세포 표면 수용체는 Tie2이다.

[0890] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 또는 항원 결합 복합체는 대상체에게 본원에 기술된 복

합체 또는 항원 결합 폴리펩티드 투여를 포함하는 대상체내 세포 표면 수용체 효능화에 사용될 수 있다.

- [0891] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 또는 항원 결합 복합체는, 예를 들어, 전-암성, 비-전이성, 전이성, 및 암성 종양 (예를 들면, 초기 단계 암)을 포함한, 종양, 암, 알리지성 또는 염증성 장애, 자가면역 질환, 호르몬 장애를 포함하는, 수용체 효능작용으로부터 유익할 다양한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에, 또는 암 (예를 들어, 유방암, 결장직장암, 폐암, 신장 세포 암종, 신경아교종, 또는 난소암), 알리지성 또는 염증성 장애, 또는 자가면역 질환 발병에 대한 위험이 있는 대상체의 치료에 사용될 수 있다.
- [0892] OX40 효능제의 용도
- [0893] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는 면역 반응 증진, 암 치료, 암 예방, 다른 암 요법의 효능 증진, 백신 효능의 증진, 바이러스성 또는 박테리아 질환 또는 장애의 치료, 또는 대상체내 T 세포 반응의 조절에 사용될 수 있다.
- [0894] 일 양태에서, 본원에 기술된 바와 같이 OX40에 결합하는 유효량의 효능제 항원 결합 복합체의 개체에 투여를 포함하는 암을 가진 개체내 (예를 들면, 세포-매개된 면역 반응의 상향조절에 의한) 면역 기능의 증진 방법이 제공된다. 일 양태에서, 본원에 기술된 바와 같이 OX40에 결합하는 유효량의 효능제 항원 결합 복합체의 개체에 투여를 포함하는 암을 가진 개체내 T 세포 작용의 증진 방법이 제공된다.
- [0895] 일부 구현예에서, "T 세포 작용 증진"은 갱신된, 지속된 또는 증폭된 생물학적 기능을 갖기 위해 효과기 또는 기억 T 세포를 유도, 유발 또는 자극시키는 것을 포함한다. T-세포 작용 증진의 예는 하기를 포함한다: 중재술 이전 상기 수준에 비해, CD8+ 효과기 T 세포로부터  $\gamma$ -인터페론의 증가된 분비, CD4+ 기억 및/또는 효과기 T-세포로부터  $\gamma$ -인터페론의 증가된 분비, CD4+ 효과기 및/또는 기억 T 세포의 증가된 증식, CD8+ 효과기 T-세포의 증가된 증식, 증가된 항원 반응성 (예를 들면, 청소능). 일 구현예에서, 증진의 수준은 적어도 50%, 대안적으로 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%이다. 이러한 증진을 측정하는 방식은 본 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다.
- [0896] 일 양태에서, 본원에 기술된 바와 같이 OX40에 결합하는 유효량의 효능제 항원 결합 복합체의 개체에 투여를 포함하는 암을 가진 개체내 (예컨대, 면역 기능이상 및/또는 기능이상 면역 반응 또는 면역 세포를 감소시킴에 의하여) 면역 기능의 증진 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 면역 기능이상의 맥락에서의 "기능이상"은 항원성 자극에 대한 감소된 면역 반응성의 상태를 지칭한다. 일부 구현예에서, "기능이상"은, 또한 항원 인식에 대한 난치성 또는 비반응성, 특히 항원 인식을 다운스트림 T 세포 효과기 작용, 예컨대 증식, 사이토카인 생산 (예컨대, 감마 인터페론) 및/또는 표적 세포 사멸로 번역하는 능력의 손상을 포함한다.
- [0897] 일 양태에서, 암을 갖는 개체 내 종양 면역성을 치료하고/하거나 종양 면역원성을 증진시키는 방법이 또한 본 명세서에서 제공되며, 이는 본원에 기술된 OX40에 결합하는 유효량의 효능제 항원 결합 복합체를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, "종양 면역성"은 종양이 면역 인식 및 청소율에 대하여 회피되는 과정을 지칭한다. 따라서, 일부 구현예에서, 치료 개념으로서, 종양 면역성은, 상기 회피가 약화되고, 상기 종양이 면역계에 의하여 인식되고 공격될 경우 "치료된" 것이다. 종양 인식의 예시는 종양 결합, 종양 수축, 및 종양 청소를 포함한다. 일부 구현예에서, "면역원성"은 면역 반응을 일으키는 특정 물질의 능력을 지칭한다. 종양은 면역원성이며, 면역 반응에 의한 종양 세포의 청소를 보조하는 종양 면역원성을 증진시킨다.
- [0898] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는 예를 들어, CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가시킴으로써 및/또는 (예를 들어, OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체로의 치료에 앞서 증식 및/또는 사이토카인 생산에 비교된 경우) CD4+ 효과기 T 세포에 의한 감마 인터페론 생산을 증가시킴으로써 CD4+ 효과기 T 세포 작용을 증진시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 감마 인터페론이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는, 예컨대 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체로의 치료 이전에, 종양내 (침윤) CD4+ T 세포의 수와 비교하여, 종양내 (침윤) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, CD4+ 효과기 T 세포의 총 개수, 또는 CD45+ 세포 내 CD4+ 세포의 백분율)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는, 예컨대, OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체로의 치료 이전 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD4+ T 세포의 수와 비교하여, 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD4+ 효과기 T 세포의 수(예컨대, 총 감마 인터페론 발현 CD4+ 세포, 또는 예컨대, 총 CD4+ 세포 내 감마 인터페론 발현 CD4+ 세포의 백분율)를 증가시킨다.
- [0899] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는, 예컨대 항-인간 OX40 효능제 항체로의 치료 전에, 종양내 (침윤) CD8+ T 효과기 세포의 수와 비교하여, 종양내 (침윤) CD8+ 효과기 T 세포의



수 (예컨대, CD8+ 효과기 T 세포의 총 개수, 또는 CD45+ 세포 내 CD8+의 백분율)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40에 결합하는 항원 결합 복합체는, 예컨대, OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체로의 치료 이전 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ T 세포의 수와 비교한, 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, 총 CD8+ 세포 내 감마 인터페론을 발현하는 CD8+ 세포의 백분율)를 증가시킨다.

[0900] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는, 예를 들어 기억 T 세포 증식을 증가시킴으로써 및/또는 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시킴으로써 기억 T 세포 작용을 증진시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 감마 인터페론이다.

[0901] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는, 예를 들어, 효과기 T 세포 작용의 Treg 억제 (예를 들면, 효과기 T 세포 증식 및/또는 효과기 T 세포 사이토카인 분비)를 감소시킴으로써 Treg 기능을 저해한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 종양내 (침윤) Treg의 총 수 (예컨대, Treg의 총 개수 또는 예컨대, CD4+ 세포 내 Fox3p+ 세포의 백분율)을 감소시킨다.

[0902] 하나의 구현예에서, 본 출원은, OX40에 결합하는 치료적 유효량의 효능제 항원 결합 복합체의 포유동물에 투여를 포함하는, 포유동물에서 면역 반응의 증진 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 방법은 포유동물의 면역계의 임의의 반응의 자극, 환기, 증가, 개선, 또는 확대를 포함한다. 면역 반응은 세포성 반응 (즉 세포-매개된, 예컨대 세포독성 T 림프구 매개된) 또는 체액성 반응 (즉 항체 매개된 반응)일 수 있고, 1차 또는 2차 면역 반응일 수 있다. 면역 반응의 증진의 예는 증가된 CD4+ 헬퍼 T 세포 활성화 및 세포용해 T 세포의 생성을 포함한다. 면역 반응의 증진은, 비제한적으로, 세포독성 T 림프구 검정, 사이토카인의 방출 (예를 들어 IL-2 생산), 종양의 퇴행, 종양 보유 동물의 생존, 항체 생산, 면역 세포 증식, 세포 표면 마커의 발현, 및 세포독성을 포함한, 당해 분야의 숙련가에 공지된 수많은 시험관내 또는 생체내 측정을 이용하여 평가될 수 있다. 전형적으로, 본 개시내용의 방법은 미치료된 포유동물 또는 청구된 방법을 이용하여 치료되지 않은 동물에 의한 면역 반응에 비교된 경우 포유동물에 의한 면역 반응을 증진시킨다. 하나의 구현예에서, 본 방법은 세포 면역 반응, 특히 세포독성 T 세포 반응을 증진시킨다. 또 다른 구현예에서, 세포 면역 반응은 T 헬퍼 세포 반응이다. 더욱 또 다른 구현예에서, 면역 반응은 사이토카인 생산, 특히 IL-2 생산이다.

[0903] 하나의 구현예에서, 본 출원은, OX40에 결합하는 치료적 유효량의 효능제 항원 결합 복합체의 포유동물에 투여를 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 방법은 암으로 진단된 포유동물에서 바람직한 또는 유익한 효과 유발을 포함한다. 바람직한 또는 유익한 효과는 암 세포의 추가 성장 또는 확산의 억제, 암 세포의 사망, 암 재발의 억제, 암과 관련된 통증의 감소, 또는 동물의 개선된 생존을 포함한다. 암 재발의 억제는 방사선, 화학요법, 수술, 또는 다른 기술에 의해 이전에 치료받았던 암 부위 및 둘러싸는 조직을 고려한다. 효과는 주관적 또는 객관적일 수 있다. 예를 들어, 동물이 인간이면, 인간은 요법에 대한 개선 또는 반응의 주관적 증상으로서 개선된 정력 또는 활력 또는 감소된 통증을 주목할 수 있다. 대안적으로, 임상가는 물리적 검사, 실험실 파라미터, 종양 마커 또는 방사선 발견에 기반된 종양 크기 또는 종양 부담내 감소를 통지할 수 있다. 임상가가 치료에 대한 반응으로 관찰할 수 있는 일부 실험실 징후는 시험의 정규화, 예컨대 백색 혈액 세포 수, 적색 혈액 세포 수, 혈소판 수, 적혈구 침강 속도, 및 다양한 효소 수준을 포함한다. 추가로, 임상가는 검출가능한 종양 마커에서의 감소를 관찰할 수 있다. 대안적으로, 다른 시험은 객관적 개선, 예컨대 초음파도, 핵자기 공명 시험 및 양전자 방출 시험을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0904] 일 구현예에서, 본 출원은, OX40에 결합하는 치료적 유효량의 효능제 항원 결합 복합체의 포유동물에 투여를 포함하는, 포유동물에서 암을 예방하기 위한 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 방법은 종양형성 또는 암종형성의 개시가 입증되지 않지만 유전자 스크리닝에 의해 또는 달리 결정되는지 아닌지 암에 대한 소인이 확인되는 포유동물에서 암의 개시의 지연, 억제, 또는 예방을 포함한다. 본 용어는 또한 악성종양에 대한 전암성 병태의 진행을 중지시키기 위해, 또는 상기의 퇴행을 유발시키기 위해 전암성 병태를 가진 포유동물의 치료를 포함한다. 전암성 병태의 예는 과다형성, 이형성증, 및 화생을 포함한다.

[0905] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체에 의한 치료를 잘 받아들이는 암은 하기를 포함한다: 유방암, 결장직장암, 직장암, 비소세포 폐암, 교모세포종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 신장 세포 암, 전립선암, 간암, 췌장암, 연조직 육종, 카포시 육종, 카르시노이드 암종, 두경부 암, 난소암, 중피종, 및 다발성 골수종. 일부 구현예에서, 암은 하기로부터 선택된다: 비소세포 폐암, 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암), 위암, 결장직장암 (CRC), 및 간세포 암종. 추가의, 일부 구현

예에서, 암은 하기로부터 선택된다: 상기 암의 전이성 형태를 포함한, 비소세포 폐암, 결장직장암, 교모세포종 및 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암).

[0906] 일부 구현예에서, 암의 예는 추가로 하기를, 비제한적으로, 포함한다: (저등급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL); 소림프구 (SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 확산 NHL; 높은 등급 면역아세포성 NHL; 높은 등급 림프아구성 NHL; 높은 등급 작은 비-절단된 세포 NHL; 거대종양 질환 NHL; 맨틀 세포 림프종; AIDS-관련된 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증을 포함한) B-세포 림프종; 만성적 림프구성 백혈병 (CLL); 급성 림프아구성 백혈병 (모든); 모양 세포 백혈병; 만성적 골수아세포 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD), 뿐만 아니라 모반종과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종양과 관련된 것), B-세포 증식성 장애, 및 메이그스 증후군. 더욱 특이적 예는 하기를, 비제한적으로, 포함한다: 재발성 또는 난치성 NHL, 1차 저등급 NHL, 단계 III/IV NHL, 화학요법 내성 NHL, 전구체 B 림프아구성 백혈병 및/또는 림프종, 작은 림프구 림프종, B-세포 만성적 림프구성 백혈병 및/또는 전림프구 백혈병 및/또는 작은 림프구 림프종, B-세포 전림프구 림프종, 면역세포종 및/또는 림프형질세포 림프종, 림프형질세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 결절외 변연부-MALT 림프종, 결절 변연부 림프종, 모양 세포 백혈병, 형질세포종 및/또는 형질 세포 골수종, 저등급/여포성 림프종, 중간 등급/여포성 NHL, 맨틀 세포 림프종, 소포 중심 림프종 (여포성), 중간 등급 확산 NHL, 미만성 큰 B-세포 림프종, (공격형 1차 NHL 및 공격형 재발성 NHL을 포함한) 공격형 NHL, 자가조직 줄기 세포 이식 이후 또는 이에 난치성 NHL 재발, 원발성 종격동 큰 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 높은 등급 면역아세포성 NHL, 높은 등급 림프아구성 NHL, 높은 등급 작은 비-절단된 세포 NHL, 거대종양 질환 NHL, 버킷 림프종, 전구체 (주변) 큰 과립 림프구 백혈병, 균상식육종 및/또는 세자리 증후군, 피부 (피부) 림프종, 역형성 큰 세포 림프종, 혈관중심성 림프종.

[0907] 일부 구현예에서, 암의 예는 추가로, 비제한적으로, 림프종 (예를 들면, B-세포 비-호지킨의 림프종 (NHL)) 및 림프구 백혈병을 포함하는, 추가로, 비제한적으로, B-세포 증식성 장애를 포함한다. 상기 림프종 및 림프구 백혈병은 예를 들면 하기를 포함한다: a) 여포성 림프종, b) 작은 비-절단된 세포 림프종/ 버킷 림프종 (풍토병성 버킷 림프종, 산발적 버킷 림프종 및 비-버킷 림프종 포함), c) 변연부 림프종 (결절외 변연부 B-세포 림프종 (점막-관련된 림프 조직 림프종, MALT), 결절 변연부 B-세포 림프종 및 비장 변연부 림프종 포함), d) 맨틀 세포 림프종 (MCL), e) 큰 세포 림프종 (B-세포 미만성 큰 세포 림프종 (DLCL), 확산 혼합된 세포 림프종, 면역아세포성 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 혈관중심성 림프종-폐 B-세포 림프종 포함), f) 모양 세포 백혈병, g) 림프구 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, h) 급성 림프구 백혈병 (ALL), 만성적 림프구성 백혈병 (CLL)/작은 림프구 림프종 (SLL), B 세포 전림프구 백혈병, i) 형질 세포 신생물, 형질 세포 골수종, 다발성 골수종, 형질세포종, 및/또는 j) 호지킨의 질환.

[0908] 상기 방법들의 일부 구현예에서, 암은 B-세포 증식성 장애이다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 공격형 NHL, 재발성 무통성 NHL, 재발성 무통성 NHL, 난치성 NHL, 난치성 무통성 NHL, 만성적 림프구성 백혈병 (CLL), 소 림프구 림프종, 백혈병, 모양 세포 백혈병 (HCL), 급성 림프구 백혈병 (ALL), 또는 외투 세포 림프종이다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 NHL, 예컨대 무통성 NHL 및/또는 공격형 NHL이다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 무통성 여포성 림프종 또는 미만성 큰 B-세포 림프종이다.

[0909] 본 발명의 임의의 방법의 일부 구현예에서, 암은 인간 효과기 세포를 디스플레이한다 (예를 들면, 인간 효과기 세포에 의해 침윤된다). 인간 효과기 세포를 검출하는 방법은, 예를 들면 IHC에 의한 것을 포함하여, 당해 기술에서 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, 암은 높은 수준의 인간 효과기 세포를 디스플레이한다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 NK 세포, 대식세포, 단핵구 중 1종 이상이다. 일부 구현예에서, 암은 본원에 기술된 임의의 암이다. 일부 구현예에서, 암은 하기이다: 비소세포 폐암(NSCLC), 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암), 위암, 대장암 (CRC), 또는 간세포 암종.

[0910] 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 치료법에서 단독으로 또는 다른 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 적어도 하나의 추가의 치료제와 동시 투여될 수 있다.

[0911] 전술한 이런 병용 요법은 합동된 투여 (여기서 2가지 또는 그 이상의 치료 효능제가 동일한 또는 별개의 제제 내에 포함됨), 그리고 별개의 투여를 포괄하고, 이런 경우에, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체의 투여는 추가의 치료 제제 또는 제제들의 투여 이전에, 투여와 동시에, 및/또는 투여 이후에 일어날 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체의 투여 및

추가 치료제의 투여는 약 1달 내, 또는 약 1주, 2주 또는 3주 내, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 내에 발생한다. 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 또한 방사선 요법과 조합으로 사용될 수 있다.

[0912] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 화학요법 또는 화학치료제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 방사선 요법 또는 방사성치료제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 표적화 요법 또는 표적화 치료제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 면역요법 또는 면역요법 제제, 예를 들어 단클론성 항체와 결합하여 투여될 수 있다.

[0913] “화학치료제”는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 예는 하기를 포함한다: 에를로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 디설파람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라미드 A, 카필조미, 17-AAG (젤다나마이신), 라디시콜, 락테이트 탈수소효소 A (LDH-A), 플베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 서니팅 (SUTENT®, Pfizer/Sugen), 레트로졸 (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), 피나서네이트 (VATALANIB®, Novartis), 옥살리플라틴 (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파미 (SCH 66336), 소라페닙 (NEXAVAR®, Bayer Labs), 제피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, 알킬화제 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 사이클로포스파마이드; 알킬설포네이트 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민 (알트레타민, 트리에틸렌멜라민 포함), 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸로멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체 포함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 아데코코르티코이드 (포함 프레드니손 및 프레드니솔론); 시프로테론 아세테이트; 5 $\alpha$ -환원효소 포함 피나스테라이드 및 두타스테라이드; 보리노스타트, 로미덱신, 파노비노스타트, 발프로산, 모세티노스타트, 돌라스타틴; 알데스류긴, 탈크 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로마파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 엔딘 항생제 (예컨대, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신  $\gamma$  II 및 칼리키아마이신  $\omega$  II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 다이네마이신 (다이네마이신 A 포함); 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오키노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 엔딘 항생 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캇티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 탁티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 아이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질 예컨대 메토평렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 염산 유사체 예컨대 테노프테린, 메토평렉세이트, 프테로프테린, 트리메토평렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토평린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론, 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-부신제 예컨대 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트릴로스타틴; 염산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벌린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트라세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘로미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토평린; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미복산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 착물 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 라이족산; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리메틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포프로만; 가시토신; 아라바이노사이드 ("Ara-C");



사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예컨대, 탁솔(TAXOL) (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (크레모포어-없음), 파클리탁셀의 알부민-가공 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE® (도세탁셀, 독세탁셀; Sanofi-Aventis); 클로르람부실; GEMZAR® (젬시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토티렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포사이드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE® (비노렐빈); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 및 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0914] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: (i) 하기를 포함하는, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자 (SERM)와 같이 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제: 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® (토레미핀 시트레이트); (ii) 하기와 같은, 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제: 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테이트이미드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 디에틸stil베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 모든 트랜스레티온산, 펜레티나이드, 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 억제제; (v) 지질 키나아제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식에서 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예컨대, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제 예컨대 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; 및 (ix) 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0915] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 알렘투주맵(캄파스(Campath)), 베바시주맵(AVASTIN®, Genentech); 세특시맵(ERBITUX®, Imclone); 파니투무맵(VECTIBIX®, Amgen), 리툽시맵(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 퍼투주맵(OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맵(HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맵(Bexxar, Corixa) 및 항체 약물 콘주게이트, 겐투주맵 오조가미신(MYLOTARG®, Wyeth). 본 발명의 화합물과 조합된 제제로서 치료적 잠재력을 갖는 추가의 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵, 비바투주맵 메르탄신, 칸투주맵 메르탄신, 세멜리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 에를리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 겐투주맵 오조가미신, 이노투주맵 오조가미신, 이필리무맵, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 펙투주맵, 펙셀리주맵, 랄리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 로벨리주맵, 루플리주맵, 시브로투주맵, 시플리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트락세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 트라스투주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 우르투사주맵, 우스테키누맵, 비실리주맵, 항-인터류킨-12 (예컨대, ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories (인터류킨-12 p40 단백질을 인식하기 위하여 유전적으로 변형된 재조합 배타적 인간-서열, 전장 IgG1  $\lambda$  항체)).

[0916] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: “EGFR 억제제,” (EGFR에 결합하거나, 달리는 이에 직접 상호작용하고, 이의 신호전달 활성을 예방 또는 감소시키는 화합물로 지칭되고, 대안적으로 “EGFR 길항제”로 지칭됨). 상기 제제의 예시는 EGFR에 결합하는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예시는 하기를 포함한다: Mab 579 (ATCC CRL HB 8506), Mab 455 (ATCC CRL HB8507), Mab 225 (ATCC CRL 8508), Mab 528 (ATCC CRL 8509) (참고: US 특허 번호 4,943, 533, Mendelsohn et al.) 및 이의 변이체, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세특시맵; ERBITUX®) 및 재형상화된 인간 225 (H225) (참고: WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 완전 인간, EGFR-표적 항체 (Imclone); 유형 II 돌연변이체 EGFR에 결합하는 항체 (US 특허 번호 5,212,290); US 특허 번호 5,891,996에 기재된, EGFR에 결합하는 인간화되고 키메라성인 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 파니투무맵의 ABX-EGF (참고: WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (마투주맵) EGFR 결합 (EMD/Merck)을 위하여 EGF 및 TGF-알파 둘 모두와 경쟁하는 EGFR에 대하여 지향된, 인간화된 EGFR 항체; 및 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); 완전 인간 항체 (하기로 공지됨: E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6 3 및 E7.6 3 그리고 하

기에 기술됨: US 6,235,883); MDX-447 (Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004)). 항-EGFR 항체는 세포독성제와 콘주게이트되어 이로써 면역콘주게이트를 생성할 수 있다 (참고: 예를 들어 EP659,439A2, Merck Patent GmbH). EGFR 길항제는 하기를 포함한다: 하기에 기술된 화합물과 같은 소분자: 미국 특허 번호 5,616,582, 5,457,105, 5,475,001, 5,654,307, 5,679,683, 6,084,095, 6,265,410, 6,455,534, 6,521,620, 6,596,726, 6,713,484, 5,770,599, 6,140,332, 5,866,572, 6,399,602, 6,344,459, 6,602,863, 6,391,874, 6,344,455, 5,760,041, 6,002,008, 및 5,747,498, 뿐만 아니라 하기의 PCT 공보: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016, 및 WO99/24037. 특정한 소분자 EGFR 길항제는 하기를 포함한다: OSI-774 (CP-358774, 에를로티닙, TARCEVA® Genentech/OSI 의약품); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디하이드로클로라이드, Pfizer Inc.); ZD1839, 게피티닙 (IRESSA®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부틴아미드(butynamide); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부틴아미드) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3 플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[[[2메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸린아민).

[0917] 화학치료제는 또한 하기를 포함할 수 있다: 티로신 키나제 억제제 (선행 단락에 주지된 EGFR-표적화된 약물 포함); 소분자 HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 TAK165 (Takeda로부터 이용가능함); CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나제의 경구 선택적 억제제 (Pfizer 및 OSI); 이중-HER 저해제 예컨대 EKB-569 (Wyeth로부터 이용가능함) (EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR-과발현 세포 둘 모두를 억제함); 라파티닙 (GSK572016; Glaxo-SmithKline로부터 이용가능함), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나제 억제제; PKI-166 (Novartis로부터 이용가능함); 팬(pan)-HER 억제제 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 억제제 예컨대 안티센스 제제 ISIS-5132 (Raf-1 신호전달을 억제하는 ISIS 의약품으로부터 이용가능함); 비-HER 표적화된 TK 억제제 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline로부터 이용가능함); 다중-표적화된 티로신 키나제 저해제 예컨대 수니티닙 (SUTENT®, Pfizer로부터 이용가능함); VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG로부터 이용가능함); MAPK 세포외 조절된 키나제 I 저해제 CI-1040 (Pharmacia로부터 이용가능함); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 쿠르쿠민 (디페롤로일 메탄, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 타이르포스틴 (니트로티오펜 모이어티 함유); PD-0183805 (Warner-Lambert); 안티센스 분자 (예를 들면, HER-암호화 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (US 특허 번호 5,804,396); 트리포스틴 (US 특허 번호 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 팬(pan)-HER 억제제 예컨대 CI-1033 (Pfizer); 아피니탁 (ISIS 3521; Isis/Lilly); 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); 세막시닙 (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시릴리무스, RAPAMUNE®); 또는 하기 특허 공보 중 임의의 것에 기재된 것들: 미국 특허 번호 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) 및 WO 1996/33980 (Zeneca).

[0918] 화학요법제로는 텍사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 사이클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 아미포스틴, 삼산화비소, 아스파라기나제, BCG 생균, 베바쿠지맙, 베사로틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 다베포에틴 알파, 테니류진, 텍스라족산, 에포에틴 알파, 엘로티닙, 펠그라스티姆, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도미드, 레바미졸, 메스나, 메톡살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투모맙, 오프렐베킨, 팔리페르민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파가제, 페그펠그라스티姆, 페메트렉세드 2나트륨, 폴리카마이신, 포르피머 나트륨, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라모스틴, 테모졸로미드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트 및 졸레드론산 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0919] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트,

텍소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노나이드, 부테소나이드, 테소나이드, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 베타메타손, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발레레이트, 아클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타손-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니텐 아세테이트; 면역 선택적 항-염증성 펩티드 (ImSAIDs) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 이의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 항-류마티스성 약물 예컨대 아자티오프린, 사이클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실아민, 금 염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드미노사이클린, 설파살라진, 중앙 피사 인자 알파 (TNF  $\alpha$ ) 차단제 예컨대 에타네르셉트 (Enbrel), 인플릭시맵 (Remicade), 아달리무맵 (Humira), 세르톨리주맵 페골 (Cimzia), 골리무맵 (Simponi), 인터류킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (Kineret), T 세포 상호작용 차단제 예컨대 아바타셉트 (Orencia), 인터류킨 6 (IL-6) 차단제 예컨대 토실리주맵 (ACTEMERA®); 인터류킨 13 (IL-13) 차단제 예컨대 레브리키주맵; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 론탈리주맵; 베타 7 인테그린 차단제 예컨대 rhuMAb 베타7; IgE 경로 차단제 예컨대 항-M1 프라임(prime); 분비된 동형삼량체 LTa3 및 막 결합된 헤테로트리머 LTa1/ $\beta$ 2 차단제 예컨대 항-림프독소 알파 (LTa); 방사성 동위원소 (예를 들면, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 및 Lu의 방사성 동위원소); 여러 종류의 조사 체제 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH<sub>3</sub>, 또는 파르네실 전달효소 억제제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀 예컨대 쿠에르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에피갈로카테킨(epigallocatechine) 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베톨린산 및 이의 유도체; 자가포식 억제제 예컨대 클로로퀸; 델타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베톨린산; 아세틸캄프로테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프로테신; 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 백사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드로난/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 팔미드로네이트 (AREDIA®), 틸루드로네이트 (SKELID®), 또는 리센드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예를 들면 셀레콕싯 또는 에토리콕싯), 프로테오솜 억제제 (예를 들면 PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제 예컨대 오블리메르센 나트륨 (GENASENSE®); 픽산트론; 파르네실전달효소 억제제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASARTM); 및 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 2종 이상의 조합 예컨대 CHOP, 하기의 병용요법에 대한 약어: 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론; 및 폴폭스(FOLFOX), 하기를 갖는 치료 레지멘에 대한 약어: 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATINTM).

[0920] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 진통, 해열 및 항-염증성 효과를 갖는 비-스테로이드 항-염증성 약물. NSAID는 효소 사이클로옥시게나제의 비-선택적 억제제를 포함한다. NSAID의 구체적인 예는 하기를 포함한다: 아스피린, 프로피온산 유도체 예컨대 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르바이프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체 예컨대 인도메타신, 설린단, 에토돌락, 디클로페낙, 에놀산 유도체 예컨대 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄 및 이속시캄, 페남산 유도체 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 툴페남산, 및 COX-2 억제제 예컨대 셀레콕싯, 에토리콕싯, 루미라콕싯, 파레콕싯, 로페콕싯, 로페콕싯, 및 발데콕싯. NSAID는 하기 병태의 증상 완화에 대하여 표지될 수 있다: 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절병증, 강직 척추염, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 급성 통풍, 월경이상증, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 부상으로 인한 경도-내지-중간 정도 통증, 열증, 장폐색증, 및 신장 산통.

[0921] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 하기와 결합하여 투여될 수 있다: PARP 억제제 (예를 들면, 올라파라닙(Olaparanib), 루카파립, 니라파립, 세디라닙, BMN673, 벨리파립), 트라벡테딘, 남-파클리탁셀 (알부멘-결합된 파클리탁셀, 아브락산), 트레마나닙, 파조파닙, 세디라닙, 팔보시클립, 에버롤리무스, 플루오로피리미딘 (예를 들면, FOLFOX, 폴피리), IFL, 레고라페닙, 레올라이신, 알립타, 자이카디아, 수텐트, 토리셀 (템시롤리무스), 인라이트 (악시티닙, Pfizer), 아피니토 (에버롤리무스, Novartis), 넥사바르 (소라페닙, Onyx / Bayer), 보트리엔트, 파조파닙, 악시티닙, IMA-901, AGS-003, 카보잔티닙, 빈플루닌, Hsp90 억제제 (예를 들면, 아파토르신), Ad-GM-CSF (CT-0070), 테마졸로미드(Tamazolomide), IL-2, IFN $\alpha$ , 빈블라스틴, 탈로미드, 다카바진, 사이클로포스파마이드, 레날리도마이드, 아자시티딘, 레날리도마이드, 보르테조미드(bortezomid) (벨케이드), 암루비신, 카르필조립, 프랄라트렉세이트, 및/또는 엔자스타우린.

[0922] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 PD-1 축 결합 길항제



와 결합하여 투여될 수 있다. PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제를 비제한적으로 포함한다. "PD-1"에 대한 대안적인 명칭은 CD279 및 SLEB2를 포함한다. "PD-L1"에 대한 대안적인 명칭은 하기를 포함한다: B7-H1 1, B7-4, CD274, 및 B7-H. "PD-L2"에 대한 대안적인 명칭은 하기를 포함한다: B7-DC, Btdc, 및 CD273. 일부 구현예에서, PD-1, PD-L1, 및 PD-L2 는 인간 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 이의 리간드 결합 상대로의 PD-1 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-1 리간드 결합 상대는 PD-L1 및/또는 PD-L2이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 이의 결합 상대로의 PD-L1 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L1 결합 상대는 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 이의 결합 상대로의 PD-L2 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L2 결합 상대는 PD-1 이다. 길항제는 하기일 수 있다: 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 또는 올리고펩티드. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체 (예컨대, 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체)이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106 (니볼루맵, OPDIVO), Merck 3475 (MK-3475, 캄브롤리주맵, KEYTRUDA), CT-011 (피딜리주맵), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, BGB-108, 및 BGB-A317로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는, 면역접합체 (예컨대, 불변 영역 (예컨대, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합부를 포함하는 면역접합체)이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 결합 길항제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: YW243.55.S70, MPDL3280A (아테조리주맵), MEDI4736 (두르발루맵), MDX-1105, 및 MSB0010718C (아벨루맵). MDX-1105 (또한 BMS-936559로 공지됨)은 WO2007/005874 에 기술된 항-PD-L1 항체이다. 항체 YW243.55.S70 (서열 번호 20 및 21, 각각에서 보여진 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)은 WO 2010/077634 A1에 기재된 항-PD-L1이다. MDX-1106 (또한 MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 니볼루맵으로 공지됨)은 WO2006/121168 에 기술된 항-PD-1 항체이다. Merck 3475 (또한 MK-3475, SCH-900475 또는 캄브롤리주맵으로서 공지됨)는 WO2009/114335에 기술된 항-PD-1 항체이다. CT-011 (또한 hBAT, hBAT-1 또는 피딜리주맵으로 공지됨)은 WO2009/101611에 기술된 항-PD-1 항체이다. AMP-224 (또한 B7-DCIg 로 공지됨)은 WO2010/027827 및 WO201/066342 에 기술된 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106이다. "MDX- 1106"에 대한 대안적인 명칭은 MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 니볼루맵을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 하기이다: 니볼루맵 (CAS 등록 번호: 946414-94-4).

[0923] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 활성화 공-자극성 분자에 대하여 지향된 효능제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 활성화 공-자극 분자는 CD40, CD226, CD28, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 활성화 공자극 분자에 대하여 지향된 효능제는 CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127에 결합하는 효능제 항체이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 억제성 공-자극성 분자에 대하여 지향된 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 억제성 공자극 분자는 CTLA-4 (CD152로도 공지됨), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, MICA/B, 또는 아르기나제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 공자극 분자에 대하여 지향된 길항제는 CTLA-4, PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3 (예를 들면, LAG-3-IgG 융합 단백질 (IMP321)), B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, MICA/B, 또는 아르기나제에 결합하는 길항제 항체이다.

[0924] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CTLA-4 (또한 CD152로서 공지됨)에 대하여 지향된 길항제, 예컨대, 차단 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 이필리무맵 (또한 MDX-010, MDX-101, 또는 Yervoy®로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 트레멜리무맵 (또한 티실리무맵 또는 CP-675,206으로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 B7-H3 (또한 CD276로서 공지됨)에 대하여 지향된 길항제, 예컨대, 차단 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 MGA271과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 TGF 베타에 대하여 지시된 길항제, 예컨대, 메텔리무맵 (또한 CAT-192로 공지됨), 프레솔리무맵 (또한 GC1008로도 공지됨), 또는 LY2157299과 결합하여 투여될 수 있다.

[0925] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포 (예컨대, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양성 전이를 포함하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 UCART19

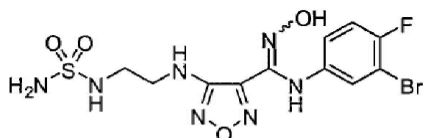


와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 WT128z와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 KTE-C19 (Kite)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CTL019 (Novartis)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 우성-음성 TGF 베타 수용체, *예컨대*, 우성-음성 TGF 베타 유형 II 수용체를 포함하는 T 세포의 입양성 전이를 포함하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 HERCREEM 프로토콜 (참고: 예컨대, ClinicalTrials.gov 식별자 NCT00889954)을 포함하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다.

[0926] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD19에 대하여 지향된 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 MOR00208과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD38에 대하여 지향된 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 다라투무맙과 함께 투여될 수 있다.

[0927] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD137 (또한 TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA로서 공지됨)에 대하여 지향된 효능제, *예컨대*, 활성화 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 우렐리맙 (또한 BMS-663513로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD40에 대하여 지향된 항체, *예컨대*, 활성화 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CP-870893과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 OX40 (또한 CD134로서 공지됨)에 대하여 지향된 효능제, *예컨대*, 활성화 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 상이한 항-OX40 항체 (예컨대, AgonOX)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 상이한 항-CD27 항체 (예컨대, 활성화 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CDX-1127과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 인돌아민-2,3-2산소화효소 (IDO)에 대하여 지향된 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 1-메틸-D-트립토판 (또한 1-D-MT로 공지됨)이다.

[0928] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD137 (또한 TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA로서 공지됨)에 대하여 지향된 효능제, *예컨대*, 활성화 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 우렐리맙 (또한 BMS-663513로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD40에 대하여 지향된 항체, *예컨대*, 활성화 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CP-870893 또는 R07009789와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 OX40 (또한 CD134로서 공지됨)에 대하여 지향된 효능제, *예컨대*, 활성화 항체와 결합하여 투여될 수 있다.). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD27에 대하여 지향된 항체, *예컨대*, 활성화 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CDX-1127 (또한 발리루맙으로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 인돌아민-2,3-2산소화효소 (IDO)에 대하여 지향된 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 1-메틸-D-트립토판 (또한 1-D-MT로 공지됨)이다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 W02010/005958 (이들의 내용은 본원에서 기록으로 명확히 편입된다)에서 보여진 IDO 길항제이다. 일부 구현예에서 IDO 길항제는 4-({2-[(아미노설포닐)아미노]에틸}아미노)-N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-N'-하이드록시-1,2,5-옥사디아졸-3-카복시미드아미드 (예를 들면, W02010/005958의 실시예 23에 기재된 바와 같음)이다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 하기이다:



[0929]

[0930]

일부 구현예에서, IDO 길항제는 INCB24360이다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 인독시모드 (1-메틸-트립토판의 D 이성질체)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 항체-약물 콘주게이트와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체-약물 콘주게이트는 메르탄신 또는 모노 메틸 아우리스타틴 E (MMAE)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 항-NaPi2b 항체-MMAE 콘주게이트 (또한 DNIB0600A, RG7599 또는 리파스투주맙 베도틴로서 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 트라스투주맙 엠탄신 (또한 T-DM1, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 또는 KADCYLA®, Genentech로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 항-MUC16 항체-MMAE 콘주게이트, DMUC5754A와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 항-MUC16 항체-MMAE 콘주게이트, DMUC4064A와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 엔도텔린 B 수용체 (EDNBR), 예컨대 MMAE와 콘주게이트된 EDNBR에 대하여 지향된 항체를 표적화하는 항체-약물 콘주게이트와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 림프구 항원 6 복합체, 좌위 E (Ly6E)를 표적화하는 항체-약물 콘주게이트, 예컨대 MMAE로 콘주게이트된 Ly6E에 대하여 지향된 항체 (또한 DLYE5953A로서 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 폴라투주맙 베도틴과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD30를 표적화하는 항체-약물 콘주게이트와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 ADCETRIS (또한 브렌톡시맙 베도틴으로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 폴라투주맙 베도틴과 함께 투여될 수 있다.

[0931]

일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 혈관형성 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 VEGF, 예컨대, VEGF-A에 대하여 지향된 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 (또한 AVASTIN®로 공지됨, Genentech)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 안지오프로틴 2 (또한 Ang2로서 공지됨)에 대하여 지향된 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 MEDI3617과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 VEGFR2에 대하여 지향된 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 라무시루맙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 VEGF 수용체 융합 단백질과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 아플리베르셉트와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 지브(ziv)-아플리베르셉트 (또한 VEGF 트랩(Trap) 또는 Zaltrap®로서 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 VEGF 및 Ang2에 대하여 지향된 이중특이적 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 RG7221 (또한 바누시주맙으로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, PD-1 결합 길항제 예컨대 항-PD-1 항체, PD-L1 결합 길항제 예컨대 항-PD-L1 항체, 및 PD-L2 결합 길항제 예컨대 항-PD-L2 항체)와 결합하여, 그리고 혈관형성 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, PD-1 결합 길항제 예컨대 항-PD-1 항체, PD-L1 결합 길항제 예컨대 항-PD-L1 항체, 및 PD-L2 결합 길항제 예컨대 항-PD-L2 항체) 및 베바시주맙과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 MDX-1106 (니볼루맙, OPDIVO)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 Merck 3475 (MK-3475, 켈브로리주맙, KEYTRUDA)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 CT-011 (피딜리주맙)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 MEDI-0680 (AMP-514)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 PDR001과 함께

투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 REGN2810과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 BGB-108과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 BGB-A317과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 YW243.55.S70과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 MPDL3280A와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 MEDI4736과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 MDX-1105와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베바시주맙 및 MSB0010718C (아벨루맙)와 결합하여 투여될 수 있다.

[0932] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 항신생물성 제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CSF-1R를 표적화하는 제제 (또한 M-CSFR 또는 CD115로서 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 항-CSF-1R 항체 (또한 IMC-CS4 또는 LY3022855로서 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 항-CSF-1R 항체, RG7155 (또한 R05509554 또는 에막투주맙으로서 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 인터페론, 예를 들어 인터페론 알파 또는 인터페론 감마와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 로페론-A (또한 재조합 인터페론 알파-2a로서 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 GM-CSF (또한 재조합 인간 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, rhu GM-CSF, 사그라모스탐, 또는 Leukine®로 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-2 (또한 알데스류킨 또는 프로류킨(Proleukin)®으로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-12와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-27과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-15와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 ALT-803과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD20를 표적화하는 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, CD20를 표적화하는 항체는 오비누투주맙 (또한 GA101 또는 Gazyva®로 공지됨) 또는 리툽시맙이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 GITR을 표적화하는 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, GITR을 표적화하는 항체는 TRX518이다. 일부 구현예에서, GITR을 표적화하는 항체는 MK04166 (Merck)이다.

[0933] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 브루톤(Bruton's) 티로신 키나제 (BTK)의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 이브루티닙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 이소시트레이트 탈수소효소 1 (IDH1) 및/또는 이소시트레이트 탈수소효소 2 (IDH2)의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 AG-120 (Agiros)와 결합하여 투여될 수 있다.

[0934] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체는 PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, PD-1 결합 길항제 예컨대 항-PD-1 항체, PD-L1 결합 길항제 예컨대 항-PD-L1 항체, 및 PD-L2 결합 길항제 예컨대 항-PD-L2 항체) 및 오비누투주맙과 결합하여 투여될 수 있다.

[0935] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 암 백신과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 암 백신은, 일부 구현예에서 개인화된 펩티드 백신인, 펩티드 암 백신을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 펩티드 암 백신은, 다가의 긴 펩티드, 다중-펩티드, 펩티드 각테일, 혼성 펩티드, 또는 펩티드-펄스(peptide-pulsed) 수지상 세포 백신 (참고: 예컨대, Yamada et al., Cancer Sci, 104:14-21, 2013). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 아쥬반트와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체



는 TLR 효능제, 예컨대, Poly-ICLC (또한 Hiltonol®로 공지됨), LPS, MPL, 또는 CpG ODN을 포함한 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 종양 괴사 인자 (TNF) 알파와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-1과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 HMGB1과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-10 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-4 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-13 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL-17 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 HVEM 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 ICOS 효능제와 함께, 예컨대, ICOS에 대하여 지향된 작용적 항체 또는 ICOS-L의 투여에 의하여, 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CX3CL1를 표적화하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CXCL9를 표적화하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CXCL10을 표적화하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CCL5를 표적화하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 LFA-1 또는 ICAM1 효능제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 셀렉틴 효능제와 결합하여 투여될 수 있다.

[0936] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 B-Raf의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베무라페닙 (또한 Zelboraf®로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 다브라페닙 (또한 Tafinlar®로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 엔코라페닙 (LGX818)과 함께 투여될 수 있다.

[0937] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 EGFR 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 에를로티닙 (또한 Tarceva®로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 EGFR-T790M의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 게피티닙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 아파티닙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 세록시맵 (또한 Erbitux®로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 파니투무맵 (또한 Vectibix®로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 로실레티닙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 AZD9291과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 MEK 억제제, 예컨대 MEK1 (또한 MAP2K1로 공지됨) 및/또는 MEK2 (또한 MAP2K2로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 코비메티닙 (또한 GDC-0973 또는 XL-518로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 트라메티닙 (또한 Mekinist®로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 비니메티닙과 함께 투여될 수 있다.

[0938] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 B-RaF의 억제제 (예컨대, 베무라페닙 또는 다브라페닙) 및 MEK, 예컨대, MEK1 및/또는 MEK2의 억제제 (예컨대, 코비메티닙 또는 트라메티닙)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 ERK (예컨대, ERK1/2)의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 GDC-0994와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서,

본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 B-RaF의 억제제, MEK의 억제제, 및 ERK1/2의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 EGFR의 억제제, MEK의 억제제, 및 ERK1/2의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 하나 이상의 MAP 키나제 경로 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CK127과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 K-Ras의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다.

[0939]

일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 c-Met의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 오나투주맙 (또한 MetMab로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 역형성(anaplastic) 림프종 키나제 (ALK)의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 AF802 (또한 CH5424802 또는 알렉티닙으로서 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 크리조티닙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 세리티닙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 부파리시브 (BKM-120)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 픽틸리시브 (또한 GDC-0941로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 부파리시브 (또한 BKM-120으로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 페리포신 (또한 KRX-0401로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)의 델타-선택성 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 이델라리시브 (또한 GS-1101 또는 CAL-101로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 타셀리시브 (또한 GDC-0032로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 BYL-719와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 Akt의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 MK2206과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 GSK690693과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 이파타세르티브 (또한 GDC-0068로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 mTOR의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 시롤리무스 (또한 라파마이신으로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 템시롤리무스 (또한 CCI-779 또는 Torisel®로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 에베롤리무스 (또한 RAD001로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 리다포롤리무스 (또한 AP-23573, MK-8669, 또는 데포롤리무스로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 OSI-027과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 AZD8055와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 INK128과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 이중 PI3K/mTOR 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 XL765와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 GDC-0980과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 BEZ235 (또한 NVP-BEZ235로서 공지됨)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 BGT226과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 GSK2126458과

함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 PF-04691502와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 PF-05212384 (또한 PKI-587로서 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다.

[0940]

일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 에스트로겐 수용체를 임의로 저하시키는 제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 GDC-0927과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 HER3의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 돌리고투주맙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 LSD1의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 MDM2의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 BCL2의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 베네토클락스와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CHK1의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 GDC-0575와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 활성화된 헤지호그 신호전달 경로의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 ERIVEDGE와 결합하여 투여될 수 있다.

[0941]

일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 방사선 요법과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 켄시타빈과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 nab-파클리탁셀 (아브락산(ABRAXANE))과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 트라스투주맙과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 TVEC와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 IL27과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 사이클로포스파미드와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 종양에 T 세포를 동원하는 제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 리틸루맙 (IPH2102/BMS-986015)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 이델라리싹과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD3 및 CD20을 표적화하는 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 REGN1979와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 CD3 및 CD19를 표적화하는 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 블리나투모맙과 함께 투여될 수 있다.

[0942]

일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 종양용해성 바이러스와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 카르보플라틴 및 파클리탁셀과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 시스플라틴 및 페메트렉세드와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 시스플라틴 및 켄시타빈과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 FOLFOX와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예를 들면, 항체) 또는 복합체는 FOLFIRI와 결합하여 투여될 수 있다.

[0943]

전술한 이런 병용 요법은 조합된 투여 (여기서 2 이상의 치료제가 동일하거나 별개의 제제 내에 포함됨), 그리고 별개의 투여를 포괄하고, 이런 경우에, 본원에 기술된 항원 결합 폴리펩티드 (예컨대, 항체) 또는 복합체의 투여는 추가의 치료제 및/또는 아쥬반트의 투여 이전에, 투여와 동시에, 및/또는 투여 이후에 일어날 수 있다. 본 발명의 항체 또는 복합체는 또한 방사선 요법과 병용하여 사용될 수 있다.



- [0944] 본 발명의 항체 또는 복합체 (및 임의의 추가의 치료학적 제제)는 비경구, 폐내 및 비강내 및 경우에 따라 국소 치료를 위해, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 투약은, 투여가 잠시 또는 만성인지를 부분적으로 의존하여, 임의의 적합한 경로, 예를 들면, 주사로, 예컨대 정맥내 또는 피하 주사로 될 수 있다. 다양한 시점 상에서 단일 또는 다중 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 투여 스케줄, 볼러스 투여 및 펄스 주입이 본원에서 고려된다.
- [0945] 본 발명의 항체 또는 복합체는 양호한 의료 실시와 일치된 방식으로 제형화, 투여, 및 투여될 것이다. 이러한 맥락에서 고려 인자는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개체 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여방법, 투여 스케줄, 및 의사에게 공지된 기타의 인자들을 포함한다. 항체 또는 복합체는 문제의 장애를 예방 또는 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 임의로 제형화될 필요는 없지만, 제형화된다. 상기 다른 제제의 유효량은 제형 중에 존재하는 항체의 양, 장애의 유형 또는 치료 및 상기 논의된 다른 인자들에 좌우된다. 이들은 일반적으로 본원에 기재된 바와 동일한 용량으로 및 투여 경로로, 또는 본원에 기재된 용량의 약 1 내지 99%, 또는 적절하다고 경험적/임상적으로 결정된 임의 용량으로 및 임의 경로에 의해 사용된다.
- [0946] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 항체 또는 복합체의 적절한 용량(단독으로 사용될 때 또는 하나 이상의 다른 추가 치료제와 병용하여 사용될 때)은 치료대상 질환의 유형, 항체 유형, 질환의 중증도 및 경과, 상기 항체의 투여가 예방 목적인지 아니면 치료 목적인지 여부, 이전 요법, 상기 환자의 임상 병력 및 상기 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 것이다. 항체 또는 복합체는 환자에게 1회에 또는 일련의 치료에 걸쳐 적합하게 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 따라, 항체 또는 복합체의 약 1  $\mu\text{g/kg}$  내지 40  $\text{mg/kg}$ 는, 예를 들어, 하나 이상의 별도의 투여 또는 연속 주입에 의한 것이든 상관 없이 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 용량일 수 있다. 전형적인 1일 투여량 중의 하나는 상기 지칭된 인자들에 따라 약 1 $\mu\text{g/kg}$  내지 100 $\text{mg/kg}$  또는 그 이상에 이른다. 수 일 또는 그 이상에 걸친 반복된 투여의 경우, 병태에 따라, 치료는 일반적으로 질환 증상의 목적하는 역제가 일어날 때까지 지속될 것이다. 그러한 용량은 간헐적으로, 예를 들어, 매주마다 또는 3주마다 투여될 수 있다 (예컨대, 따라서 환자가 약 2 회 내지 약 20 회, 또는 예컨대 약 6 회 용량의 항체를 투여받는다). 최초의 더 많은 부하 용량에 이어, 하나 이상의 더 적은 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투여 레지멘이 유용할 수 있다. 이러한 요법의 진행은 전통적인 기술과 검정에 의해 쉽게 모니터링된다.
- [0947] Tie2 효능제의 용도
- [0948] 특정 구현예에서, 본 출원은 포유동물 내 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하며, 이는 상기 포유동물에게 Tie 2에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 Tie2 효능제는 혈관형성을 자극하는데 사용될 수 있고, 혈관형성의 촉진에 바람직한 다양한 임상 상황에서 사용될 수 있다. 상기 징후의 비-제한 예는 재생 조직의 혈관형성, 허혈성 사지 질환, 뇌 허혈, 동맥경화증을 포함한 혈관 염증의 병태, 무혈관 괴사, 모발 성장의 자극 및 발기 부전을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 Tie2 효능제는, 예를 들면 누출성 혈관의 부위에서 혈관 투과도의 감소에 사용될 수 있다. 그와 같은 방법은 다양한 임상 상황에서 사용될 수 있고, 이의 비-제한 예는 약물 전달을 용이하게 하기 위해 및 방사선 감수성을 증가시키기 위해 뇌졸중, 황반 변성, 황반 부종, 림프 부종, 혈액망막 장벽의 파손, 혈액-뇌 장벽의 파손 (예를 들면, 화학치료적 처치 동안) 및 종양 맥관구조의 정규화를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 Tie2 효능제는 내피 세포의 세포자멸사를 억제하는데 사용될 수 있다. 그와 같은 방법은 다양한 임상 상황에서 사용될 수 있고, 이의 비-제한 예는 신장 섬유증, 뇌졸중, 황반 변성 및 당뇨병성 합병증 (예를 들면, 신장, 눈, 피부 및/또는 사지에서)을 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 Tie2 효능제는 상처 치유 자극에서 사용될 수 있다.
- [0949] 스크리닝 검정
- [0950] 효능제 활성을 갖는 폴리펩티드 식별 방법이 본원에서 또한 제공된다. 특히, 항원 결합 폴리펩티드는 개별 폴리펩티드 (예를 들면, 개별 항체, 항체 단편, 리간드, 등)으로서 표현된 경우 효능제 활성을 가질 수 없지만, 동일한 폴리펩티드가 본원에 기술된 바와 같이 다량체 복합체의 맥락에서 나타난 경우, 복합체는 효능제 활성을 나타낼 수 있다. 따라서, 개별 폴리펩티드의 효능제 활성을 위한 스크리닝에 의해, 위음성으로서 폐기되는 수많은 후보자, 예를 들면, 복합체에서 함유된 경우 효능제로서 작용하는 능력을 갖지만 단리된 형태로 존재한 경우 상기 활성을 나타내지 않는 폴리펩티드가 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 바와 같이 항원 결합 복합체는 효능제 활성을 갖는 것을 식별하기 위해 후보자 폴리펩티드의 초기 스크린(screen)에서 사용될 수 있다.



- [0951] 따라서, 특정 구현예에서, 본 출원은 효능제 활성을 갖는 항원 결합 폴리펩티드 (또는 항원 결합 복합체)의 신규한 식별 방법을 제공한다. 상기 방법은 하기를 포함한다: 본원에 기술된 복수의 항원 결합 복합체를 제공하는 단계, 세포 표면 수용체에 대하여 항원 결합 복합체를 스크리닝하는 단계, 및 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는 항원 결합 복합체를 선택하는 단계. 특정 구현예에서, 항원 결합 복합체는 아미노산 서열이 서로 상이한 항원 결합 복합체의 라이브러리로서 제공될 수 있다. 상기 라이브러리는 세포 표면 수용체에 결합하는 및 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 갖는 항원 결합 복합체 식별에 매우 크게 유용한 자원을 제공한다.
- [0952] 특정 구현예에서, 상기 스크리닝 검정에 유용한 항원 결합 복합체는 라이브러리일 수 있으며, 여기서 각 항원 결합 복합체는 단일특이적 2가 항체의 욕량체를 포함하고, 주어진 복합체 내 각 항체 및 각 욕량체성 복합체는 동일한 표적에 결합하는 상이한 항체, 예컨대, 본질적으로 주어진 세포 표면 표적에 상승(raised)된 단일특이적 항체의 욕량체성 복합체의 라이브러리를 함유한다. 상기 라이브러리는, 예를 들어, 세포 표면 수용체에 결합하는 및 수용체를 효능화하는 항체 (또는 항원 결합 복합체) 식별에 유용할 것이다.
- [0953] 특정 구현예에서, 그와 같은 선별 검정에서 유용한 항원 결합 복합체는 각각의 항원 결합 복합체가 2가 항체의 욕량체를 포함하고, 각각의 복합체가 2개의 상이한 표적에 결합하는 적어도 2개의 상이한 항체를 포함하고, 각각의 복합체가 동일한 2개의 표적에 결합하는 상이한 항체를 함유하는 라이브러리이다. 예를 들어, 그와 같은 라이브러리는 세포 표면 수용체 1에 결합하는 항체의 혼합물 및 세포 표면 수용체 2에 결합하는 항체의 혼합물을 함유할 수 있다. 이러한 유형의 라이브러리 스크리닝은, 예를 들어, 이중이량체성 세포 표면 수용체를 효능화하는 항체의 조합 확인에 유용할 것이고 수용체 쌍을 효능화하는 이중특이적 항체의 개발을 알릴 수 있다.
- [0954] 기타 구현예에서, 본 출원은 하기를 포함하는 항원 결합 폴리펩티드의 효능제 활성을 증가시키기 위한 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 세포 표면 수용체에 대한 항원 결합 영역 및 Fc 영역을 포함하는 항원 결합 폴리펩티드를 제공하는 단계; 및 Fc 영역으로 변형을 도입하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 변형은 항원 결합 폴리펩티드의 복합체 형성 (예를 들어, 욕량체 형성을 포함함)을 증진시키고, 그리고 상기 복합체는 상기 복합체의 개별 하부단위와 비교하여 항원 결합 폴리펩티드에 의해 결합된 세포 표면 수용체에 대한 증가된 효능제 활성을 갖는다.
- [0955] 본원에 기술된 항원 결합 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드는 당해 기술에 공지된 다양한 검정에 의해 그의 물리적/화학적 특성 및 생물학적 기능에 대하여 특성규명될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 예시된 바와 같이, 욕량체 형성은, 예를 들면, 단량체성 및 다량체성 (예를 들면, 욕량체성) 복합체의 차등 체류 시간을 모니터링하기 위해 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 이용하여 검정될 수 있다.
- [0956] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원 결합 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 단량체성 및 다량체성 (예를 들면, 욕량체성) 형태로 항원 결합 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 특정 변형된 항원 결합 폴리펩티드는 용액에서 다량체성 중 (예를 들면, 욕량체)의 백분율을 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 예시된 바와 같이, 특정 변형된 항원 결합 폴리펩티드는 용액에서 우세하게 또는 배타적으로 단량체성 중의 형성에도 불구하고 FcR-매개된 가교결합의 부재하에 강한 T 세포 증식 (예를 들면, 대조군과 비교된 경우 더 강력한 증식성 반응, 예컨대 변형(들) 없이 항원 결합 폴리펩티드)를 촉진시킬 수 있다.
- [0957] 특정 구현예에서, 항원 결합 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드는, 비제한적으로, N-말단 서열분석, 아미노산 분석, 비-변성 크기 배제 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 질량 분광분석법, 이온 교환 크로마토그래피 및 파파인 소화를 포함하는 일련의 검정을 특징으로 할 수 있다.
- [0958] 특정 구현예에서, 항원 결합 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드는 생물학적 활성, 예컨대, 예를 들어, 항원 결합 활성에 대하여 분석될 수 있다. 항원 결합 검정은 당해 기술에 공지되어 있고, 예를 들어, 웨스턴 블랏, 방사성면역검정, ELISA (효소 연결된 면역흡수제 검정), "샌드위치" 면역검정, 면역침전 검정, 형광 면역검정, 및 단백질 A 면역검정과 같은 기술을 이용하는 임의의 직접적인 또는 경쟁적 결합 검정을 포함하여 본원에서 사용될 수 있다.
- [0959] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드는 효능제 활성에 대하여 분석될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드의 효능제 활성은 리간드가 첨가된 경우와 비교된 때 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드가 세포 배양 동안 첨가된 경우 성장용 리간드에 의존하고 있는 세포가 동일한 방식으로 성장할지 여부의 분석에 의해 결정될 수 있다. 세포가 동일한 또는 유사한 방식으로 성장하면, 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드는 작용적 활성을 갖는 것으로 예측된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드의 효능제 활성은 리간드가 첨가된 경우

와 비교될 경우, 세포 배양 동안 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드가 첨가될 경우 고유 리간드-의존적 활성화 (비제한적으로 성장)를 갖는 세포주가 동일한 반응을 도시하는지 아닌지 여부를 분석함에 의하여 예측될 수 있다. 세포주가 리간드에 대하여 동일하거나 유사한 반응을 도시할 경우, 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드는 작용적 활성을 갖는 것으로 예측된다.

[0960] 특정 구현예에서, 상기-언급된 세포 성장 신호를 형질도입할 수 있는 세포는 세포 표면에서 리간드에 수용체 반응을 발현시킨다. 이들 세포는 리간드 (또는 효능제 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드)가 수용체에 결합하는 경우 세포 성장 신호를 형질도입한다. 특정 구현예에서, 효능제 활성을 위한 스크리닝에 유용한 세포는 세포에서 세포 표면 수용체에 리간드의 결합시 신호를 형질도입한다. 다른 구현예에서, 세포 표면 수용체가 세포 내에 신호를 형질도입하지 않는 것인 경우, 키메라성 수용체는 세포 내에 신호를 형질도입하는 수용체의 세포내 도메인에 비-형질도입 수용체의 세포외 도메인 (예를 들면, 리간드 결합 도메인)의 융합에 의해 제조된다. 리간드-결합 수용체와 융합에 의한 키메라성 수용체 작제에 적합한 수용체는, 예를 들어, G-CSF 수용체, mpl, neu, GM-CSF 수용체, EPO 수용체, c-Kit, 및 FLT-3 수용체를 포함한, 신호를 형질도입하는 임의의 수용체를 포함한다. 상기 수용체를 발현하는데 사용된 세포는, 예를 들어, BaF3, NFS60, FDCP-1, FDCP-2, CTLL-2, DA-1, 및 KT-3을 포함한다.

[0961] 특정 구현예에서, 작용적 활성화는 세포에서 특이적 반응을 유도하는 리간드 (또는 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드) 결합에 의해 야기된 임의의 활성화, 예컨대, 예를 들어, 세포 내에 신호 전송에 의한 특정 생리적 활성화에서 변화 유도를 지칭한다. 상기 생리적 활성화는, 예를 들어, 성장 활성화, 성장-유도 활성화, 생존 활성화, 분화 활성화, 분화-유도 활성화, 전사 활성화, 막 수송 활성화, 결합 활성화, 단백질 분해 활성화, 인산화/탈인산화 활성화, 산화-환원 활성화, 전이 활성화, 핵산 분해 활성화, 탈수 활성화, 세포 사멸-유도 활성화, 및 세포자멸사-유도 활성을 포함한다.

[0962] 본원에 기술된 작용적 활성화는 당해 분야의 숙련가에 공지된 방법에 의해 예측될 수 있다. 예를 들어, 작용적 활성화는 지표로서 세포 성장을 이용하는 방법에 의해 평가될 수 있다. 더 구체적으로, 작용적 활성화가 결정되는 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드는 효능제-의존적 성장을 보여주는 세포에 첨가되고, 세포는 배양된다. 다음으로, 생능 세포 수에 의존하는 특정한 파장에서 색상 반응을 보여주는 시약, 예컨대 WST-8은 첨가되고, 흡광도는 측정된다. 작용적 활성화는 지표로서 측정된 흡광도를 이용하여 예측될 수 있다.

[0963] 특정 구현예에서, 효능제 활성화는 리간드 (또는 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드)에 노출시 세포에서 정량적 및/또는 정성적 변화를 모니터링할 수 있는 지표를 이용하여 결정된다. 예를 들어, 무세포 검정 지표, 세포-기반 검정 지표, 조직-기반 검정 지표, 및 생체내 검정 지표를 이용하는 것이 가능하다. 무세포 검정에서 사용될 수 있는 지표는 단백질, DNAs, 또는 RNAs에서 효소 반응, 정량적 및/또는 정성적 변화를 포함한다. 상기 효소 반응은, 예를 들어, 아미노산 전달, 당 전달, 탈수, 탈수소화, 및 기질 절단을 포함한다. 대안적으로, 단백질 인산화, 탈인산화, 이량체화, 다량체화, 가수분해, 및 해리; DNA 또는 RNA 증폭, 절단, 및 확장은 무세포 검정에서 지표로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 신호 형질도입 경로의 단백질 인산화 다운스트림은 검출 지표로서 사용될 수 있다. 세포 표현형에서 변경, 예를 들어, 생성물에서 정량적 및/또는 정성적 변경, 성장 활성화에서 변경, 세포 수에서 변경, 형태적 변경, 또는 세포 특성에서 변경은 무세포 검정에서 지표로서 사용될 수 있다. 생성물은, 예를 들어, 분비성 단백질, 표면 항원, 세포내 단백질, 및 mRNAs를 포함한다. 형태적 변경은, 예를 들어, 수지상조직 형성 및/또는 수지상조직 수에서 변경, 세포 편평도에서 변경, 세포 연신/축류 비에서 변경, 세포 크기에서 변경, 세포내 구조에서 변경, 세포 집단의 불균일성/균일성, 및 세포 밀도에서 변경을 포함한다. 상기 형태적 변경은 현미경하에 관측될 수 있다. 지표로서 사용되는 세포 특성은 앵커 의존성, 사이토카인-의존적 반응, 호르몬 의존성, 약물 내성, 세포 운동성, 세포 이동 활성화, 박동성 활성화, 및 세포내 서브스트랜스에서 변경을 포함한다. 세포 운동성은 세포 침윤 활성화 및 세포 이동 활성을 포함한다. 세포내 물질에서의 변경은, 예를 들어, 효소 활성화에서 변경, mRNA 수준, 세포내 신호전달 분자의 수준 예컨대  $Ca^{2+}$  및 cAMP, 및 세포내 단백질 수준을 포함한다. 세포 막 수용체가 사용되는 경우, 수용체 자극에 의해 유도된 세포 증식 활성화에서 변경은 지표로서 사용될 수 있다. 조직-기반 검정에서 사용되는 지표는 대상체 조직에 적절한 기능성 변경을 포함한다. 생체내 검정에서, 조직 중량에서 변경, 혈액 시스템에서 변경 (예를 들어, 혈액 세포 수, 단백질 함량, 또는 효소 활성화에서 변경), 전해질 수준에서 변경, 및 순환 시스템에서 변경 (예를 들어, 혈압 또는 심박수에서 변경).

[0964] 상기 검출 지표 측정을 위한 임의의 적합한 방법은 본원에 기술된 방법에 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 흡광도, 발광, 색상 전개, 형광, 방사능, 형광 분극화, 표면 플라즈몬 공명 신호, 시간-분해 형광, 질량, 흡수 스펙트럼, 광 산란, 및 형광 공명 에너지 전달이 사용될 수 있다. 이들 측정 방법은 당해 분야의 숙련가에 공지되고 목적에 의존하여 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 흡수 스펙트럼은 종래의 광도계, 플레이트 리더,

또는 그런 것의 이용에 의해 측정될 수 있고; 발광은 발광분석기 또는 그런 것으로 측정될 수 있고; 형광은 형광측정기 또는 그런 것으로 측정될 수 있다. 질량은 질량 분광분석기로 측정될 수 있다. 방사능은 방사선의 유형에 의존하여 디바이스 예컨대 감마 계수기로 측정될 수 있다. 형광 분석화는 BEACON (TaKaRa)으로 측정될 수 있다. 표면 플라즈몬 공명 신호는 BIACORE로 측정될 수 있다. 시간-분해 형광, 형광 공명 에너지 전달, 또는 그런 것은 ARVO 또는 그런 것으로 측정될 수 있다. 더욱이, 흐름 세포측정기는 또한 측정에 사용될 수 있다. 검출 지표의 2 이상의 상이한 유형을 측정하기 위해 상기 방법 중 하나를 이용하는 것이 가능하다. 검출 지표의 더 큰 수는 또한 동시에 및/또는 연속하여 2 이상의 측정 방법의 이용에 의해 조사될 수 있다. 예를 들어, 형광 및 형광 공명 에너지 전달은 형광측정기로 동시에 측정될 수 있다.

[0965] OX40 검정

[0966] 상기 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 특정 측면은 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성화에 관한 것이다. 당해 분야의 숙련가에 의해 기술적으로 인식될 바와 같이, 세포 표면 수용체에 대한 효능제 활성을 측정하는데 사용된 특정한 검정(들)은 특정한 세포 표면 수용체에 의존할 수 있다. OX40 활성을 측정하는 것에 관한 검정이 하기에 제공된다. 당해 기술에서 상기 지도 및 통상 지식에 기반하여, 당해 분야의 숙련가는 본원에 기술된 다른 세포 표면 수용체를 위한 검정을 적합하게 식별할 수 있다.

[0967] 일 양태에서, 검정은 생물학적 활성을 갖는 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체 식별을 위하여 제공된다. 생물학적 활성은, 예를 들면, 하기를 포함할 수 있다: OX40 결합 (예를 들면, 결합 인간 및/또는 시노물구스 OX40), OX40-매개된 신호 형질도입 증가 (예를 들면, NFkB-매개된 전사 증가), 인간 OX40을 발현하는 세포 (예를 들면, T 세포) 고갈, ADCC 및/또는 식세포작용에 의해 인간 OX40을 발현시키는 세포 고갈, 예를 들면, 효과기 T 세포 증식 증가 및/또는 효과기 T 세포에 의한 사이토카인 생산 (예를 들면, 감마 인터페론) 증가에 의한, T 효과기 세포 작용 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포) 증진, 예를 들면, 기억 T 세포 증식 증가 및/또는 기억 T 세포 (예를 들면, 감마 인터페론)에 의한 사이토카인 생산 증가에 의한, 기억 T 세포 작용 (예를 들면, CD4+ 기억 T 세포) 증진, 또는 Treg 억제 감소에 의한 조절 T 세포 작용 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 작용) 억제. 특정 구현예에서, OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는 인간 효과기 세포로의 결합의 부재 하에서 상기 열거된 생물학적 활성 중 하나 이상을 갖는다. 특정 구현예에서, OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체는 상기 열거된 생물학적 활성 중 하나 이상을 갖고, 인간 효과기 세포에 결합한다. 생체내 및/또는 시험관내에서 이러한 생물학적 활성을 갖는 항체가 또한 제공된다.

[0968] 특정 구현예에서, 본 발명의 항체는 상기 생물학적 활성에 대하여 시험된다.

[0969] T 세포 상호작용은 당해 기술에서 공지된 방법을 이용하여 검정될 수 있고 예시적 방법은 본원에서 개시된다. 예를 들어, T 세포 (예를 들면, 기억 또는 효과기 T 세포)는 말초 백색 혈액 세포로부터 측정될 수 있다 (예를 들면, 피콜 구배 원심단리를 이용하여 인간 전혈로부터 분리될 수 있다). 기억 T 세포 (예를 들면, CD4+ 기억 T 세포) 또는 효과기 T 세포 (예를 들면 CD4+ Teff 세포)는 당해 기술에서 공지된 방법을 이용하여 PBMC로부터 분리될 수 있다. 예를 들어, Miltenyi CD4+ 기억 T 세포 분리 키트 또는 Miltenyi 비처리 CD4+ T 세포 분리 키트는 사용될 수 있다. 분리된 T 세포는 항원 제시 세포 (예를 들면, CD32 및 CD80을 발현시키는 조사된 L 세포)의 존재하에 배양되고, OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체의 존재 또는 부재 하에 항-CD3 항체의 부가로 활성화된다. T 세포 증식에서의 OX40 항체에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체의 효과는 당해 기술에서 잘 알려진 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, CellTiter Glo 키트 (Promega)는 사용될 수 있고, 결과는 다중 표지 측정장치 (Perkin Elmer) 상에서 판독한다. T 세포 작용에 관한, OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체의 효과는 또한 T 세포에 의해 생산된 사이토카인의 분석으로 측정될 수 있다. 일 구현예에서, CD4+ T 세포에 의한 인터페론 감마의 생산은, 예를 들면, 세포 배양 상청액에서 인터페론 감마의 측정으로 측정된다. 인터페론 감마의 측정 방법은 당해 기술에서 공지된다.

[0970] Treg 세포 작용은 당해 기술에서 공지된 방법을 이용하여 검정될 수 있고 예시적 방법은 본원에서 개시된다. 하나의 예에서, 효과기 T 세포 증식을 억제하기 위한 Treg의 능력이 검정된다. T 세포는 당해 기술에서 공지된 방법 (예를 들면, 기억 T 세포 또는 비처리 T 세포의 분리)을 이용하여 인간 전체의 혈액으로부터 분리된다. 정제된 CD4+ 비처리 T 세포는 (예를 들면, CFSE로) 표지되고 정제된 Treg 세포는 상이한 시약으로 표지된다. 조사된 항원 제시 세포 (예를 들면, CD32 및 CD80을 발현시키는 L 세포)는 표지된 정제된 비처리 CD4+ T 세포 및 정제된 Tregs로 공-배양된다. 공-배양물은 항-CD3 항체를 이용하여 활성화되고 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체의 존재 또는 부재하에 시험된다. 적합한 시간 (예를 들면, 공동배양의 6 일) 이후, CD4+ 비처리 T 세포 증식의 수준은 FACS 분석을 이용하여 감소된 표지 염색 (예를 들면, 감소된 CFSE 표지 염색)에서 염료 희석으로



추적된다.

[0971] OX40 신호전달은 당해 기술에서 잘 알려진 방법을 이용하여 검정될 수 있고 예시적 방법은 본원에서 개시된다. 일 구현예에서, 리포터 유전자 (예를 들면, 베타 루시페라아제)에 융합된 NFkB 프로모터를 포함한 리포터 유전자 및 인간 OX40을 발현시키는 형질전환 세포는 생성된다. 세포로의 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체의 부가, 리포터 유전자에 대한 검정을 이용하여 검출되는, 증가된 NFkB 전사를 초래한다.

[0972] 식세포작용은, 예를 들면, 단핵구-유도된 대식세포, 또는 U937 세포 (성숙한 대식세포의 형태학 및 특징을 갖는 인간 조직구성 림프종 세포주)를 이용함으로써 검정될 수 있다. OX40 발현 세포는 OX40에 결합하는 효능제 항원 결합 복합체의 존재 또는 부재하에 단핵구-유도된 대식세포 또는 U937 세포에 부가된다. 적합한 기간 동안 세포의 배양 이후, 식세포작용의 백분율은 1) 대식세포 또는 U937 세포 및 2) OX40 발현 세포의 마커에 대하여 이중 염색하는 세포의 백분율 시험, 및 OX40 발현 세포 (예를 들면, GFP)의 마커를 보여주는 세포의 총 수로 이의 분할에 의해 측정된다. 분석은 유세포측정으로 실시될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 분석은 형광성 현미경검사 분석으로 실시될 수 있다.

[0973] 임의의 상기 시험관내 검정에서 사용을 위한 세포는 OX40을 자연적으로 발현시키는 또는 OX40을 발현시키기 위해 가공된 세포 또는 세포주를 포함한다. 상기 세포는 OX40을 자연적으로 발현시키는 활성화된 T 세포, Treg 세포 및 활성화된 기억 T 세포를 포함한다. 상기 세포는 또한 OX40을 발현시키는 세포주 및 OX40을 정상적으로 발현시키지 않지만 핵산 암호화 OX40으로 형질감염된 세포주를 포함한다. 임의의 상기 시험관내 검정에서 사용을 위한 본원에서 제공된 예시적 세포주는 인간 OX40을 발현시키는 형질전환 BT474 세포 (인간 유방암 세포주)를 포함한다.

### [0974] III. 약제학적 조성물

[0975] 본원에 기술된 항원 결합 복합체 및 폴리펩티드는 팬츠은 의료 관행에 부합되는 방식으로 제형화되고, 투약되고, 그리고 투여될 수 있다. 이와 관련하여 고려할 인자들은 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 대상체의 임상적 조건, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄 및 의학적 관행자에게 공지된 다른 인자들을 포함한다. 투여되는 복합체 또는 단백질의 "치료적 유효량"은 상기 고려사항들에 의해 지배될 것이고, 특정한 장애 (예를 들어, 암, 알러지성 또는 염증성 장애, 또는 자가면역 장애)를 예방, 완화, 또는 치료하는데 필요한 최소량이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 복합체 및 단백질은 장애를 예방 또는 치료하는데 현재 사용된 하나 이상의 제제로 임의로 제형화될 수 있다. 이러한 다른 제제의 유효량은 제형에 존재하는 복합체 또는 단백질의 양, 장애 또는 치료 형태 및 상기 논의된 다른 요인에 따라 좌우된다.

[0976] 치료 제형은 선택적인 생리적으로 허용가능한 캐리어, 부형제 또는 안정제와 요망된 정도의 순도를 갖는 활성 성분의 혼합에 의해 당해 기술에 공지된 표준 방법을 이용하여 제조된다 (Remington's Pharmaceutical Sciences (20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA). 허용가능한 담체는 염수, 또는 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 항산화제, 예컨대 아스코브산; 저분자량 (약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신; 당당류, 이당류, 및 다른 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당알콜, 예컨대 만니톨 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 TWEEN™, PLURONICS™, 또는 PEG를 포함한다.

[0977] 특정 구현예에서, 제형은 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 염화나트륨을, 바람직하게는 약 생리적 농도로 함유한다. 임의로, 본 발명의 제형은 약제학적으로 허용가능한 보존제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서 보존제 농도는, 전형적으로 v/v로 0.1 내지 2.0% 범위이다. 적합한 보존제는 약제학적 기술에 공지된 것을 포함한다. 벤질 알코올, 페놀, m-크레졸, 메틸파라벤, 및 프로필파라벤은 바람직한 보존제이다. 임의로, 본 발명의 제제는, 0.005 내지 0.02%의 농도에서의 약제학적으로 허용가능한 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0978] 본원의 제형은 또한 치료되는 특정 명시를 위해 필요한 것으로서 둘 이상의 활성 화합물(바람직하게는 서로에게 부작용을 일으키지 않는 보완적 활성을 갖는 것)을 함유할 수 있다. 이와 같은 분자는 의도하는 목적에 유효량으로 병용하여 적절히 존재한다.

[0979] 활성 성분은 또한, 예를 들어, 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타실레이트) 마이크로캡슐, 각각에, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀전, 나노-입자 및 나노캡슐)에 또

는 매크로에멀전에 포함될 수 있다. 상기 기술은 다음 문헌에 개시되어 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences (상기).

[0980] 서방성 제제가 제조될 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는, 매트릭스가 형성화된 물품, 예컨대 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태인, 항원 결합 복합체 또는 항원 결합 폴리펩티드를 함유하는 고체 소수성 폴리머의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 지속-방출 매트릭스의 예는 하기를 포함한다: 폴리에스테르, 하이드로겔 (예를 들면, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드 (미국 특허 번호 3,773,919), L-글루탐산과  $\gamma$  에틸-L-글루타메이트와의 코폴리머, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글라이콜산 코폴리머 예컨대 LUPRON DEPOT™ (락트산-글라이콜산 코폴리머 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사 가능 미소구체), 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산. 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글라이콜산과 같은 중합체가 100일 이상 동안 분자를 방출할 수 있지만, 특정 하이드로겔은 보다 짧은 기간 동안 단백질을 방출한다. 캡슐화된 항원 결합 복합체(들) 또는 항원 결합 폴리펩티드(들)가 장기간 동안 신체에 잔류하는 경우, 이들은 37° C에서의 수증 노출 결과로서 변성되거나 응집될 수 있어, 생물학적 활성의 상실 및 면역원성의 가능한 변화를 유발한다. 이상적인 전략은 관여된 기작에 의존한 안정화를 위해 창안될 수 있다. 예를 들어, 응집 기전이 티오-디설파이드 상호교환을 통한 분자간 S-S 결합 형성인 것으로 밝혀진 경우, 안정화는 설프하이드릴 잔기를 변형시키고, 산 용액으로부터 동결건조시키고, 수분 함량을 조절하고, 적당한 첨가제를 사용하고, 특이적 중합체 매트릭스 조성물을 개발함에 의해 성취될 수 있다.

[0981] 본원에 기술된 복합체 또는 폴리펩티드는, 공지된 방법에 따라, 예컨대 볼러스로서 정맥내 투여 또는, 근육내, 복강내, 내척수내, 피하, 관절내, 활막내, 척추강내, 경구, 국소, 또는 흡입 경로에 의해, 일정 기간에 걸쳐 연속 주입으로, 인간 대상체에 투여될 수 있다. 광범위한 부작용 또는 독성이 단백질에 의해 기술적으로 인식된 표적 분자에 대한 길항작용과 관련되면 국부 투여는 특히 요망될 수 있다. 생체의 전략은 치료적 적용에 또한 사용될 수 있다. 생체의 전략은 본 발명의 단백질 또는 복합체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 이용한, 상기 대상체로부터 획득된 형질감염된 또는 형질도입된 세포를 포함한다. 형질감염된 또는 형질도입된 세포는 그 다음 상기 대상체에게 되돌려진다. 세포는, 비제한적으로, 조혈 세포 (예를 들면, 골수 세포, 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, T 세포, 또는 B 세포), 섬유아세포, 상피 세포, 내피 세포, 케라틴생성세포, 또는 근육 세포를 포함한 임의의 광범위한 유형일 수 있다.

#### [0982] IV. 제조물품

[0983] 본 발명의 또 다른 구현에는 본원에 기술된 바와 같이 하나 이상의 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드, 및 장애 (예를 들어, 자가면역 질환 또는 암)의 치료 또는 진단에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품이다. 제조 물품은 용기 및 그 용기에 또는 관련된 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적절한 용기에는 예로서, 병, 바이알, 주사기 등이 포함된다. 상기 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 증상의 치료에 효과적인 조성물을 보유하며 멸균 액세스 포트를 가질 수 있다(예를 들면, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 뚫릴 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 상기 조성물 내의 적어도 하나의 활성 제제는 본원에 기술된 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드이다. 표지 또는 패키지 삽입물은, 상기 조성물이 특정한 상태를 치료하는데 사용됨을 나타낸다. 표지 또는 패키지 삽입물은 항원 결합 복합체 또는 폴리펩티드 조성물을 대상체에게 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함할 것이다. 본원에 기재된 병용 요법을 포함하는 제조 물품 및 키트가 또한 고려된다.

[0984] 패키지 삽입물은 이러한 치료 제품의 사용에 관한 징후, 용법, 투여량, 투여, 사용금지사유 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 치료 제품의 상업적 패키지에 관례상 포함된 설명서를 말한다.

[0985] 추가적으로, 제조물품은 약제학적으로 허용가능한 완충용액, 예컨대 정균처리한 주사용수(BWFI), 인산-완충용액 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 2차 용기를 추가로 포함할 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 포함한, 상용 및 사용자 관점으로부터 고려된 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0986] 상기 서면 명세서는 당업계의 숙련자가 본 발명을 실시하기에 충분한 것으로 간주된다. 하기 실시예는 단지 설명하기 위해 제공된 것이고, 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 진실로, 본원에 도시되고 설명된 것들 이외에 본 발명의 다양한 변형들이 상기 설명으로부터 당업계의 숙련자들에게 명백하고, 첨부된 청구항의 범위 내에 속할 것이다.

[0987] 실시예

[0988] 실시예 1. 변이체 용량체성 항체의 가공 및 특성규명

- [0989] 표적 수용체에 대한 효능제 활성을 매개하는 항체 발견에서 관심이 성장하고 있다. 효능제 항체는 대리 리간드로서 작용하는 효과에서 신호전달에 생산적인 방식으로 수용체에 결합한다. 일부 표적에 대하여 항체-매개된 효능작용은, IgG의 동종이량체성 성질을 이용하는, 수용체의 2가 결합을 통해 가능할 수 있다. 그러나 일부 수용체 시스템은 활성을 유도하기 위해 다가 가교결합을 요구하고, 이로써 수용체는 최적의 신호전달을 유도하기 위해 클러스터 속에 함께 유인된다. 이들 수용체에 대하여, *생체내* 항체 가교결합은 전형적으로 Fc 수용체와 항체 Fc의 결합에 의해 가능해진다 (Wilson et al., 2011, Cancer Cell 19:101-13; Kim & Ashkenazi, 2013, J Exp Med 210:1647-51; Stewart et al., 2014 Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2:1-10).
- [0990] 우리는 항체 육량체화가 1) 항체 효능제 활성을 촉진시킬 수 있고 2) 효과기-매개된 가교결합의 부재하에 효능제 활성을 가능하게 하는지를 탐구하였다. 최근 작업은 인터-Fc 상호작용이 천연 인간 IgG 항체의 육량체화를 위한 성향을 매개한다는 것 (Diebold et al., 2014, Science 343:1260-1263; Davies et al., 2014, Molecular Immunology 62:46-53), 및 가공된 변이체가 육량체 형성을 촉진시킬 수 있다는 것 (Diebold et al., 2014, Science 343:1260-1263; PCT/EP2012/063339)을 시사하고 있다. 상기 작업에서, 용액에서 항체 육량체화를 촉진시키는, 본원에서 RGY로 칭해지는 E345R/E430G/S440Y인, 삼중-치환 변이체가 기재된다.
- [0991] RGY 치환은 항-OX40 인간화된 항체 (hu1A7)의 Fc 영역에서 가공되었다 (서열 번호: 56 및 57). OX40은 T 세포의 표면에서 TNFRSF이고, OX40에 대한 효능제 항체는 가교결합-의존 방식으로 천연 리간드 OX40L과 유사한 공-자극 활성을 제공한다고 보여지고 있다 (Voo et al., 2013, J. Immunol., 191:3641-50). RGY 치환은 비교측정기로서 항-Her2 항체 트라스투주맵 (본원에서 hu4D5 또는 4D5로 칭함)의 Fc 영역에서 또한 가공되었다.
- [0992] RGY 치환은 표준 분자 생물학 기술을 이용하여 pRK 포유동물 발현 벡터에서 항-OX40 hu1A7 IgG1 및 항-Her2 트라스투주맵 IgG1의 중쇄에서 가공되었다 (Eaton et al., 1986, Biochemistry 25:8343-8347). 각 항체에 대한 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 pRK 벡터 DNA를 발현을 위하여 HEK293 세포로 공형질감염시키고, 그리고 수득된 단백질을 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 사용하여 상청액으로부터 정제하였다. 정제된 항체는 그들의 겔보기 분자량을 특성규명하기 위해 분석적 크기 배제 칼럼 (SEC)에서 실행되었다. 데이터는, **도 1**에 도시된다. 반면에 IgG 표준은 근사 단량체 (~150 kDa)의 칼럼에서 체류 시간으로 실행되고, hu1A7 및 hu4D5 둘 모두의 RGY 변이체 버전은 단량체성 (~150 kDa)과 육량체성 (~900 kDa) 중 사이 평형을 입증하고 육량체가 우세한 집단이다. 변이체 항체의 크기의 더욱 정확한 측정은 다중 각 광 산란으로 결합된 크기 배제 크로마토그래피 (SEC-MALS)를 이용하여 수득되었다. **도 2**에 도시된 데이터는, 육량체성 (865 kDa) 중 및 단량체성 (157 kDa) 항체의 더 작은 집단의 존재를 확인한다.
- [0993] 일련의 변이체는 항체 육량체 형성에 개별 RGY 치환의 기여를 탐구하기 위해 작제되었다. 단일 및 이중 치환 변이체는 표준 분자 생물학 방법을 이용하여 hu4D5의 Fc 영역에서 작제되었다. 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 pRK 벡터 DNA를 발현을 위하여 HEK293 세포로 공형질감염시키고, 그리고 수득된 단백질을 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 사용하여 상청액으로부터 정제하였다. 정제된 항체는 그들의 겔보기 분자량을 특성규명하기 위해 분석적 SEC에서 실행되었다. **도 3**에 도시된 데이터는, 삼중 치환 변이체 RGY (E345R/E430G/S440Y)만이 적절한 육량체 형성을 유발한다는 것을 표지한다. 전체 단일 변이체 R (E345R), G (E430G), 및 Y (S440Y), 뿐만 아니라 이중 변이체 RG (E345R/E430G), RY (E345R/S440Y), 및 GY (E430G/S440Y)는 단지 항체 단량체의 체류 시간을 가진 크로마토그래피 피크를 초래하였다.
- [0994] *실시예 2. 약화된 효과기 결합으로 변이체 육량체성 항체의 가공*
- [0995] RGY 변이체의 이전의 특성규명은 보체 활성화에서 육량체화의 역할에 전적으로 집중하였다 (Diebold et al., 2014, Science 343:1260-1263; PCT/EP2012/063339). 그에 반해서, 현행 작업은 항체 효능작용을 증진시키기 위해, 또는 효과기-매개된 가교결합의 부재하에 수용체 효능작용 활성을 잠재적으로 가능하게 하기 위해 Fc-가공된 육량체화의 유용성을 탐구한다. *생체내* 항체 가교결합 (전형적으로 "가교결합 의존적 활성"으로 칭함)에 대한 Fc 수용체 결합의 신뢰는 Fc 수용체 또는 보체 결합이 효능화되고 있는 동일한 표적 세포의 효과기-매개된 고갈로 이어질 수 있기 때문에 요망된 치료 효과에 역효과적일 수 있다.
- [0996] 다양한 돌연변이 전략은 단클론성 항체의 효과기 작용 특성 감소를 위하여 기재되어 있다 (Strohl, 2009, Curr Opin in Biotech 20:685-691). 두 접근법은 육량체성 항체의 효과기-약화된 버전을 가공하는데 사용되었다. 제 1, RGY 치환은, Fc 영역의 위치 297에서 보존된 N-연결된 글리코실화 부위를 제거하는, 치환 N297G와 이들의 배합에 의해 탈글리코실화된 Fc 영역의 맥락에서 작제되었다. 제 2 접근법은, Fc 수용체 및 보체에 결합을 감소시킨다고 이전에 보여진 바 있는 (참조 예를 들면, US 공개 번호 2012/0251531), 치환 L234A, L235A, 및 P329G (L234A/L235A/P329G 삼중 변이체는 LALAPG로 칭함)과 RGY 치환을 조합하였다. 변이체는 돌연변이생성 기술을 이



용하여 hu4D5 및 hu1A7 둘 모두에서 작제되었고, 항체는 상기 기재된 바와 같이 발현 및 정제되었다. 정제된 항체는 그들의 겔보기 분자량을 특성규명하기 위해 분석적 SEC에서 실행되었다. 데이터는, **도 4** (hu4D5에 대하여) 및 **도 5** (hu1A7에 대하여)에 도시된다. 놀랍게도, RGY/LALAPG 변이체는 RGY 단독에 비교가능하게 욕량체화하였던 반면에, RGY/N297G 변이체는 욕량체화하지 않았다. 이론에 의한 구속됨 없이, 이들 데이터는 클리코실화가 욕량체의 형성에 중요하다는 것을 시사한다. 상기 결과는 탈글리코실화된 인간 IgG4 Fc의 결정 구조에서 결정 팩킹에 의해 관측된 욕량체성 배열과 대조적이다 (Davies et al., 2014, Molecular Immunology 62:46-53). 그림에도 불구하고, RGY/LALAPG 조합 변이체에 대한 결과는 효과기-약화된 욕량체성 항체의 성공적인 가공을 최초로 입증한다.

[0997] 실시예 3. 욕량체성 항-OX40 항체의 효능제 활성

[0998] OX40은, 마우스 및 인간 종양에서 침윤하는 세포를 포함하는, 항원 경험있는 효과기 T (Teff) 및 조절 T (Treg) 세포에서 발현된 TNFRSF 구성원 공자극 분자이다. 효능제 항체에 의한 OX40의 활성화는 Teff 활성화 증진 및 Treg 매개된 억압의 억제에 의해 항-종양 면역성을 촉진시키는 것으로 나타났다 (Voo et al., 2013, J. Immunol, 191:3641-50). OX40은 TNFRSF 구성원이고 항-OX40 항체에 의한 효능작용은 가교결합이 필요한 것으로 및 생체내 Fc $\gamma$ R와 상호작용에 의존적인 것으로 입증되었다.

[0999] 변이체 항-OX40 항체는 OX40 수용체를 효능화하기 위한 그들의 능력에 대하여 시험되었다. CD4+ 기억 T 세포 (CD4+ CD45RO+)는 버피 코트로부터 분류되었고 CD80 (B7-1) 및 CD32a (Fc $\gamma$ RIIa)를 발현하는 L 세포는 대리 항원 제시 세포 (APCs)로서 사용되었다. CD4+ 기억 T 세포는 L 세포로 항온처리되었고, 가용성 항-CD3 항체 (마우스 항-인간 CD3 클론 SP34) 및 대조군으로서 항-OX40 항체 또는 항-Her2 항체의 증가하는 농도로 자극되었다. 세포는 7 일 동안 배양되었고, 수거되었고, 세포 역가 글로우 (Promega)에 의한 T 세포 및 증식 ELISA에 의한 사이토카인 방출에 대하여 검정되었다.

[1000] T 세포 증식 데이터는 **도 6**에 도시된다. hu1A7 항-OX40 항체의 욕량체성 RGY 변이체는 천연 IgG1에 비해 T 세포 공-자극의 증진된 수준을 제공하였다. 항-Her2 항체, RGY 또는 천연 IgG1은 무 활성을 보여주었다. T 세포 활성화의 증진의 더욱 극적인 수준은 IL-13 및 L-5의 방출 측정에 의해 관측되었다 (**도 7**).

[1001] 본 실험에서 모든 항-OX40 항체가 절충되지 않은 Fc 수용체 계합을 갖기 때문에, **도 6** 및 **도 7**에서 데이터는 욕량체성 항체가 (L 세포에서 Fc $\gamma$ RIIa에 의해 제공된) Fc $\gamma$ R-매개된 가교결합의 존재하에 T 세포 활성화 및 증식을 증진시킬 수 있다는 것을 나타낸다. LALAPG 치환을 통해 가공된, 효과기-약화된 항체는 동일한 검정에서 시험되었다. **도 8**은 본 실험에 대하여 T 세포 증식 및 사이토카인 방출 데이터를 보여준다. hu1A7 천연 IgG1과 대조적으로, 효과기-약화된 변이체 (LALAPG)는 T 세포 증식 또는 사이토카인 방출의 무 공-자극을 제공하였다. 이는 가교결합이 항-OX40 항체의 활성화에 필요하다는 것을 입증하는 이전의 작업과 일관된다 (Voo et al., 2013, J. Immunol, 191:3641-50). 현저하게, 효과기-약화된 욕량체성 hu1A7 (RGY LALAPG)은 T 세포 증식 및 사이토카인 방출 모두로 모니터링된 때 강력한 공자극 활성을 매개한다. 욕량체성 RGY LALAPG의 활성화는 욕량체성 RGY 단독에 비교할만하였거나 상기보다 약간 미만이었고, 천연 IgG1 hu1A7보다 더 컸다. 이들 결과는 고차 올리고머성 구조에 대한 항-OX40 항체 가공이 Fc 수용체 계합에 의한 가교결합에 관한 신뢰 없이 OX40 효능제 활성을 가능하게 할 수 있다는 것을 입증한다. RGY 변이체 항체가 단량체성과 욕량체성 중 사이 평형 상태에서 실재하는 것처럼 보이기 때문에, 우리는 상이한 RGY 변이체가 서로 교환할 가능성을 조사하였다. hu1A7\_hIgG1(RGY), hu4D5\_hIgG1(RGY), 및 대조 항체는 1:1 비로 혼합되었고 4°C에서 며칠 동안 항온처리되었다. Ni-NTA HisSorb 스트립은 1 ug/ml 인간 his-OX40 항원으로 코팅되었다. 세정 이후, 가변된 농도의 혼합된 항체가 첨가되었다. 세정 이후, 1 ug/ml 바이오티닐화된-Her2-ECD가 첨가되었고, HRP-스트렙타비딘이 첨가되었고, 플레이트는 및 인 비전(Envision) 플레이트 판독기로 판독되었다. 결과(**도 9**)는 RGY 항체가 이중 특이성을 갖는 혼합된 욕량체를 형성하기 위해 서로 선택적으로 교환하는 것을 나타낸다. 상기 교환 평형이 이중 또는 더 큰 특이성을 갖는 욕량체성 복합체를 생성하는데 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들어, 동일한 항원 내에 2 상이한 항원 또는 2 상이한 에피토프를 표적하는 혼합된 욕량체가 생성될 수 있다.

[1002] 실시예 4. 욕량체성 항-OX40 항체의 생체내 항-종양 활성

[1003] 생체내 욕량체성 항-OX40 항체의 활성을 시험하고자 우리는 RGY 욕량체성 항체 복합체가 혈청에 의해 경쟁되는지를 처음으로 시험하였다. 결과는 RGY 욕량체성 복합체가 10 mg/ml 재조합 IgG 또는 인간 소 혈청에 의해 경쟁되지 않았다는 것을 표시하였다 (데이터 도시되지 않음). 우리는 또한 RGY 변이체가 마우스 IgG2a를 욕량체화하지 않는 분석적 SEC 이용을 입증하였다 (데이터 도시되지 않음). 우리는 따라서 (본원에서 2D2로서 지칭된) 랫트 항-뮤린 OX40 (mOX40) 가변 영역 및 천연 또는 변이체 인간 C카파 및 인간 IgG1 (hIgG1) 불변 영역을 포함하

는 키메라성 항체 속에 RGY 변이체를 가공하였다. 분석적 SEC 데이터는 전체 RGY 및 RGY/LALAPG 변이체가 용액에서 욕량체를 형성하였다는 것을 확인하였다 (데이터 도시되지 않음).

[1004] 욕량체성 변이체 항체는 Balb/c 마우스내 동계의 EMT6/Luc 유방암 모델에서 항-종양 활성에 대하여 시험되었다. 마우스는 100 마이크로리터의 HBSS+매트리겔내 0.1 백만 EMT6/Luc 세포를 가진 제4 유방 지방체에 접종되었다. 마우스는  $\sim 150 \text{ mm}^3$  의 평균 종양 부피를 달성한 때까지 (접종후 약 7 일) 종양을 성장시켰다. 이 시점에서 (0 일째), 마우스는 하기 그룹으로 동원되었다: 1. 항-gD\_hIgG1; 2. 항-gD\_hIgG1(RGY); 3. 항-gD\_hIgG1(RGY/LALAPG); 4. 항-mOX40\_hIgG1; 5. 항-mOX40\_hIgG1(RGY); 6. 항-mOX40\_hIgG1(LALAPG); 7. 항-mOX40\_hIgG1(RGY/LALAPG). 전체 그룹에 대하여, n은 10이다. 항-gD는 단순 포진 바이러스의 당단백질 D에 결합하고 음성 대조군으로서 작용한다. 항체는 멸균된 PBS에서 희석되었고 용량 용적은 100  $\mu\text{l}$ 이었다. 전체 그룹은 0 일째에 정맥내로 단일 10 mg/kg 용량 제공되었다. 혈액은 5 마우스/그룹/시점으로부터 투여 24시간 후 및 투여 13 일 후 수집되었다. 눈은 시점 사이 변경되었다. 혈액은 다른 5 마우스/그룹으로부터 투여 6 일 후 수집되었다. 혈액은, 이소플루오란-유도된 마취 (흡입 대 효과)하에, 안와 채혈에 의해 수집되었다 (수집 용적은 100 $\mu\text{l}$ 를 초과하지 않았다). 혈청은 PK 분석용 혈액으로부터 수확되었다. 측정 및 계량은 2X/주 수집되었다. >15%의 체중 감소를 나타내는 동물은 매일 계량되었고 이들이 >20% 체중을 감소하면 안락사되었다. 부정적인 임상 사안을 보이는 동물은 중증도에 의존하여 더 자주, 최대 매일 관측되었고 빈사되면 안락사되었다. 마우스는 종양 부피가 3,000  $\text{mm}^3$  를 초과하였다면, 또는 종양이 형성되지 않았다면 3 개월 후 안락사되었다. 이들 남아있는 종양은 측정되었고 1x/주 계량되었다. 8 주 후 나타난 임의의 큰 또는 공격적으로 성장하는 종양에 대하여, 이들 특이적 마우스에 대한 측정 및 계량은 2x/주 수집되었다. 전체 연구 내내, 전체 마우스의 임상 관찰은 2x/주 수행되었다.

[1005] 항체의 약동학은 포획하기 위해 양 항-인간 IgG 항체 및 검출하기 위해 염소 항-인간 IgG-HRP를 가진 표준 ELISA를 이용하여 시험되었다. 약동학적 데이터는, 도 10에 도시된다. 결과는 RGY 및 RGY/LALAPG 변이체가 천연 인간 IgG1 항체보다 훨씬 더욱 급속하게 청소하였다는 것을 입증하였다.

[1006] 종양 용적 데이터는 도 11에서 보여진다. 그들의 급속 청소능에도 불구하고, RGY 변이체 항체는 그들의 친계 항체에 비해 항-종양 활성을 증진시켰다. hIgG1(RGY) 변이체는 천연 hIgG1에 비해 종양 사멸을 증진시켰다. 또한, hIgG1(RGY/LALAPG) 변이체는 무 항-종양 활성을 보여준 hIgG1(LALAPG)에 비해 일부 항-종양 활성을 제공하였다. 이들 결과는 욕량체성 항체가 Fc 수용체-매개된 가교결합의 부재하에 OX40 수용체의 효능제 활성을 촉진시킬 수 있다는 것을 입증하였다.

[1007] 실시예 5. 비-용액 욕량체 변이체

[1008] 우리는 생체내 RGY 변이체의 급속 청소능이 그의 크기 때문이었기 때문에 따라서 그의 거동이 항체 면역 복합체의 것과 유사하였다는 것을 가정하였다. 우리는 RGY 변이체의 개별 치환 성분이 더욱 양호한 용액 특성을 제공할 수 있어도 여전히 증진된 및/또는 Fc-독립적인 가교결합을 가능하게 할 수 있다. 단일 및 이중 치환 변이체는, 천연 hIgG1 및 LALAPG hIgG1 둘 모두의 맥락에서, 상기 기재된 바와 같이 항-hOX40 항체 hu1A7에서 작제 및 생산되었다. 또한, 변이체는 또한 hu1A7에 비해 인간 OX40에서 별개의 에피토프를 표적하는 상이한 항체 hu3C8에서 작제 및 생산되었다. Biacore 데이터 (도시되지 않음)는 이들 항체에 대한 결합 친화도가 유사하였다는 것을 입증하였다. hu1A7 KD는 0.5 nM이며, 한편 hu3C8 KD는 1.4 nM이다. 정제된 항체는 그들의 겔보기 분자량을 특성규명하기 위해 분석적 SEC에서 실행되었다. 도 12에 도시된 데이터는, hu4D5 항체로의 사전의 데이터 (도 3)을 확인하며, 이는 즉, 삼중 치환 변이체 RGY (E345R/E430G/S440Y)만이 적절한 욕량체 형성을 유발한다는 것이다. 전체 단일 변이체 R (E345R), G (E430G), 및 Y (S440Y), 뿐만 아니라 이중 변이체 RG (E345R/E430G), RY (E345R/S440Y), 및 GY (E430G/S440Y)는 단지 항체 단량체의 체류 시간을 가진 크로마토그래피 피크를 초래하였다. 유사한 결과는 hu3C8 항-hOX40 항체에 대하여 관측되었다 (데이터 도시되지 않음).

[1009] 단일 및 이중 변이체 hIgG1(LALAPG) 항체의 T 세포 활성화 활성은 상기 기재된 시험관내 인간 1차 T 세포 검정에서 시험되었다. T 세포 증식 데이터는 도 13에 도시된다. 결과는, 용액내 단량체성 종만의 형성에도 불구하고, 3개의 이중 변이체 (RG, RY, 및 GY) 및 단일 R 변이체가 FcR-매개된 가교결합의 부재하에 강한 T 세포 증식을 촉진시켰다는 것을 입증한다. G 및 Y 변이체는 또한 시험되었지만 활성화에서 무 증진을 보여주었다 (데이터 도시되지 않음). FcR-독립적인 활성화는, 인간 OX40에서 적어도 2개의 독립적인 에피토프가 T 세포 활성화를 촉진시키기 위해 항체로 표적화될 수 있다는 것을 나타내는, hu1A7 및 hu3C8 항체 둘 모두의 맥락에서 관측되었다. 본 검정에서 음성 대조군 Ab는 항-Her2 트라스투주맙 hIgG1(RGY/LALAPG)이었다.

- [1010] 변이체 항체의 항-종양 활성은, 상기 기재된 바와 같이, Balb/c 마우스내 동계의 EMT6/Luc 유방암 모델에서 시험되었다. 그룹은 하기이었다: 1. 항-gD\_hIgG1; 2. 항-mOX40\_hIgG1(LALAPG); 3. 항-mOX40\_hIgG1(RG/LALAPG); 4. 항-mOX40\_hIgG1(RY/LALAPG); 5. 항-mOX40\_hIgG1(GY/LALAPG); 6. 항-mOX40\_hIgG1(RG); 8. 항-mOX40\_hIgG1(RGY/LALAPG). 전체 그룹에 대하여, n은 10마리 마우스이다. 항-mOX40\_hIgG1(R/LALAPG); 7. 전체 그룹은 격주로, 1일째에 정맥내로 및 그 다음 이후 복강내로 10 mg/kg 복용되었다. 항체는 멸균된 PBS에서 희석되었고 용량 용적은 마우스당 100-200  $\mu$ L이었다. 혈액은 5마리 마우스/그룹/시점으로부터 제1 투여 (연구의 제2 일 및 제15일)로부터 14일 후에, 그리고 제1 투여로부터 24시간 후에 수집되었다. 혈청은 PK 분석 및 종양 측정을 위하여 혈액으로부터 수거되었고, 그리고 종양 측정은 상기 기술된 바와 같이 획득되었다.
- [1011] 종양 용적 데이터는 도 14에서 보여진다. RY LALAPG 및 RG LALAPG 변이체는 일부 항-종양 활성을 보여주었고 반면에 다른 이중 및 단일 변이체 (GY LALAPG 및 R LALAPG)는 보여주지 못했다. 현저히, LALAPG 변이체를 포함하지 않고 따라서 Fc 수용체에 여전히 결합할 수 있는 RG의 hIgG1 버전은 강한 활성을 보여주지 못했다. 이들 데이터는 hIgG1 RY 변이체가 더욱더 큰 항-종양 효능을 보여주어야 한다는 것을 시사한다. 전반적으로, 함께 시험관내 및 생체내 데이터는 용액 용량체의 형성이 FcR-매개된 가교결합의 부재하에 증진된 T 세포 활성화에 불필요하다는 것을 나타낸다. 이론에 의한 구속됨 없이, 하나의 가설은 용액내 단량체성 IgG 종으로서 거동하는 단일 및 이중 변이체가 표적 수용체 결합시 용량체성 복합체를 형성한다는 것이다.
- [1012] 실시예 6. 용량체성 항체의 교환 및 혼합된 및 비에피토프 용량체성 항체의 개념
- [1013] 상기 기재된 교환 실험(도 9)은 혼합된 용량체성 복합체가 2 이상의 상이한 항체로부터 생성될 수 있다는 것을 시사하였다. 항-OX40 효능제 활성에 관한 이의 효과를 시험하기 위해, h1A7 및 h3C8의 RY LALAPG 변이체는 단독 및 혼합물로서 T 세포 활성화 활성에 대하여 시험되었다. 도 15는 본 실험으로부터의, T 세포 증식 및 사이토카인 방출 데이터를 도시한다. 이 결과는 혼합된 h1A7/h3C8 RY LALAPG 변이체 항체가 어느 하나의 항체 단독에 비해 활성을 증진시킨다는 것을 보여준다. 이들 데이터는 혼합된 용량체성 복합체가 OX40 수용체 결합시 형성되고, 따라서 FcR-매개된 가교결합의 부재하에 다가 효능작용 및 T 세포 활성화를 제공한다는 것을 시사한다. 용량체성 변이체가 이런 에피토프 상승작용에서 활용하기 위해 이중특이적 항체 속에 가공될 수 있다는 것이 본원에서 고려된다. 예를 들어 이중특이적 항체는, 당해 기술 (예를 들면 Spiess et al., Nature Biotechnology)에 공지된 바와 같이, 가공될 수 있고 여기서 하나의 아암은 h1A7이고 다른 아암은 RY, RG, RGY, 또는 다른 용량체-촉진 변이체를 포함하는 h3C8이다.
- [1014] 실시예 7. 용량체 변이체 항-DR5 항체의 효능제 활성
- [1015] TNF-관련된 세포자멸사 유도 리간드 수용체 2 (TRAIL-R2)로도 공지된, 사망 수용체 5 (DR5)는 그의 리간드 TNF-관련된 세포자멸사 유도 리간드 (TNFSF10/TRAIL/APO-2L)에 의해 결합된 및 활성화된 경우 세포자멸사 신호를 형질도입하는 세포 표면 수용체이다. DR5는 p53과 독립적으로 세포-외적인 경로를 통해 세포자멸사를 개시하고 정상 세포에 비해 종양 세포에 선택적이기 때문에 암 요법을 위한 유망한 표적이 되고 있다. FcR-매개된 가교결합에 관한 DR5의 항체 효능제의 신뢰는 잘 확립되어 있다 (Wilson et al., 2011, Cancer Cell 19:101-13).
- [1016] RGY 및 RGY/LALAPG 변이체는 임상 발생으로 진전되어 온 항-DR5 항체인, 아포막의 가변 영역을 포함하는 hIgG1의 맥락에서 작제되었다 (Camidge 2008, Expert Opin. Biol. Ther. 8(8)). pRK 벡터 DNA 암호화 중쇄 및 경쇄는 발현을 위하여 HEK293 세포 속에 공-형질감염되었다. RGY 변이체 아포막 항체를 발현하는 세포는 양호하게 성장하지 않았고 단백질을 거의 생산하지 못했다. HEK293 세포는 DR5를 발현하고, 따라서 용량체성 RGY 항체가 DR5 효능화에 의해 세포자멸사를 촉진시켰다는 것이 가능하였다. 세포 생존력은 세포 계수기를 이용하여 형질감염 후 측정되었다. 데이터는, 도 16에 도시된다. 결과는 RGY 및 RGY/LALAPG 변이체 항체가 hIgG1 대조군에 비해 세포 생존력을 감소시켰다는 것을 확인하였다.
- [1017] 단일 및 이중 RGY 변이체는 항-DR5 아포막 hIgG1 항체 속에 추가로 작제되었다. 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 DNA는 HEK293 세포로 공-형질감염되고, 그리고 세포 증식은 세포 역가 글로 (Promega)를 사용하여 모니터링되었다. HEK293 세포의 생존력을 감소시키기 위한 변이체 항체의 능력은 세포 역가 글로를 이용한 세포 증식 모니터링에 의해 시험되었다. 형질감염 후 24 시간에서 발광은 도 17에서 보여진다. 결과는 전체 변이체가 세포 증식을 감소시키고, RGY 삼중 변이체가 최대 세포자멸사를 유도하고, 3개의 이중 변이체 GY, RY, 및 RG가 경도로 보다 낮은 활성을 매개하고, 3개의 단일 변이체 R, G, 및 Y가 활성의 더욱 보통(modest)의 수준을 보여주고, 한편 R이 상기 3개의 가장 강력한 항-DR5 효능제인 것을 입증한다.
- [1018] DR5 및 OX40 둘 모두는 TNFR 슈퍼패밀리의 구성원이다. 도 17에서 데이터로부터 산출된 형질감염되지 않은 세포



에 비해 폴드 세포 생존력은, 동일한 단일, 이중, 및 삼중 RGY 변이체에 대한 h1A7 항-OX40 항체의 배수 T-세포 활성화(fold T-cell activation)의 함수로서 도식화된다. 결과는 도 18에 도시된다. 항-DR5 및 항-OX40 데이터의 상관관계는 욕량체-촉진 변이체에 대하여 항체-매개된 효능작용의 일반화가능한 기전을 시사한다. 이들 변이체의 적용은, 특히 GITR, CD27, 및 CD137을 포함하는, TNFR 슈퍼패밀리의 다른 구성원을 표적하는 항체의 효능제 활성을 증진시키는 것으로 고려된다.

[1019] 실시예 8. 다른 욕량체 촉진 변이체의 가공

[1020] E345R, E430G, 및 S440Y 치환은 항체 중 불변 CH2와 CH3 도메인 사이 엘보 영역에서 거주한다. 일련의 추가 치환은 다른 치환이 욕량체 형성을 촉진하고 증진된 및/또는 FcR-독립적인 효능제 활성을 가능하게 할지를 탐구하기 위해 상기 계면에서 가공되었다. 이러한 치환은 상기 표 4에 열거되어 있다. 변이체는 항-DR5 아포막 hIgG1 항체의 중쇄에서 삭제되었다.

[1021] 변이체는 항-증식성 활성을 위한 항-DR5 아포막 hIgG1의 맥락에서 스크리닝되었다. Expi293F 세포는 세포 밀도가  $\sim 1.7 \times 10^6$  세포/ml로까지 성장하였다. 100  $\mu$ l의 Opti-MEM I 감소된 혈청 배지는 24 웰-블록에서 각각의 단일 웰 속에 분취되었고, 그 다음 각각의 변이체에 대하여 단일 웰 속에 1  $\mu$ g의 DNA/쇄 속에 분취되었다. 2.7  $\mu$ l의 DNA-ExpiFectamine 293 시약 & 50  $\mu$ l의 Opti-MEM I 감소된 혈청 배지를 이용한 마스터 혼합 용액은 각각의 형질감염을 위하여 제조되었고, 그 다음 부드럽게 혼합되었고 실온에서 5 분 동안 항온처리되었다. 5 분 후, 희석된 ExpiFectamine 293 시약은 희석된 DNA에 첨가되었다. 상기 혼합물을 실온에서 20-30분 동안 항온처리되도록 하였다. 2 mL의 293 세포는 DNA 혼합물을 가진 각 웰에 첨가되었다. 블록은 멸균된 통기성 밀봉제로 피복되었고, 샘플은 37°C 인큐베이터에 이동되었다. 형질감염 22 시간 후에, 300  $\mu$ l의 형질감염된 세포는 취득되었고 300  $\mu$ l의 Expi293 발현 배지와 혼합되었다. 세포 생존력은 Vi-CELLXR 세포 계수기 (Beckman Coulter)로 측정되었다. 도 22a & 22b는 천연 및 변이체 아포막 항체에 대하여 형질감염 48 시간 및 22 시간 (각각) 후 세포 생존력을 보여준다.

[1022] 실시예 9. 욕량체성 항-Tie2 항체의 효능제 활성

[1023] Tie2는 혈관의 형성 (혈관형성)에서 핵심 역할을 하는 세포 표면 수용체이다. Tie2는 안지오펀에틴 (Ang1, Ang2, Ang3, Ang4)으로서 공지된 단백질 성장 인자에 의해 결합된다. Ang1 및 Ang4는 Tie2에 대하여 작용적 또는 활성화 리간드로서 기능하고, 반면에 Ang2 및 Ang3은 경쟁적 길항제로서 거동한다. Ang1은 다량체성 리간드이고, Tie2의 가교결합이 효과적인 신호전달 및 활성화에 요구된다는 것이 공지된다 (Barton et al., 2006, Nat Struct & Mol Biol).

[1024] 일련의 항-Tie2 단클론성 항체는 파아지 디스플레이에 의해 생성되었다. 인간 항-Tie2 항체 중 하나는 인간 천연 IgG1 및 RGY IgG1을 암호화한 불변 영역 속에 서브클로닝되었다. 각 항체에 대한 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 pRK 벡터 DNA를 발현을 위하여 HEK293 세포로 공형질감염시키고, 그리고 수득된 단백질을 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 사용하여 상정액으로부터 정제하였다. 정제된 항체는 그들의 겔보기 분자량을 특성구명하기 위해 분석적 크기 배제 칼럼 (SEC)에서 실행되었다. 데이터는, 도 19에 도시된다. 다른 인간 가변 영역을 함유하는 항체로부터 결과와 일관되게, Tie2 RGY IgG1 항체는 욕량체를 형성하였다.

[1025] Tie2 RGY IgG1 항체는, 상업적 균질한 시간-분해 형광 (HTRF) 검정 (Cisbio)을 이용한 랫트 대동맥 내피 세포 (RAECs)에서 AKT (pAKT)의 인산화를 측정함에 의하여 효능제 활성에 대하여 시험되었다. RGY 항-Tie2의 효능제 활성은 천연 리간드 Ang1을 초과하고 (도 20), RGY 항-Tie2는 2가 항-Tie2 Abs에 비해 강한 활성을 보여준다 (도 21).

[1026] 실시예 10. 욕량체성 효능제 항체 활성에 보체 및 Fc 수용체 결합의 기여

[1027] Fc 변이체 항체의 증진된 효능제 활성의 기전을 추가로 조사하기 위해, 치환 K322A는 hu1A7 항-OX40 항체의 맥락에서 RGY LALAPG 변이체와 조합되었다. K322A는 보체 단백질 C1q에 결합 및 보체-의존적 세포 세포독성 (CDC)을 제거하는 치환이다.

[1028] 인간 C1q 단백질에 대한 변이체의 결합은 (Idusogie et al., 2000, J Immunol 164:4178-4184에 기재된) ELISA 결합 검정에 의해 평가되었다. 높은 결합 코스타(Costar) 96-웰 플레이트 (Corning, NY)는 코팅 완충제 (0.05 M 탄산나트륨 완충제, pH 9)내 항-OX40 항체의 가변 농도로 4°C에서 밤새 코팅되었다. 플레이트는 PBS/0.05% Tween 20, pH 7.4로 각각의 항온처리 단계 이후 세정 제거되었고, 코팅 이후 항온처리는 실온에서 수행되었다. 코팅 이후, 플레이트는 200  $\mu$ l의 ELISA 희석제 (0.1 M NaPO4/0.1 M NaCl/0.1% 젤라틴/0.05% Tween 20/0.05%

ProCline300)로 1시간 동안 차단되었고, 2시간 동안 ELISA 희석제내 100  $\mu$ l의 2  $\mu$ g/ml 인간 C1q (Abcam, ab96363)로 항온처리되었다. 그 다음, ELISA 희석제내 양 항-인간 C1q 퍼옥시다제-접합된 항체 (Abcam ab46191)의 100  $\mu$ l의 1:1000 희석액이 첨가되었고 1시간 동안 항온처리되었다. 플레이트는 100  $\mu$ l TMB 퍼옥시다제 기질 (KPL 50-65)로 발색되었다. 반응은 100  $\mu$ l의 4.5 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 첨가에 의해 중단되었고, OD는 마이크로플레이트 판독기 (Thermo Labsystems Multiskan Ascent)를 이용하여 450 nm에서 측정되었다. 플레이트에 각각의 변이체의 결합 효율은 프로브 (Jackson ImmunoResearch)로서 항-인간 IgG Fc 퍼옥시다제-접합된 항체를 이용하여 조사되었다. ELISA 데이터 (도 23)는 RGY 변이체가 인간 IgG1에 비해 인간 C1q에 증진된 결합을 제공하는 것을 보여주었고, LALAPG 및 LALAPG/K322A 둘 모두가 C1q에 RGY 육량체 항체의 결합을 제거하는 것을 도시하였다.

[1029] Fc 변이체 항-OX40 항체는 상기 기재된 인간 1차 T 세포 검정을 이용한 Fc 수용체 차단 항체의 존재 또는 부재하에 T 세포를 활성화하기 위한 그들의 능력에 대하여 시험되었다. T 세포 검정은 상기 기재된 바와 같이, 항-Fc  $\gamma$ RIIa 항체 (R&D Systems, 카탈로그# AF1875)의 첨가와 무관하게 1  $\mu$ g/mL의 최종 농도에서 수행되었다. T 세포 증식 데이터는 도 24a & 24b에 도시된다. 데이터는 hu1A7 항-OX40 항체의 천연 인간 IgG1 버전이 L 세포에서 Fc  $\gamma$ RIIa (CD32a)와 Fc 결합의 부재하에 무 활성을 갖는 것을 보여주는 반면, RGY 및 RY 변이체 버전 (RGY, RGY/LALAPG, RGY/LALAPG/K322A, RY, 및 RY/LALAPG) 모두는 Fc 수용체가 차단되는지에 독립적으로 강한 활성을 보여준다. 도 23에서의 C1q 결합 데이터와 함께, 결과는 RGY 및 RY 변이체의 효능제 활성이 배지에서 존재하는 부속 L 세포 또는 C1q에서 어느 하나의 Fc 수용체와 Fc 결합에 의존하지 않는다는 것을 입증한다.

[1030] 실시예 11. 가공된 항-OX40 효능제 항체의 추가 특성규명

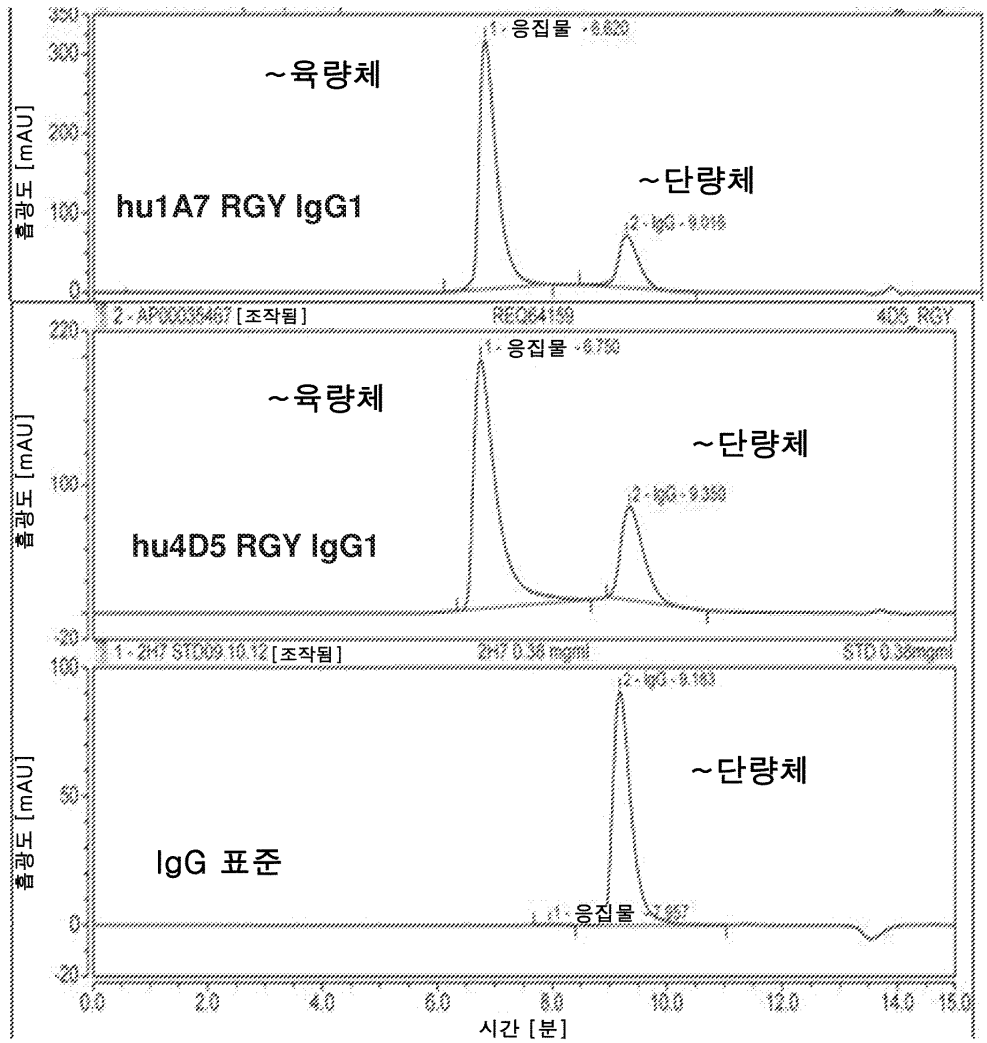
[1031] 사용된 T 세포 검정은 지금까지는 Fc  $\gamma$ RIIa (CD32a) 및 B7-1 (CD80) 둘 모두를 발현하는 부속 L 세포를 이용하였다. 인간 1차 T 세포 검정에서 B7-1에 항-OX40 효능제 활성의 의존은 시험되었다. T 세포 증식 데이터는 Fc  $\gamma$ RIIa 및 B7-1 둘 모두, 또는 Fc  $\gamma$ RIIa만을 발현하는 L 세포의 존재하에 변이체 hu1A7 (도 25a & 25b) 및 변이체 hu3C8 (도 26a & 26b)에 대하여 보여진다. 데이터는 천연 인간 IgG1 항-OX40 항체가 B7-1 공-자극의 부재하에 가장자리 T 세포 활성화를 보여주는 반면, Fc 변이체 항체 (RGY 및 RGY/LALAPG)가 B7 리간드에 의한 T 세포에서 CD28 공-활성화 의존 없이 강한 T 세포 활성화를 보여준다는 것을 입증한다. 또한, 데이터는 RGY 변이체 항체가 CD3 자극의 부재하에 T 세포를 활성화하지 않는다는 것을 또한 입증한다. 상기 검정에서 CD3은 항-CD3 항체를 이용하여 활성화되었지만, 더욱 광범위하게 이들 결과는 펩티드-부하된 MHC와 T-세포 수용체의 결합이 변이체 항-OX40 항체에 의한 T 세포 공-활성화에 필수일 것임을 나타낸다.

[1032] 삼중 (RGY), 이중 (RG 및 RY), 및 단일 (R) Fc 변이체 항-OX40 항체의 세트는 (B7-1 발현이 부족한) Fc  $\gamma$ RIIa<sup>+</sup> L 세포에서 시험되었다. 도 27에 도시된 데이터는, Fc 변이체가 용액내 육량체를 형성하는지와 무관하게, 전체 Fc 변이체 항체가 T 세포에서 CD28의 B7-1 참여의 부재하에 T 세포를 공-자극하는 것을 입증한다.

[1033] 본원에서 인용된 모든 특허 및 과학적 문헌의 개시내용은 전체적으로 참고로 명확히 편입된다.

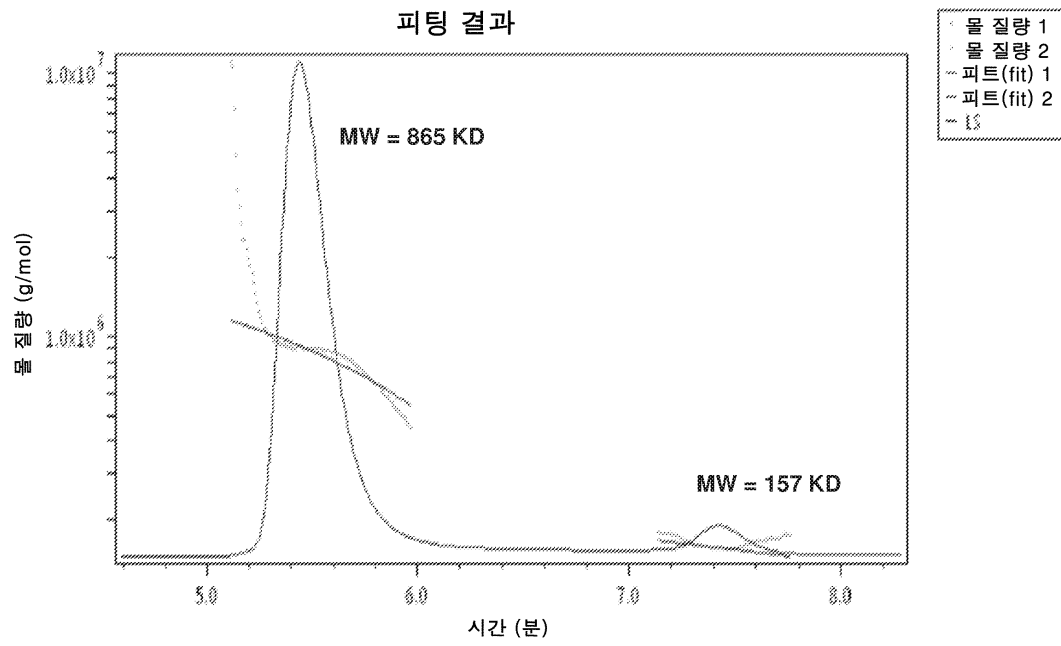
도면

도면1

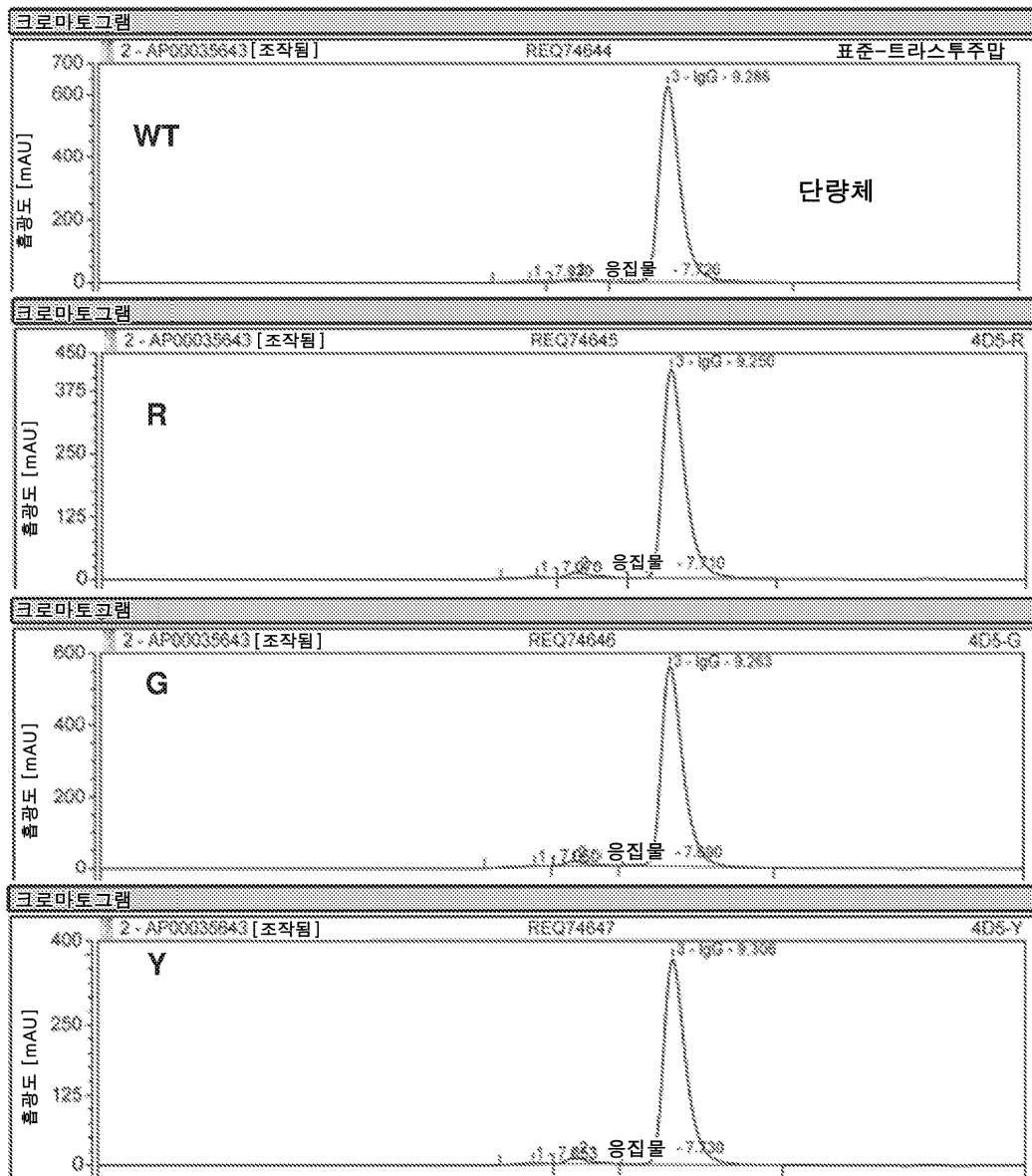




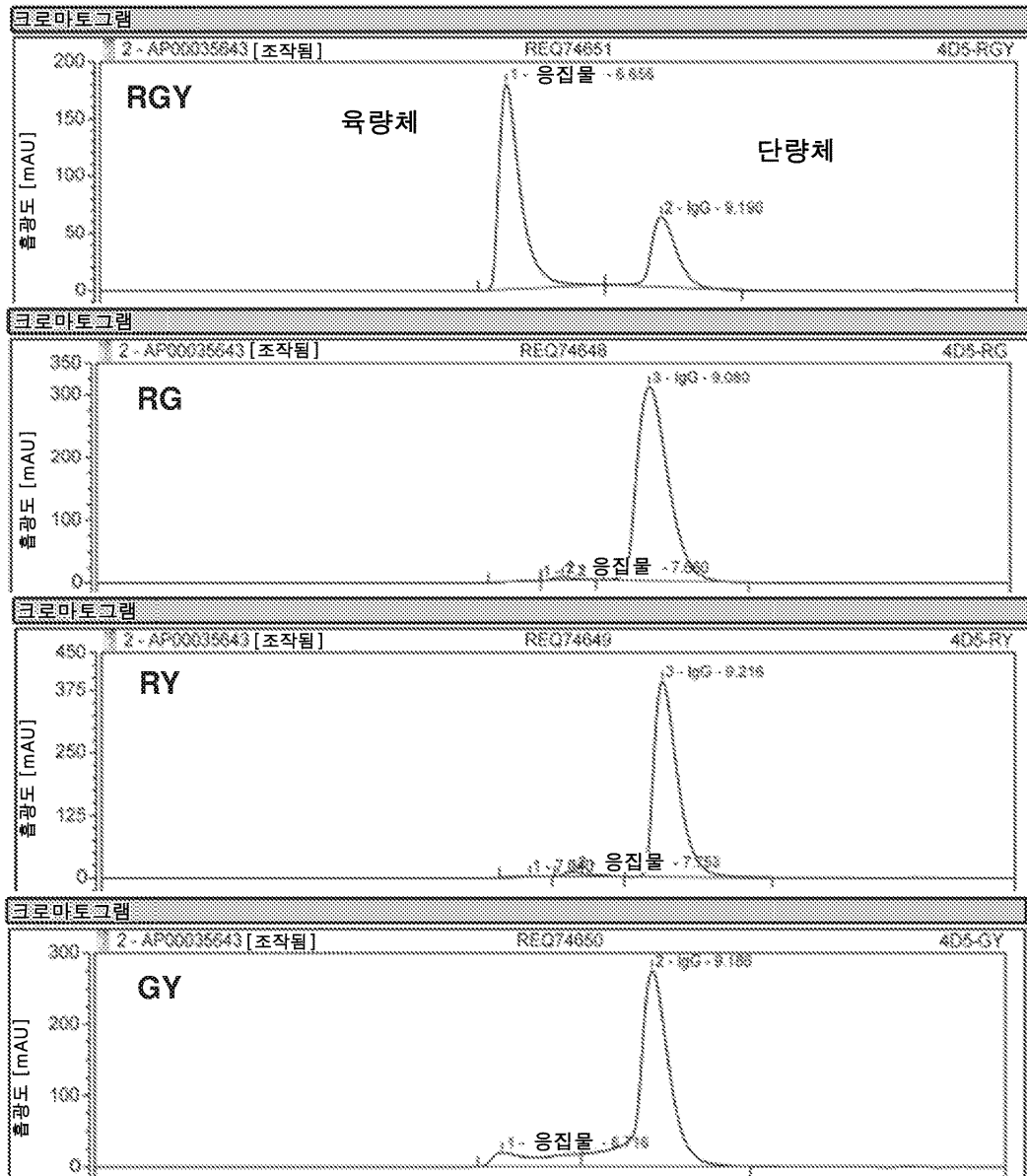
도면2



도면3a



도면3b

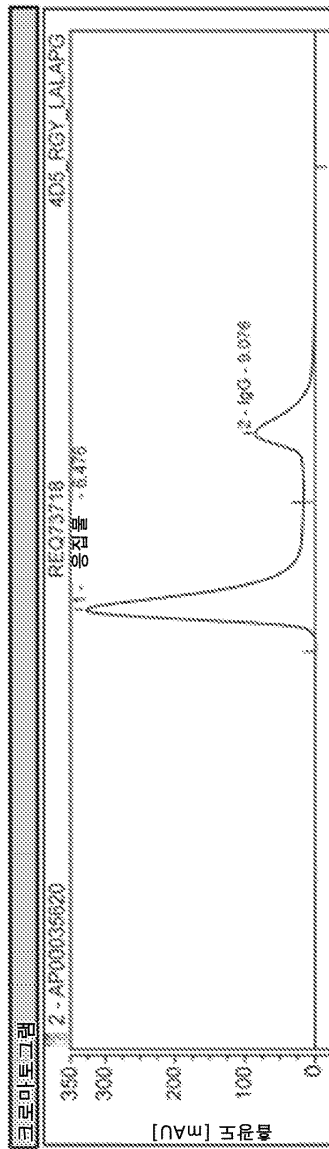


(계속)

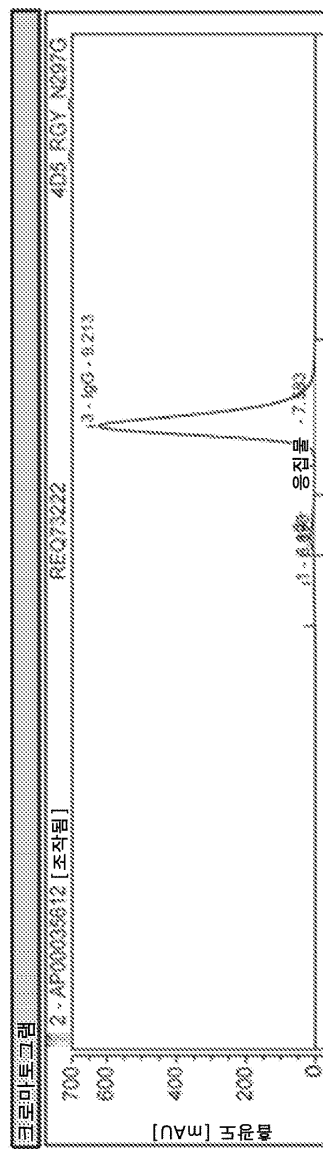
도면4

hu4D5

RGY  
LALAPG



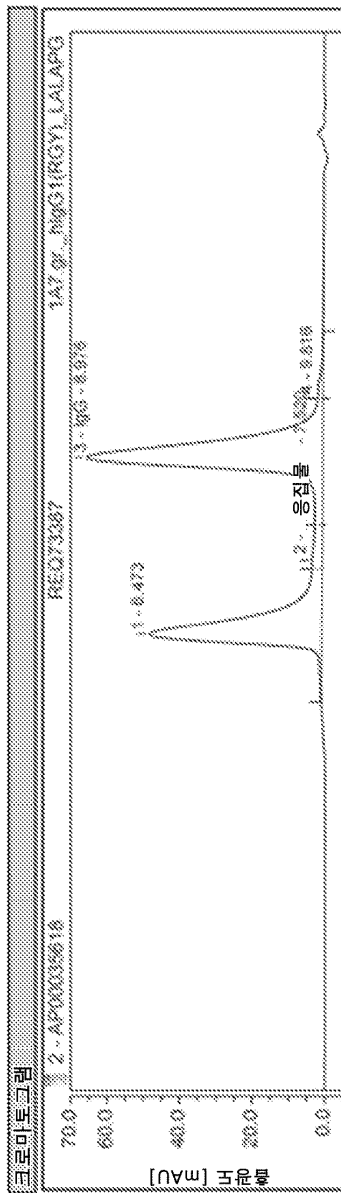
RGY  
N297G



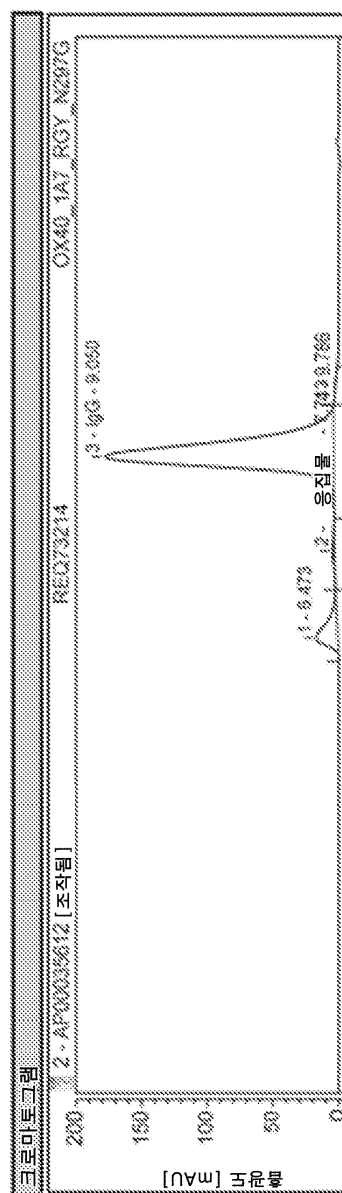
도면5

hu1A7

RGY  
LALAPG

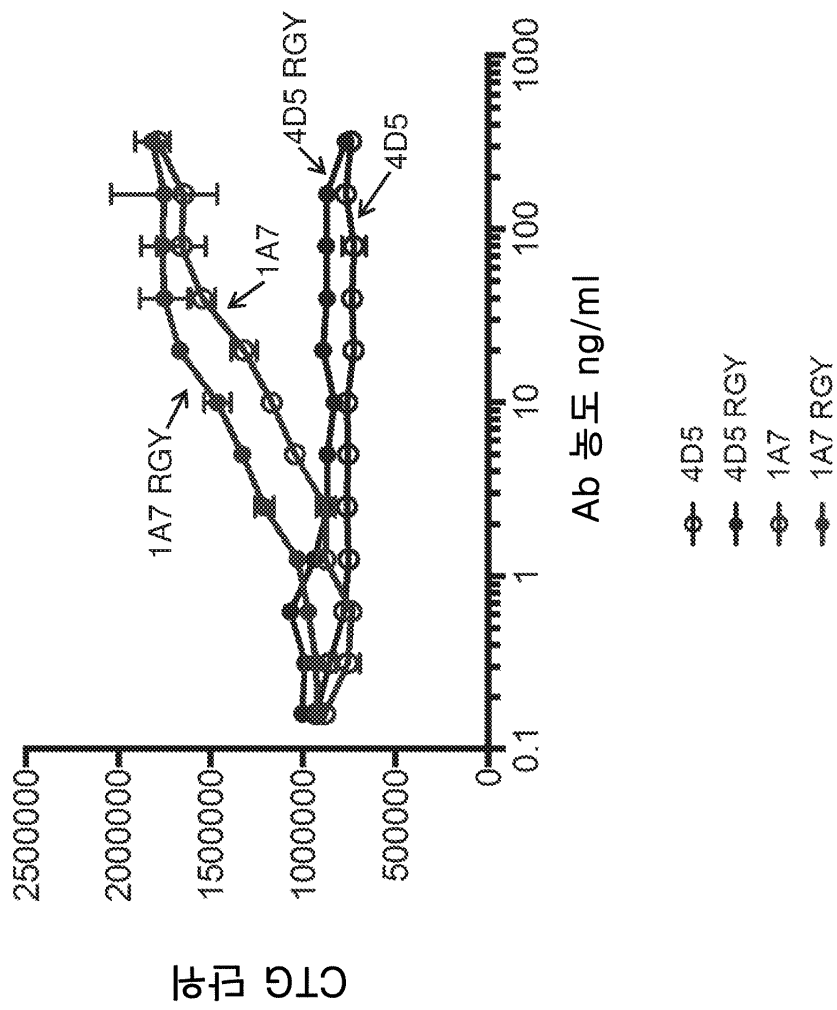


RGY  
N297G

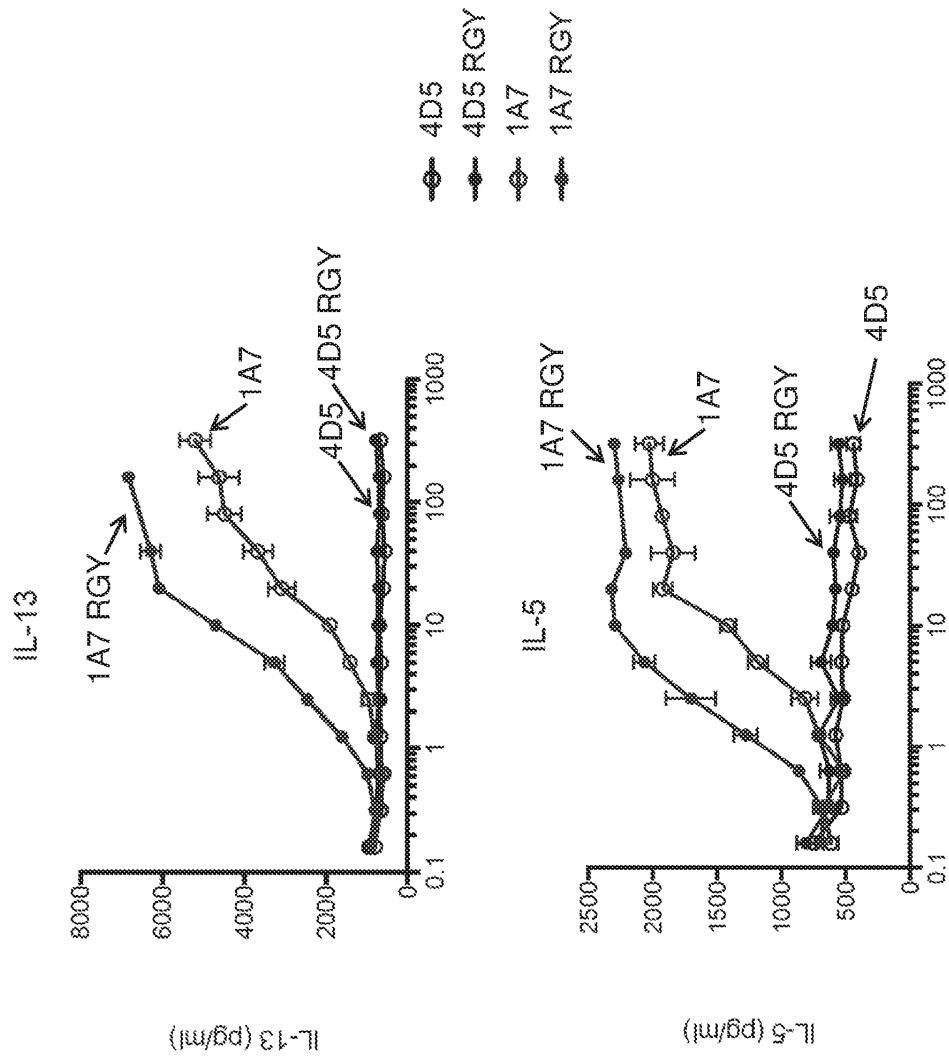




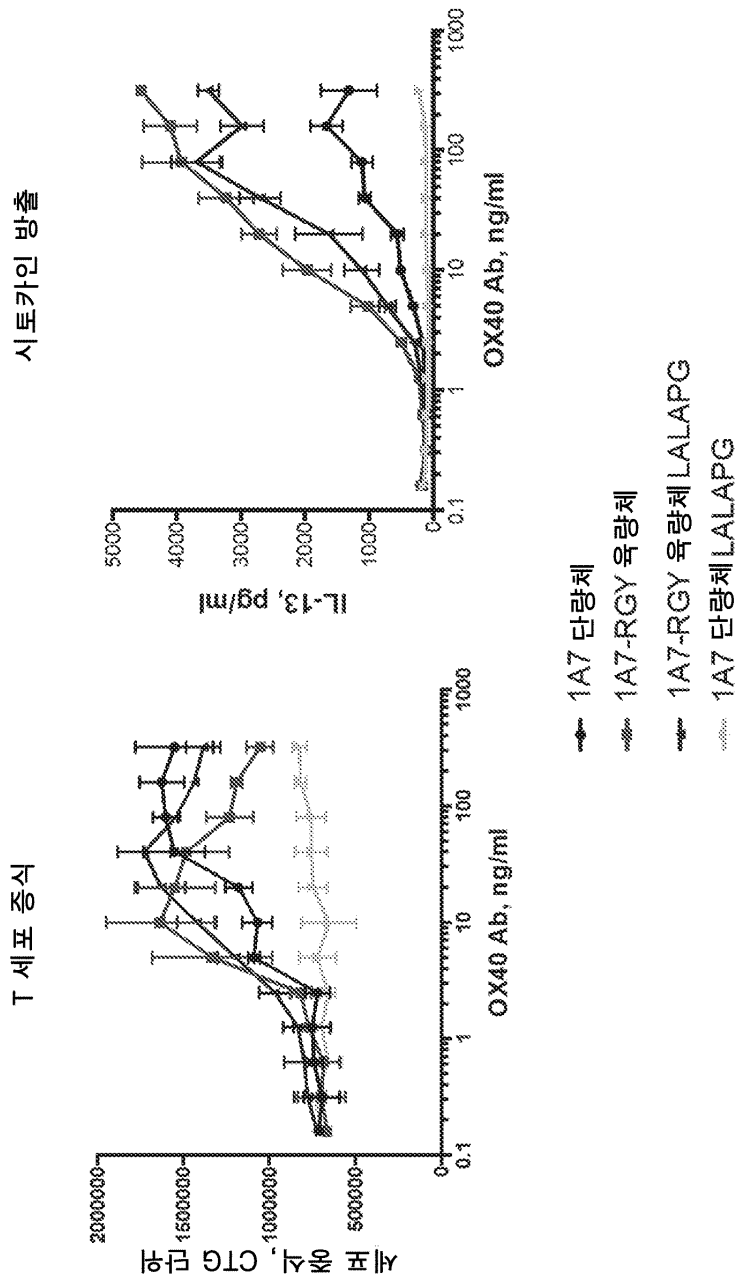
도면6



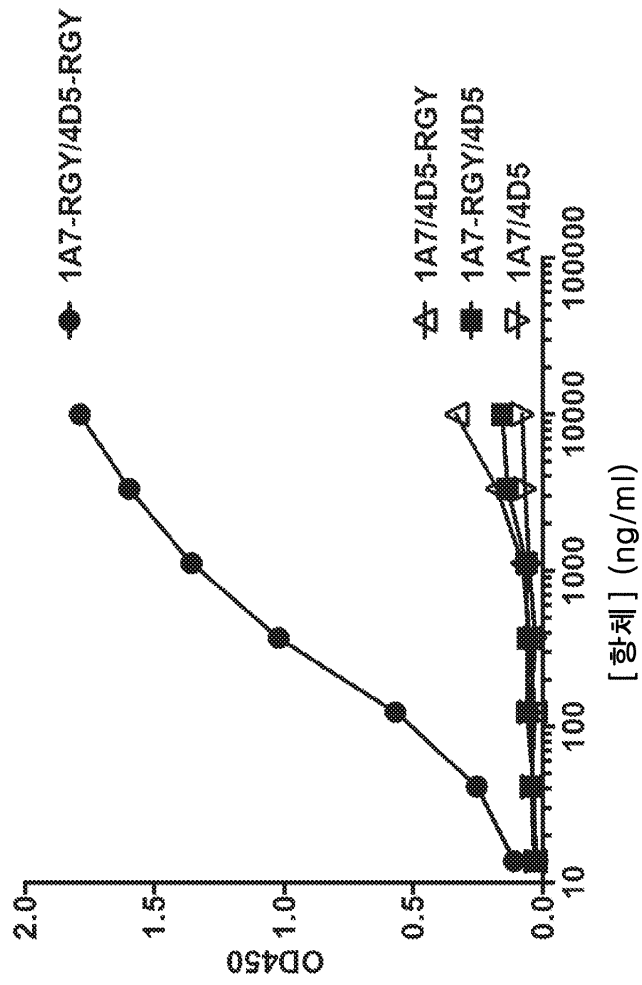
도면7



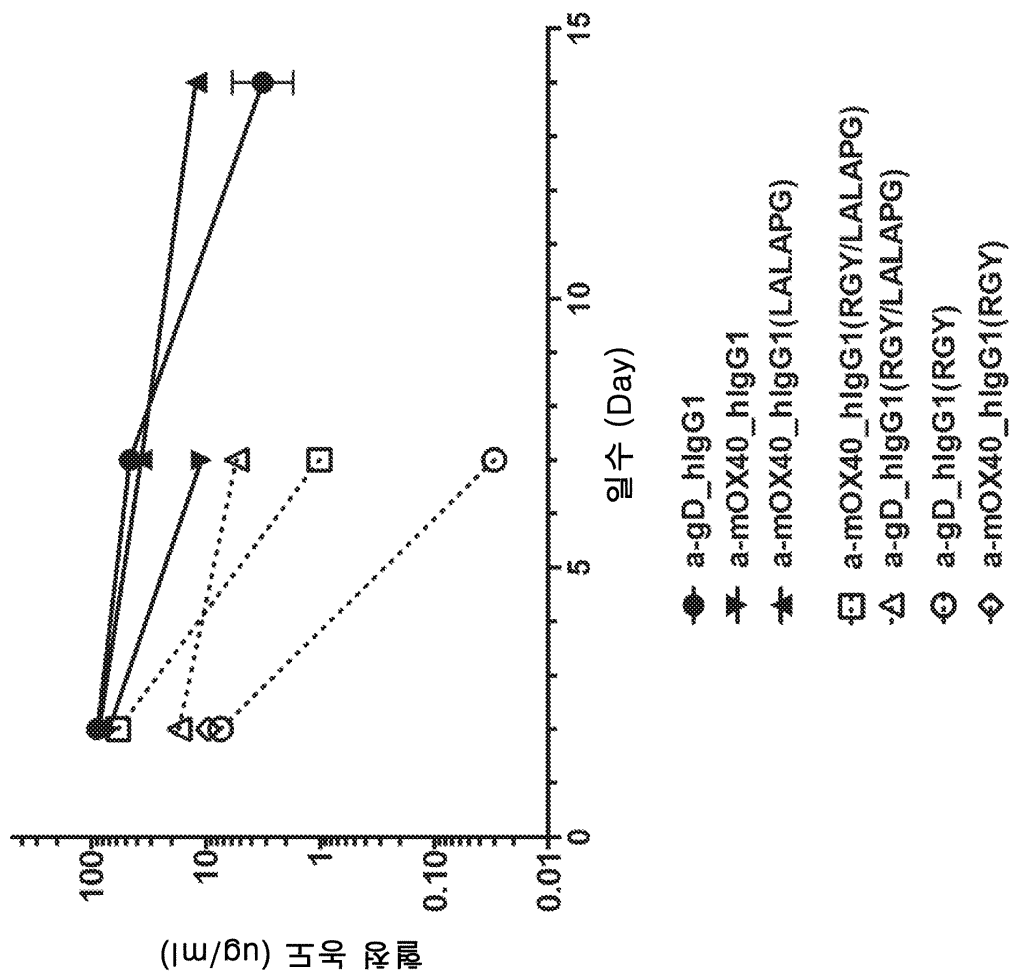
도면8



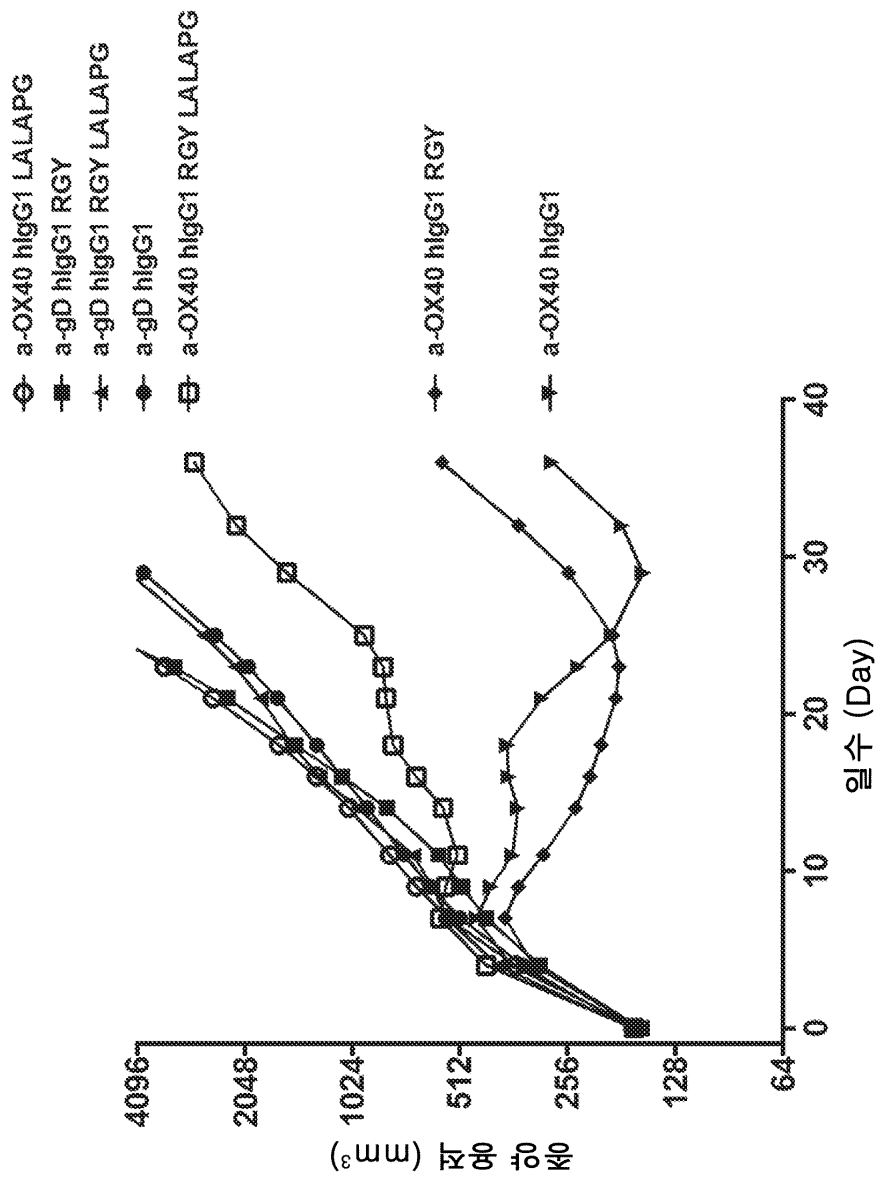
도면9



도면10

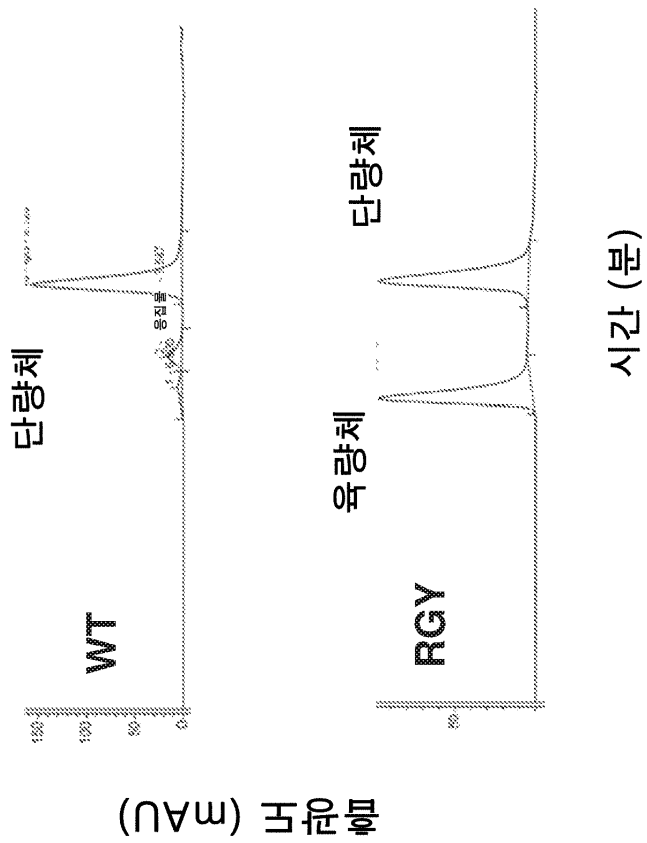


도면11

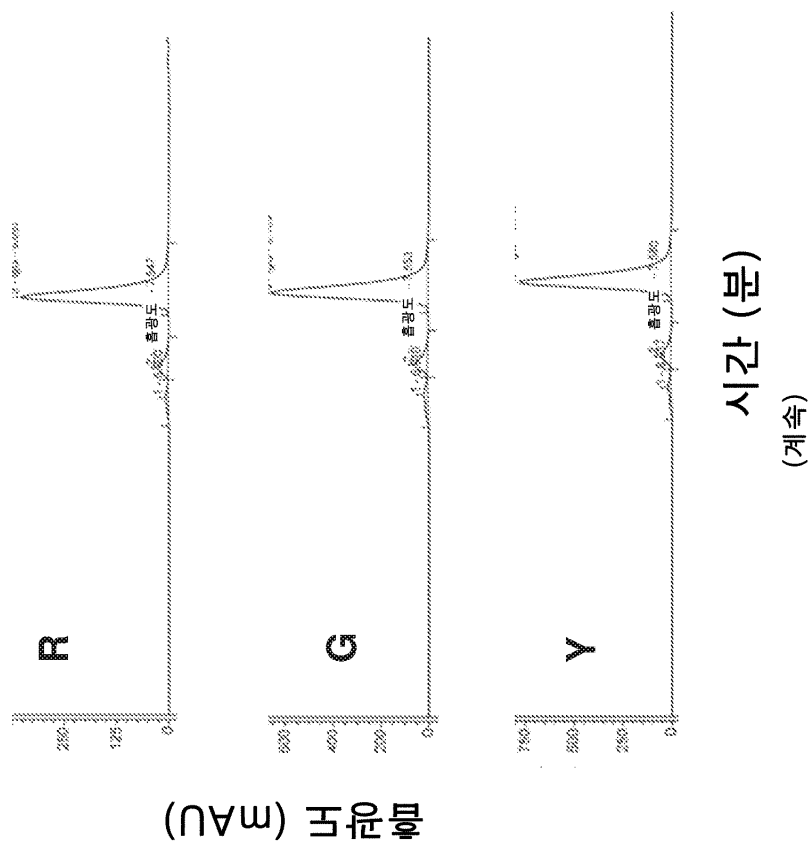




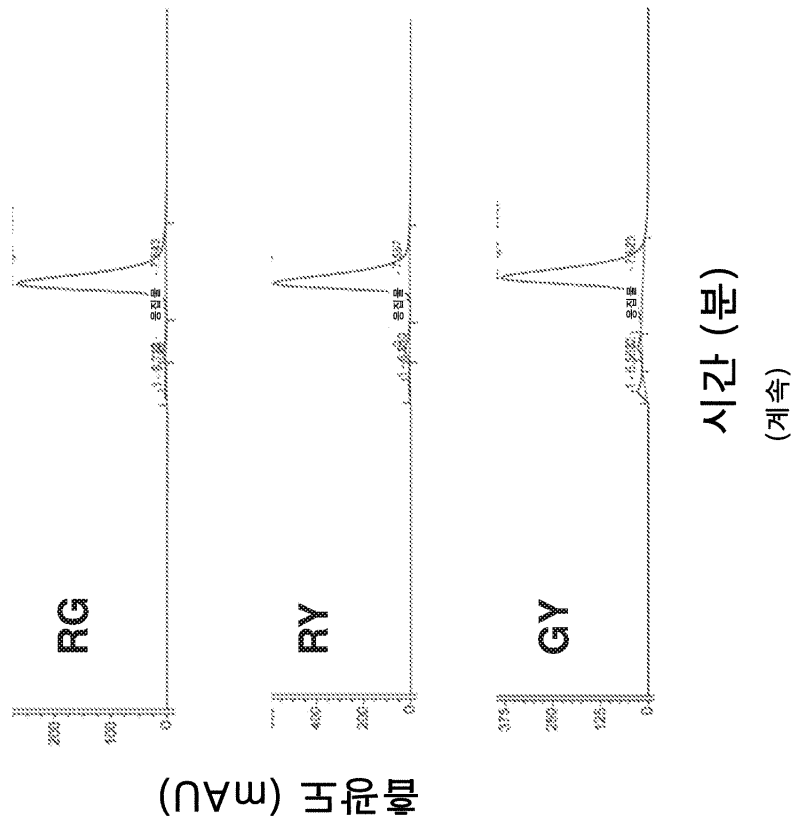
도면12a



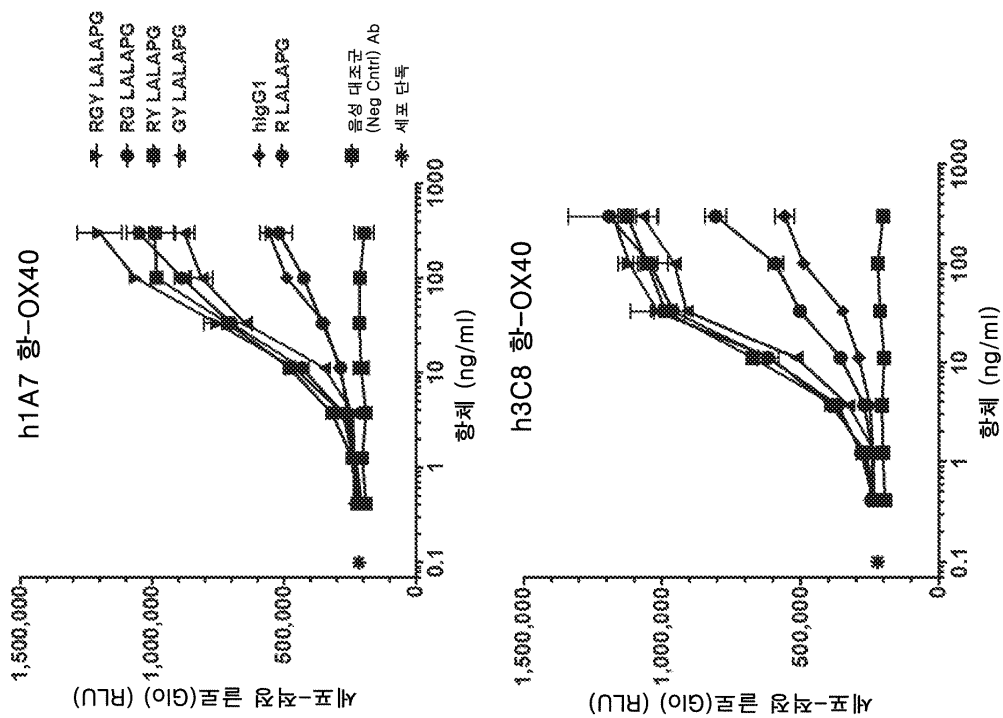
도면12b



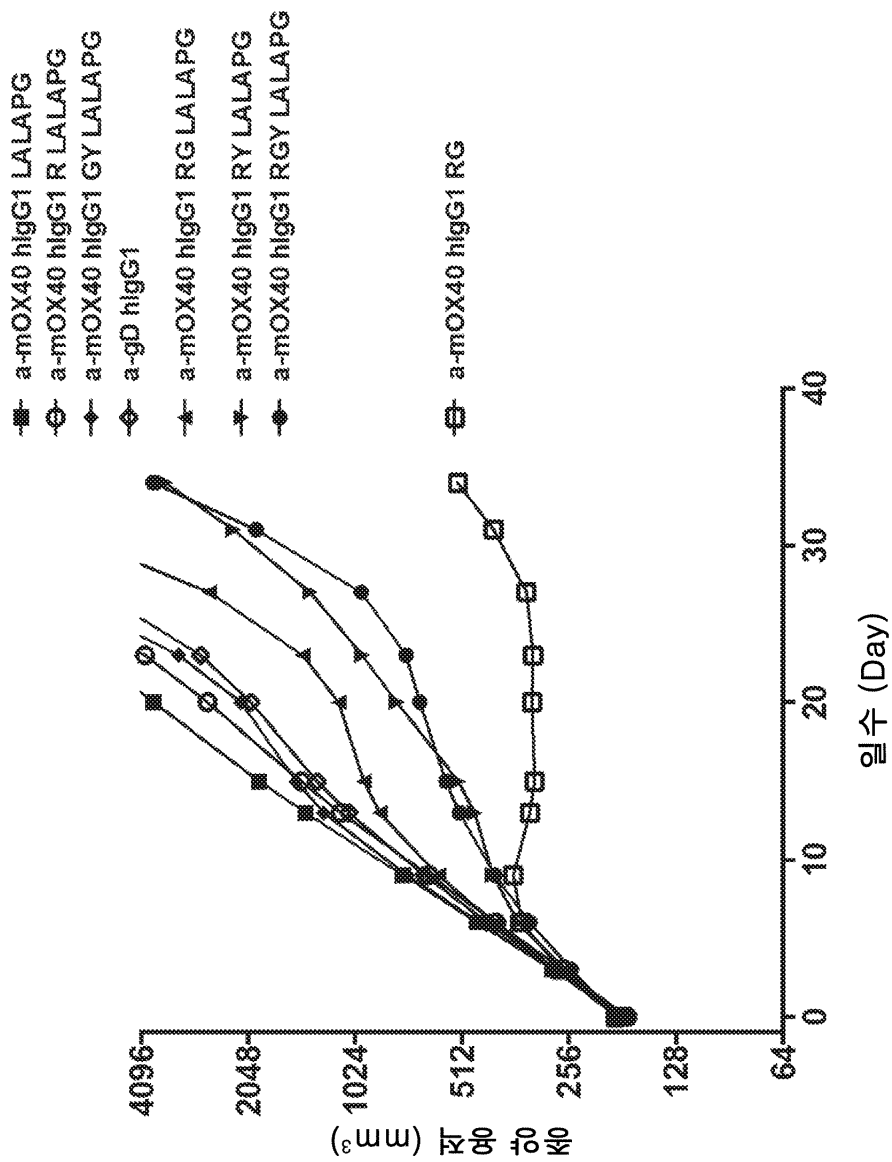
도면12c



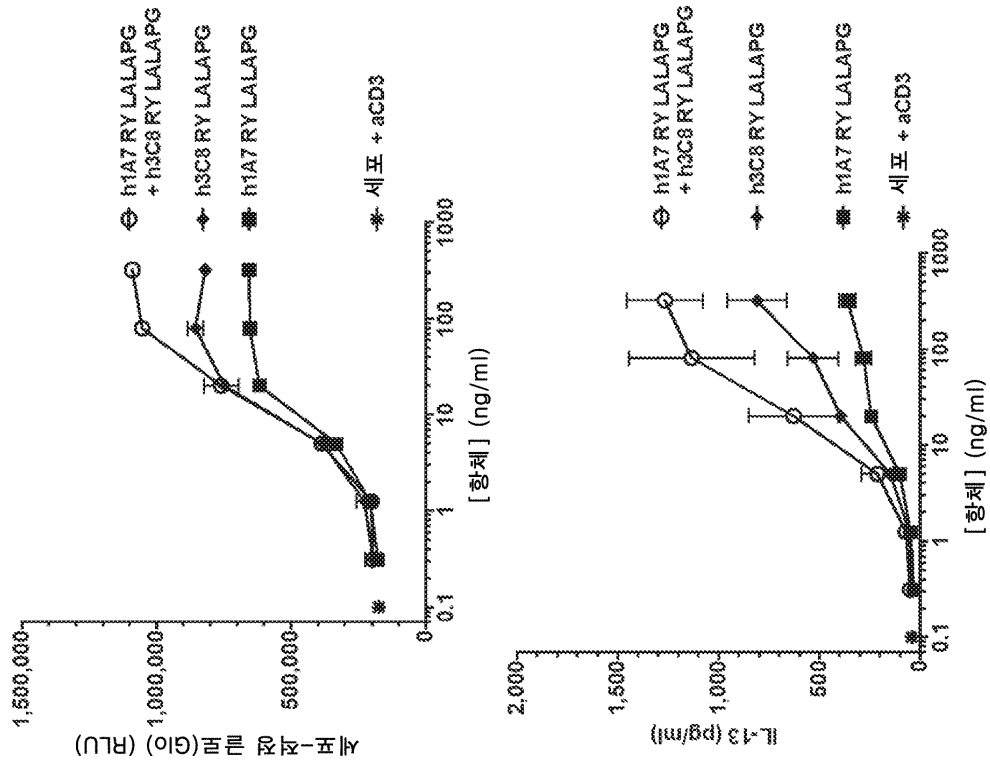
도면13



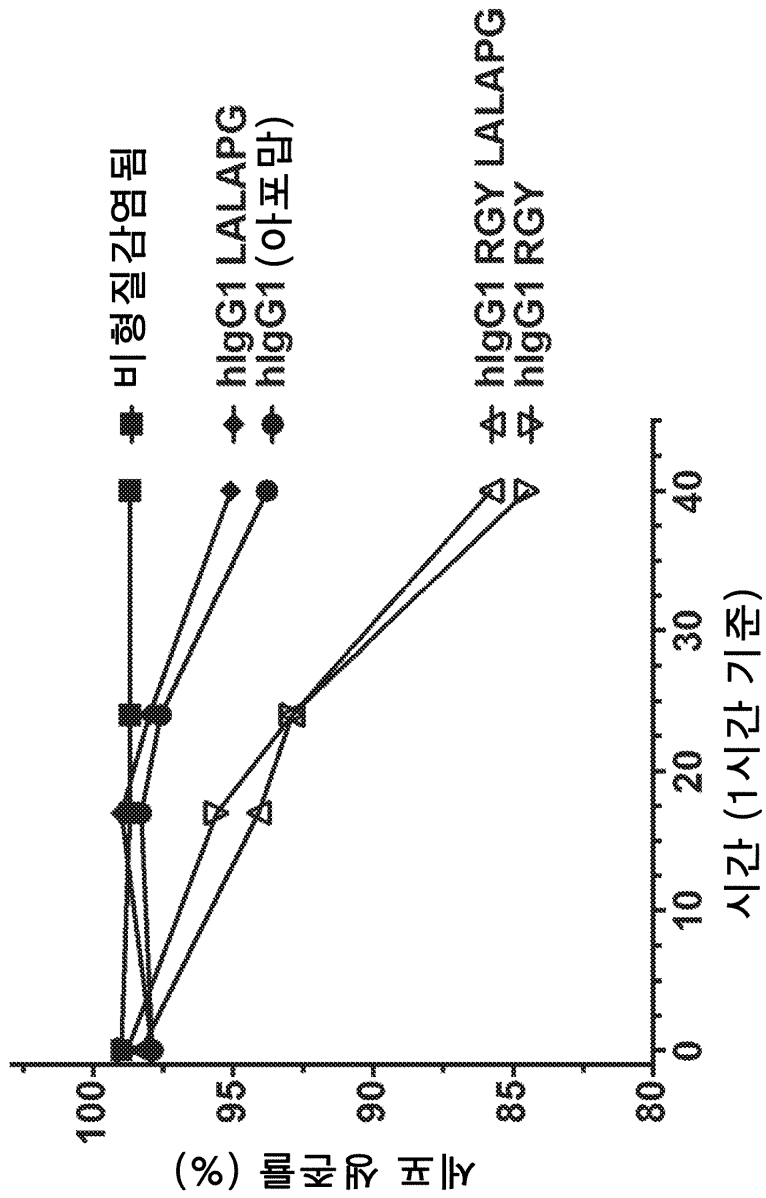
도면14



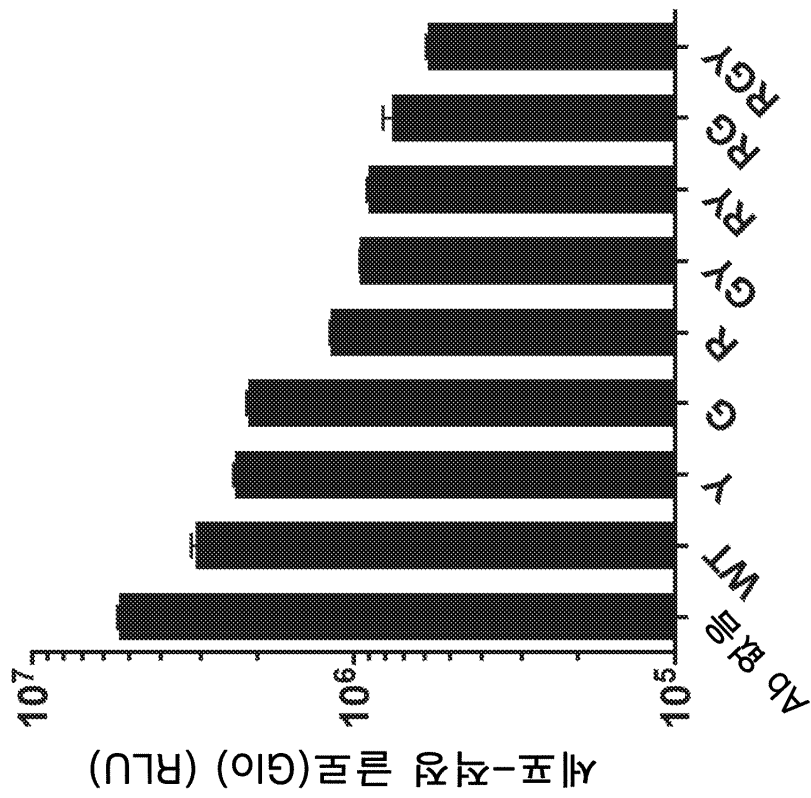
도면15



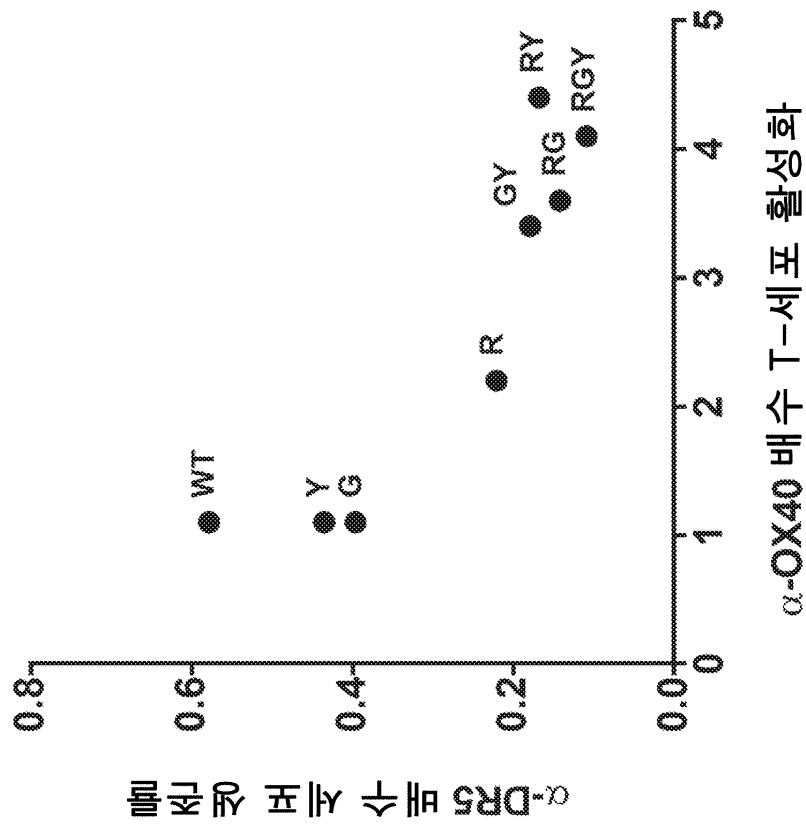
도면16



도면17

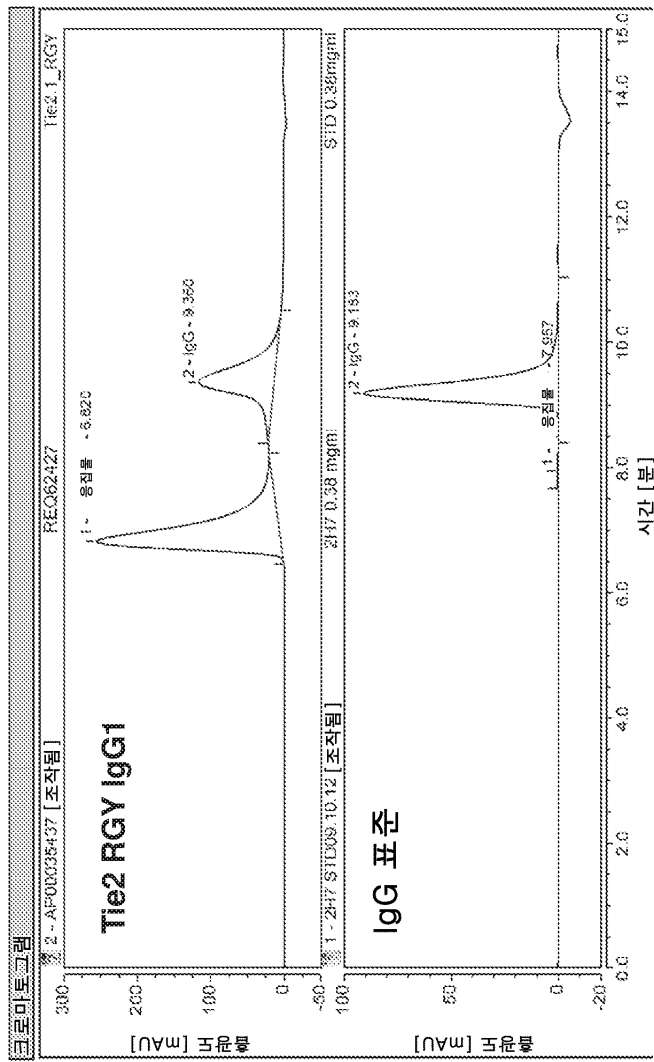


도면18

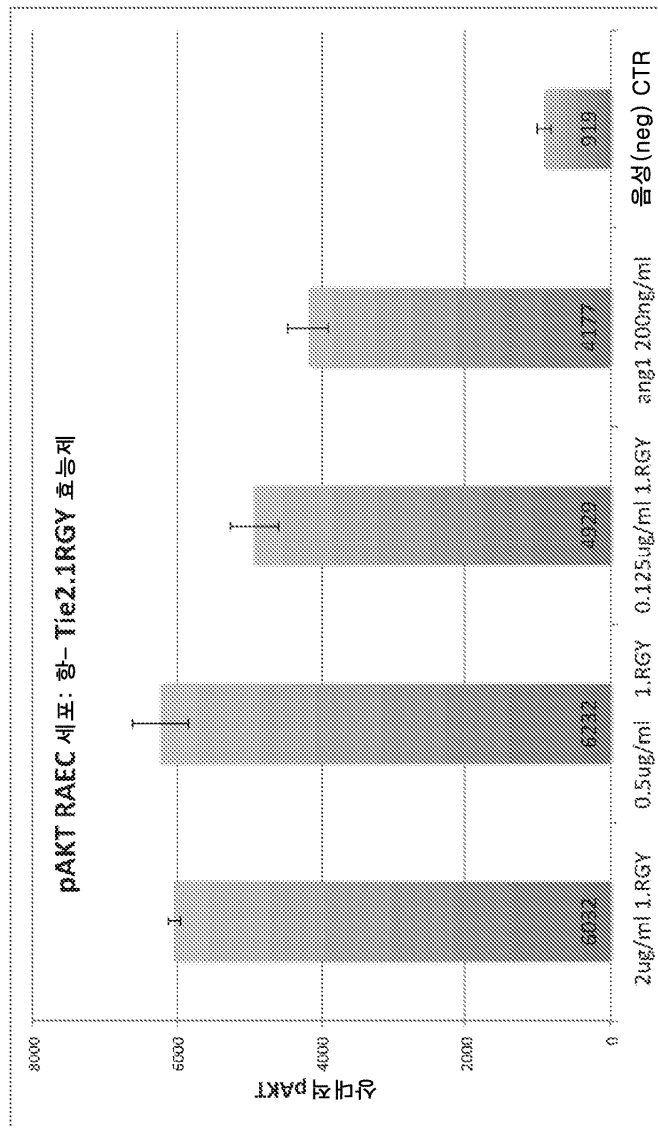




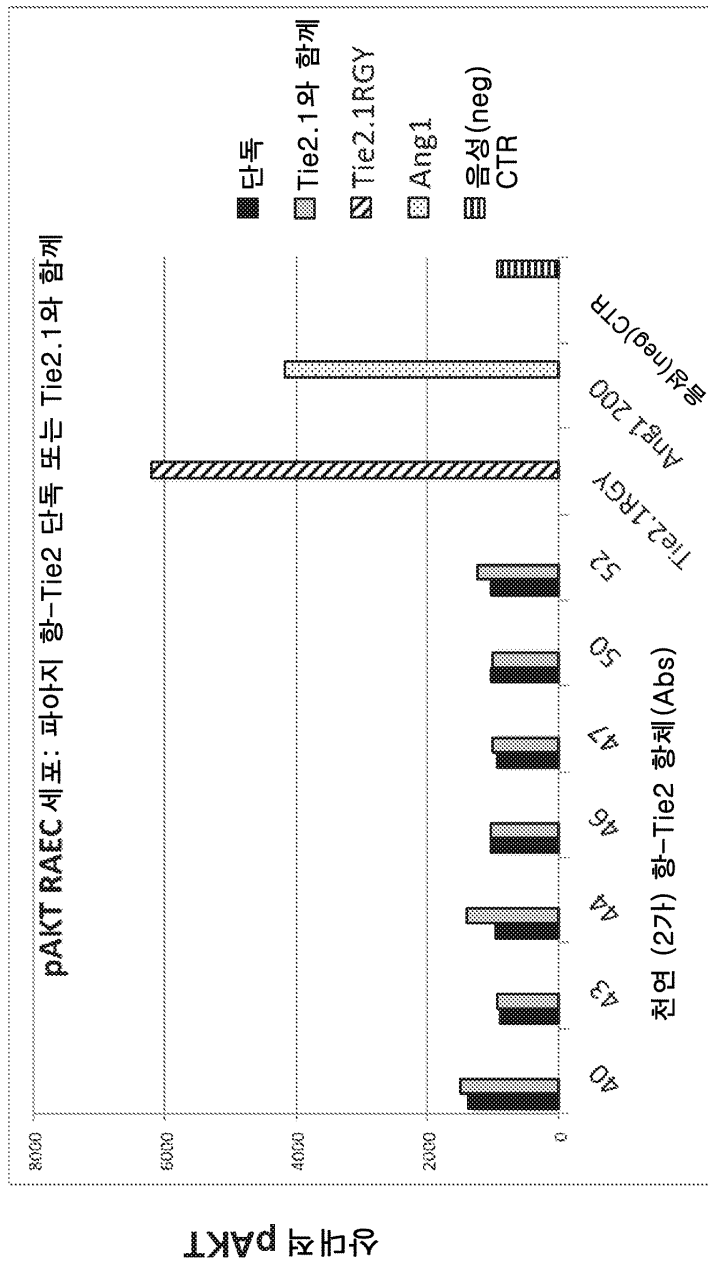
도면19



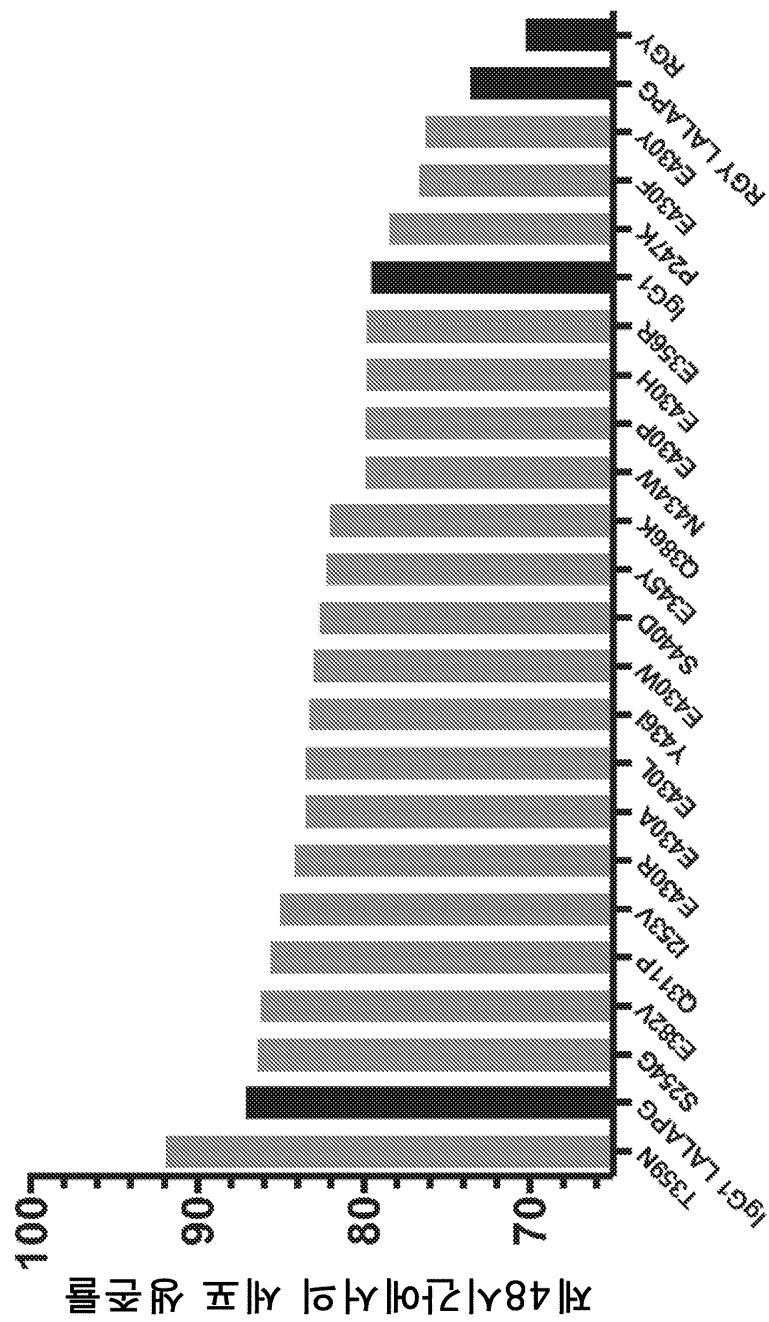
도면20



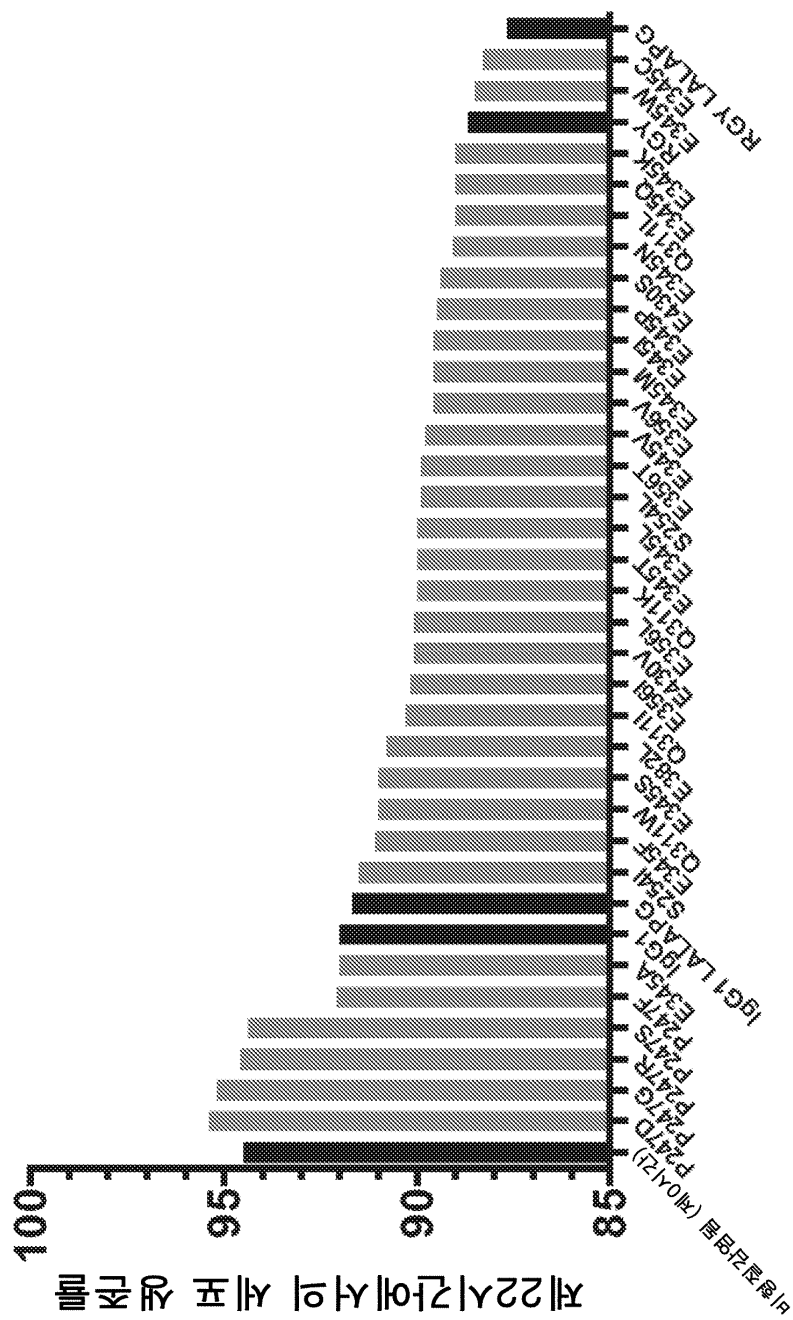
도면21



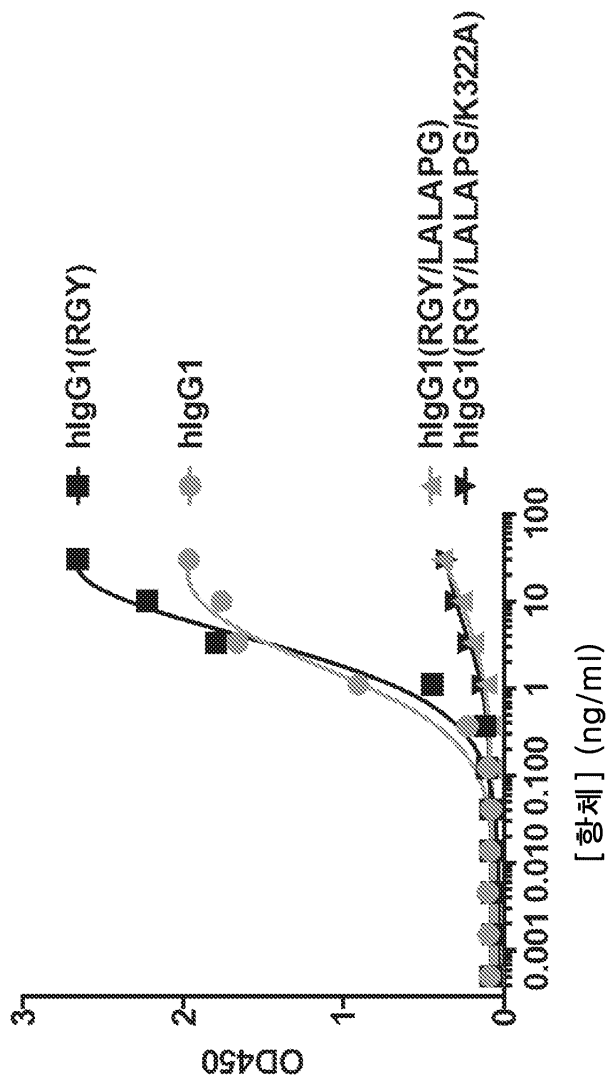
도면22a



도면22b

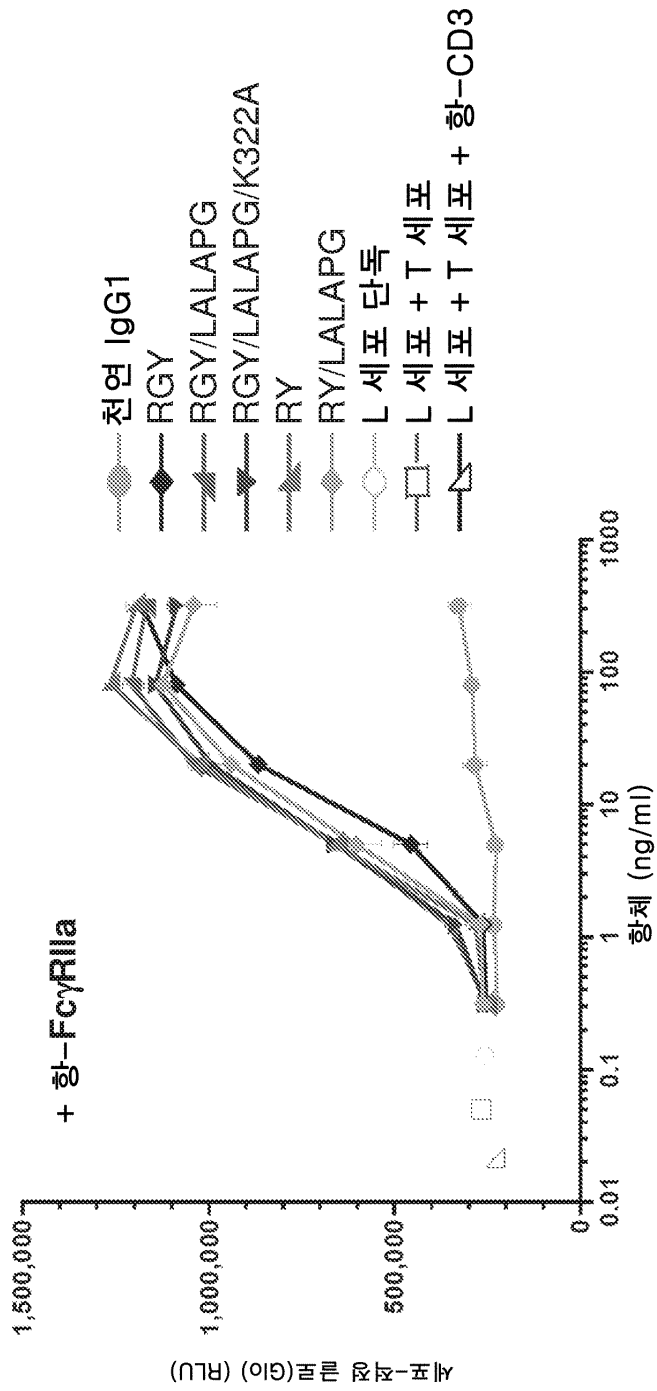


도면23

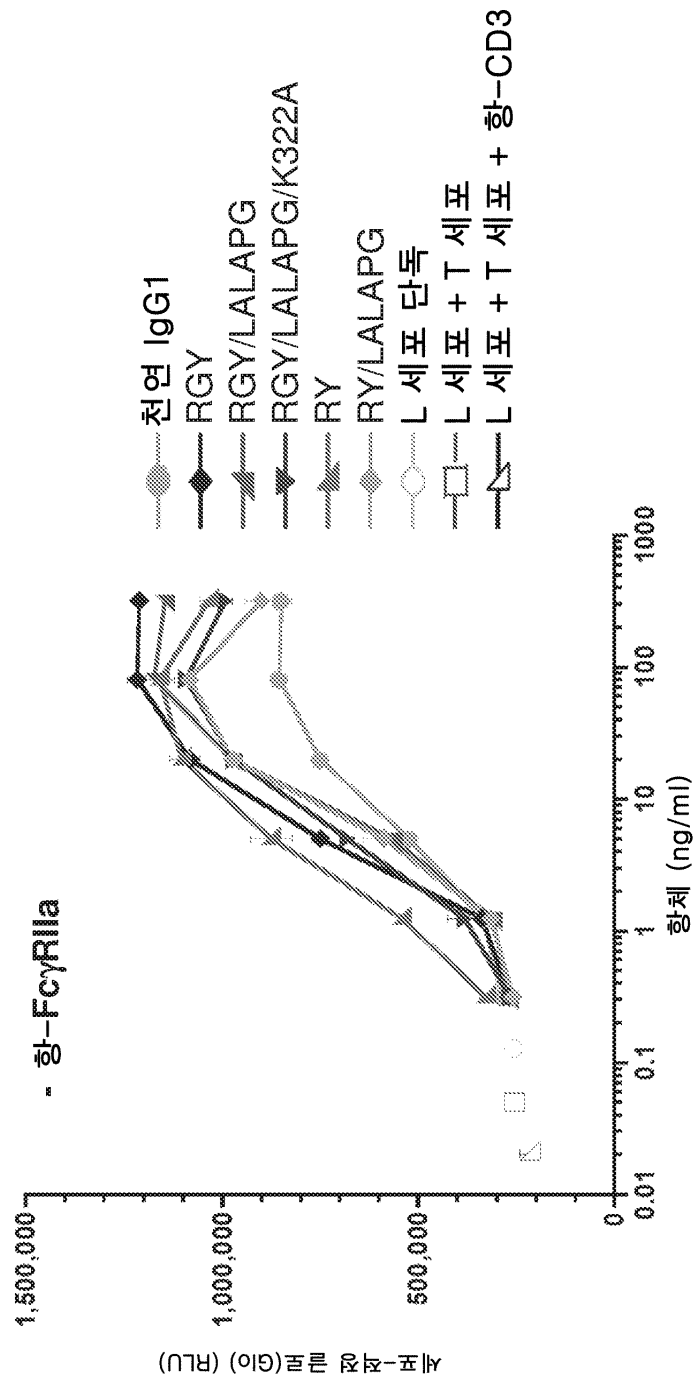




도면24a

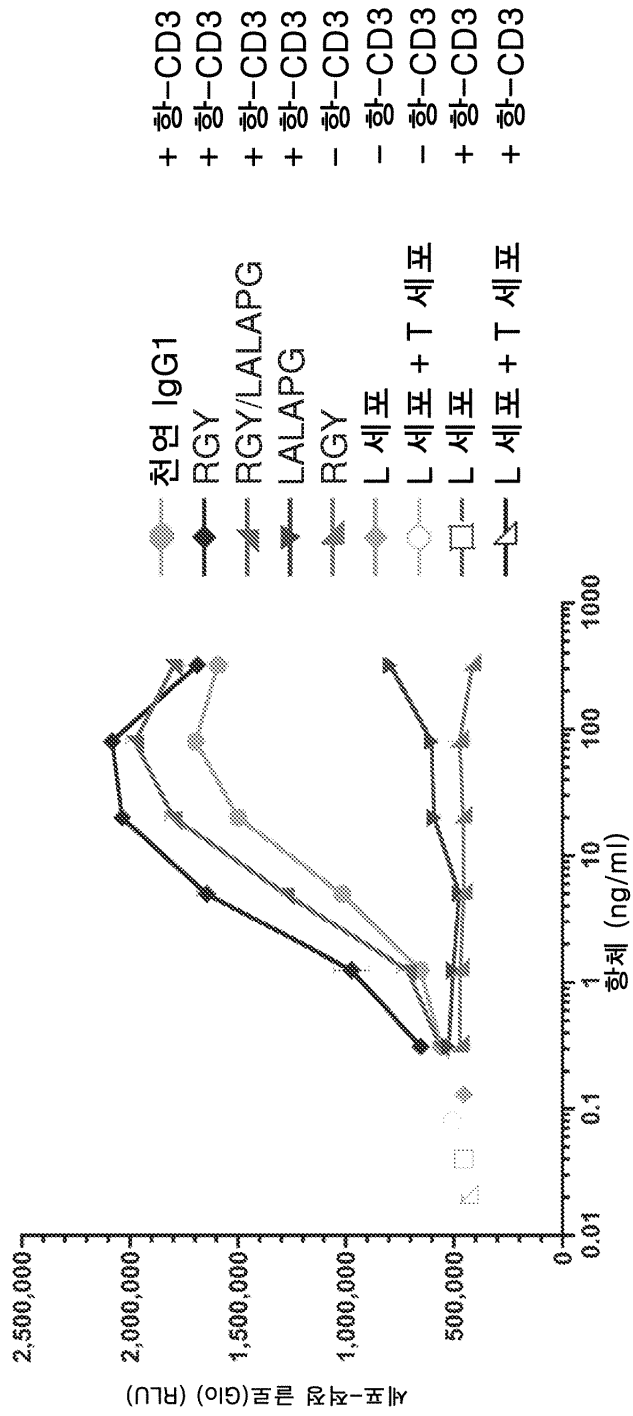


도면24b

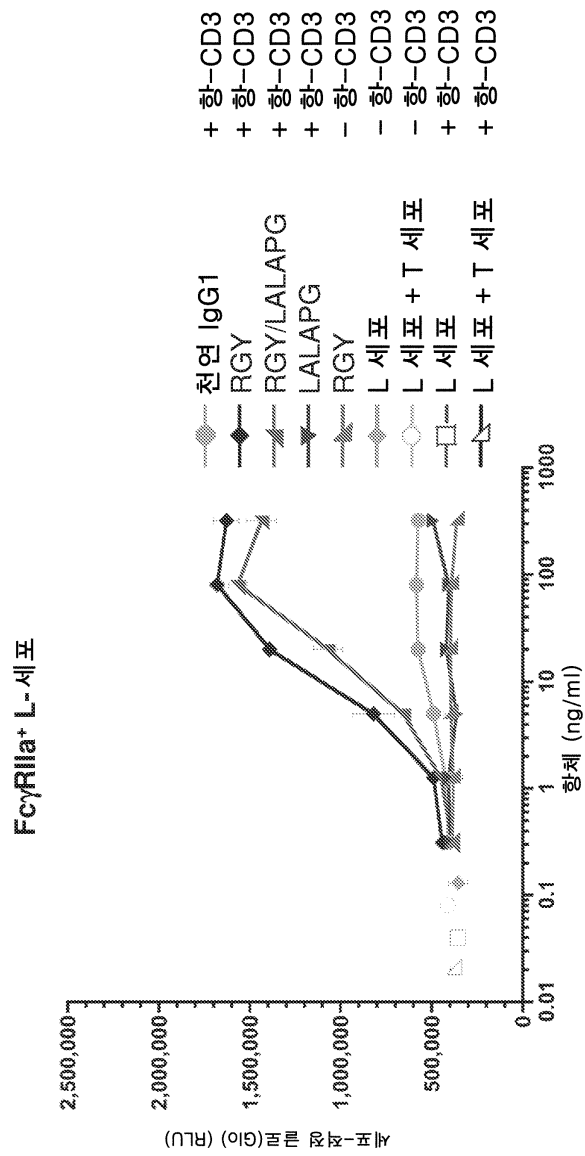


도면25a

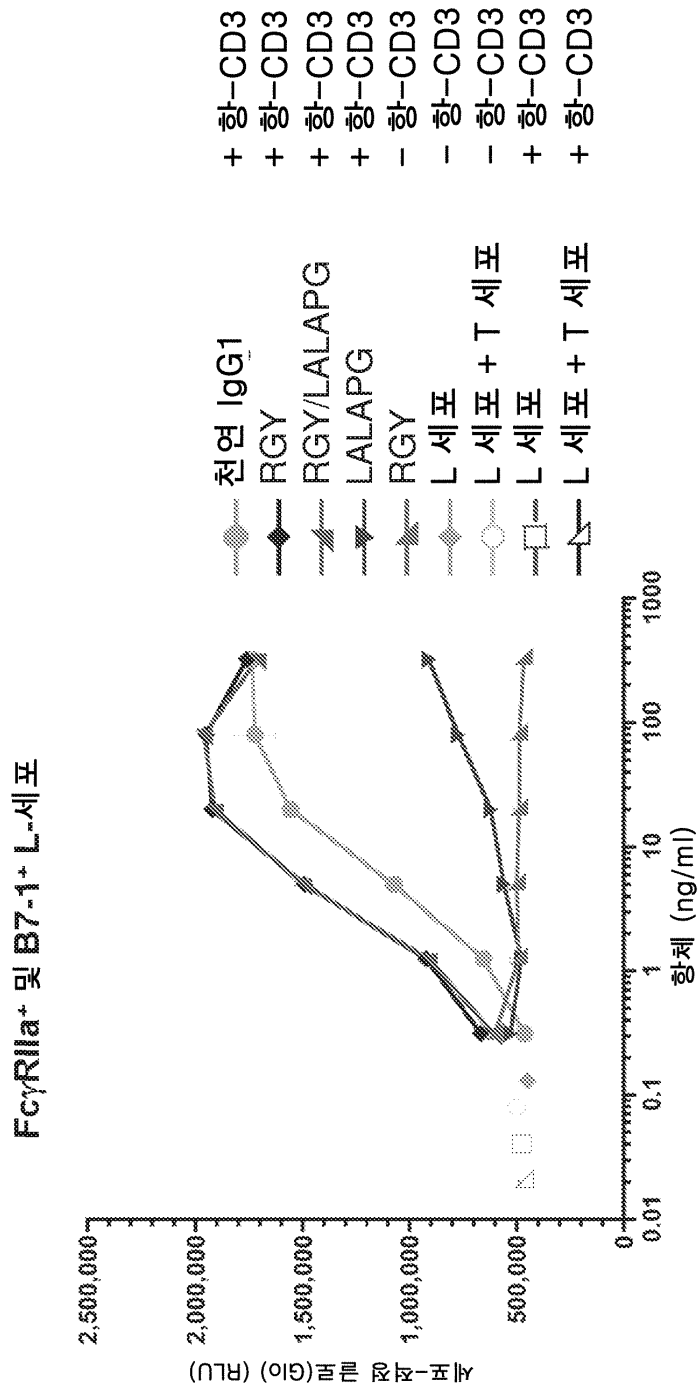
FcγRIIIa<sup>+</sup> 및 B7-1<sup>+</sup> 세포



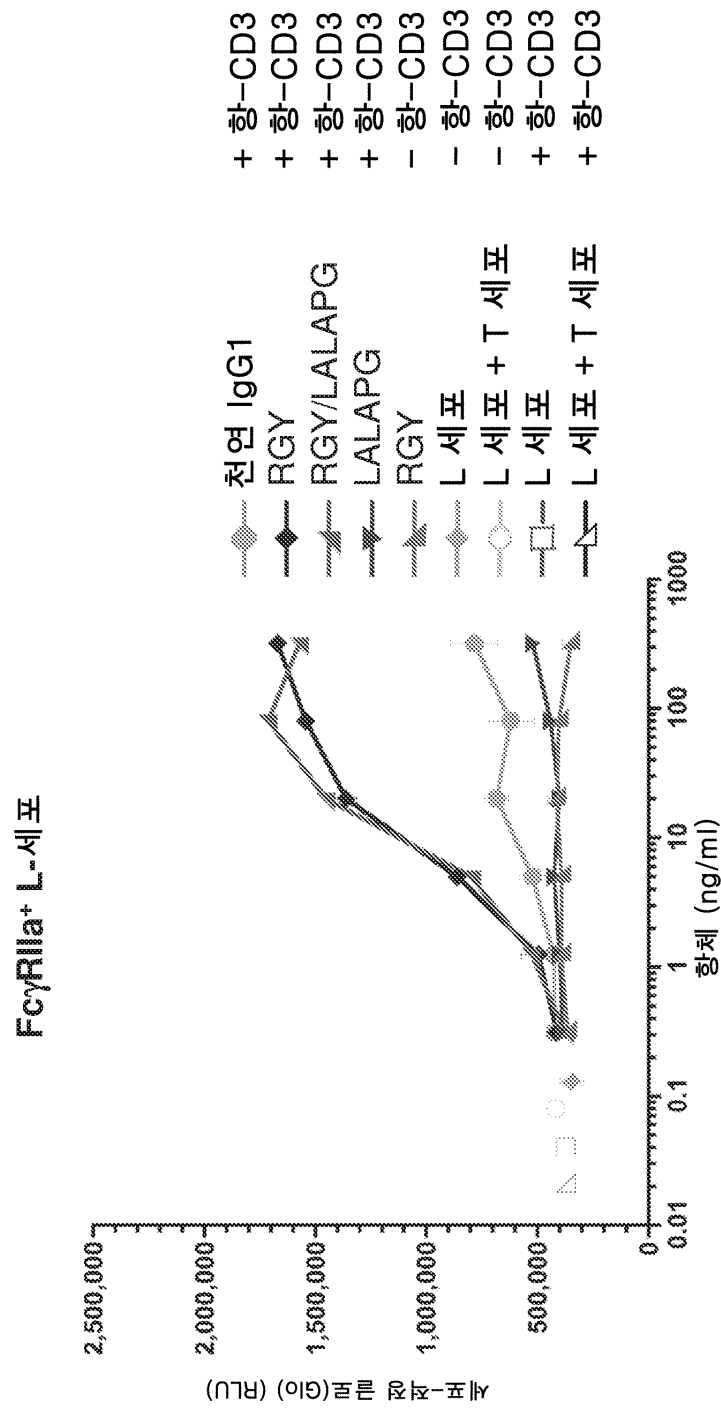
도면25b



도면26a

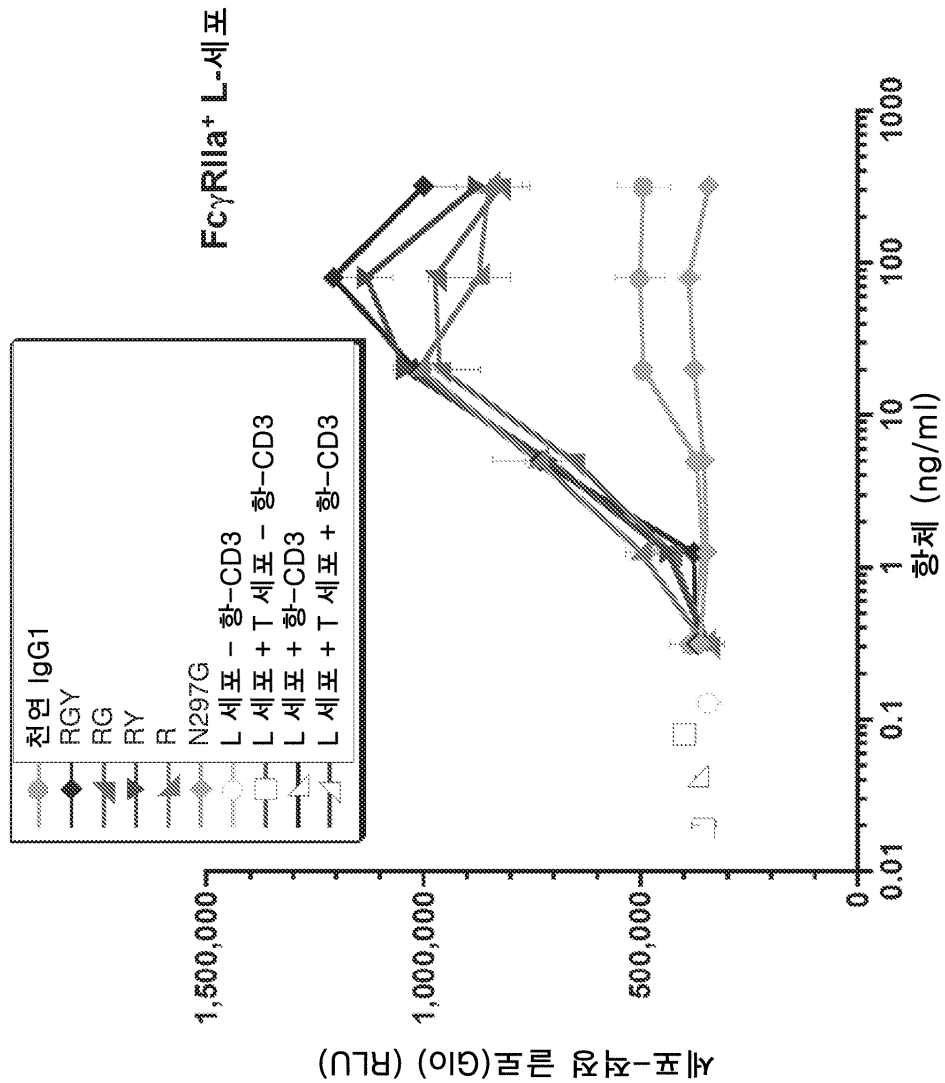


도면26b





도면27



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> Genentech, Inc.

LAZAR, Greg

KIM, Jeong

ZHU, Jing

YANG, Yanli

BREZSKI, Randall

<120> ANTIGEN BINDING COMPLEX HAVING AGONISTIC

ACTIVITY AND METHODS OF USE

<130> 146392033540

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/387,485

<151> 2015-12-23

<150> US 62/207,315

<151> 2015-08-19

<150> US 62/144,237

<151> 2015-04-07

<160> 229

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 249

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1 5 10 15

Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln

20 25 30

Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val

35 40 45

Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly

50 55 60

Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg

65 70 75 80

Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp

85 90 95

Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala

100 105 110

Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln

115 120 125

Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro

130 135 140

Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr  
 145 150 155 160  
 Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr  
 165 170 175  
 Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly  
 180 185 190  
 Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala  
 195 200 205  
 Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys  
 210 215 220  
 Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala  
 225 230 235 240  
 Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile  
 245

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

Asp Ser Tyr Met Ser

1 5

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 4

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

Asp Ala Tyr Met Ser

1 5

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

Glu Ser Tyr Met Ser

1 5

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 11

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 12

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 13

Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 14



<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 14

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 15

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala

1 5

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 16

Ala Pro Arg Trp Tyr Ala Ser Val

1 5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 17

Ala Pro Arg Trp Ala Phe Ser Val

1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 18

Ala Pro Ala Trp Tyr Phe Ser Val

1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 19

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 20

Ala Pro Arg Ala Tyr Phe Ser Val

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 21

Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 22

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Ala Thr

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 23

Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 24

Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 25

Gln Gln Gly His Ala Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 26

Gln Gln Ala His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 27

Gln Gln Gly His Thr Leu Ala Pro Thr

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 28

Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5  
 <210> 29  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400>  
 > 29

Asn Tyr Leu Ile Glu

1 5  
 <210> 30  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 30

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

1 5 10 15  
 Gly

<210> 31  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 31

Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Ala Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15  
 Gly

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 32

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

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 33

Asp Arg Leu Asp Tyr

1 5

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 34

Ala Arg Leu Asp Tyr

1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct



<400> 35

Asp Ala Leu Asp Tyr

1 5

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 36

Asp Arg Ala Asp Tyr

1 5

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 37

His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Ile Val

1 5 10

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 38

His Gly Thr Asn Leu Glu Asp

1 5

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 39

His Gly Thr Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 40

His Gly Thr Asn Leu Glu Glu

1 5

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 41

His Gly Thr Asn Leu Glu Gln

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 42

Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 43

Ala His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 44

Val Ala Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 45

Val His Ala Ala Gln Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 46

Val His Tyr Ala Ala Phe Pro Tyr Thr

1 5  
 <210> 47  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 47  
 Val His Tyr Ala Gln Ala Pro Tyr Thr

1 5  
 <210> 48  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 48  
 Val His Tyr Ala Gln Phe Ala Tyr Thr

1 5  
 <210> 49  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 49  
 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Ala Thr

1 5  
 <210> 50  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct

<400> 50

Asp Tyr Gly Val Leu

1 5

<210> 51

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 51

Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 52

Glu Glu Met Asp Tyr

1 5

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 53

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 54

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 55

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 56

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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



85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 58

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

<210> 60

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 60

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

50 55 60  
Arg Glu Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115

<210>

> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 63

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 64

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 64

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

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

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

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 65

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 <210> 66  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 66  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser  
 20 25 30  
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
  
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser



115

<210> 67

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 68

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 68

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95  
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 69

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 69

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

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 70

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 70

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 71

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 71

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

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

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

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

<210> 72

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 72

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

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 73

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 74

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 74

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

<210

> 75

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 75

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

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

<210> 76

&lt;211&gt; 117

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$ 

### <223> Synthetic Construct

<400> 76

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

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

<210> 77

<211> 107

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence



<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 77

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

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

<210> 78

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 78

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 79

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 80

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 81

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45  
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

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

<210> 82

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 82

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

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

85 90 95  
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 83

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 84

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 85

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 85

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 86

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 87

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 87

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

1 5 10 15



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

<210> 88

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 88

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 89

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 90

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 90

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

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

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

115

<210> 91

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 91

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

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

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

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

<210> 92

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 92

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

1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser  
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 93

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 93

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

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

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

<210> 94

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 94

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

[illegible]

<210> 95

&lt;211&gt; 107

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Synthetic Construct

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Thr Leu Pro Pro  
85 90 95

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

<210> 96

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

### <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45



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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Ala Pro

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

100 105

<210> 98

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 98

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

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

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 99

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 100

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 101

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 101

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

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

<210> 102

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 103

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 104

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 104

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 105

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 106

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 106

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

1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Val Leu Ala Pro Ala Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 107

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 107

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

1 5 10 15

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

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

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

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 <210> 108  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 108  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser  
 20 25 30  
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
  
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 109  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 109



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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro  
85 90 95

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

<210> 110

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 110

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

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

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 111

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 111

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 112

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 113

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

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

<210> 114

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 114

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

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

100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 116

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 117

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 117

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 118

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 119

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 119

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

1 5 10 15

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

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

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

<210> 120

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 120

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

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

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



Ser Ser

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 121

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

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

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

<210> 122

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 122

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

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

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

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110  
 Ser Ser

<210> 123

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 123

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	
<210> 124			
<211> 114			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic Construct			
<400> 124			
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr			
	20	25	30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe			
	50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
	100	105	110
Ser Ser			

<210> 125

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 126

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 127

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 128

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 129

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 130

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 130

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

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

<210> 131

<211> 107

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 132

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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



50

55

60

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

<210> 133

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 133

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

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

<210> 134

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 134

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

1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

20 25 30  
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45  
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60  
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80  
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95  
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110  
Ser Ser

<210> 135

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 135

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

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

20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 136

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 136

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr  
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 138

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 138

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95  
 Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110  
 Ser Ser

<210> 139

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 139

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 140

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 140

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100

105

110

Ser Ser

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 141

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

1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr  
 20 25 30

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

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

<210> 142

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 142

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

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 143

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 144

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 144



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

<210> 145

<211> 107

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 145

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

65                      70                      75                      80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85                      90                      95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100                      105

<210> 146

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 146

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

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

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

35                      40                      45

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

50                      55                      60

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

65                      70                      75                      80

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

85                      90                      95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100                      105                      110

Ser Ser

<210> 147

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 147

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 148

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 149

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 150

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 151

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45  
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Ala Ala Gln Phe Pro Tyr  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 152

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 152

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

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

85 90 95  
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110  
Ser Ser

<210> 153

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Ala Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 154

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110  
 Ser Ser

<210> 155

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 155

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys



100 105

<210> 156

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 157

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 157

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

1 5 10 15

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

<210> 158

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 158

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 159

<211> 107

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 160

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 160

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

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

<210> 161

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 161

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr  
85 90 95

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

<210> 162

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 162

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 163

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 163

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

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

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

<210> 164

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 164

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

65                                      70                                      75                                      80

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

85                                      90                                      95

Ala Arg Asp Arg Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100                                      105                                      110

Ser Ser

<210> 165

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 165

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

1                                      5                                      10                                      15

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

20                                      25                                      30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35                                      40                                      45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                                      55                                      60

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

65                                      70                                      75                                      80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85                                      90                                      95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100                                      105

<210> 166

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 166

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 167

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 167

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45



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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

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

100 105

<210> 168

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 168

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

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

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

Gly Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile  
50 55 60

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

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

Arg Glu Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
100 105 110

Ser

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 169

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 170

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Val Leu Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

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

100 105 110  
 Ser

<210> 171

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 171

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

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

<210> 172

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = D or E

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = S or A

<400> 172

Xaa Xaa Tyr Met Ser

1 5

<210> 173

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = N or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = A or G

<

220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = D or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = A or S

<400> 173

Asp Met Tyr Pro Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = Y or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = A or F

<

220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = S or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = A or V

<400> 174

Ala Pro Arg Trp Xaa Xaa Xaa Xaa

1	5
<210> 175	
<211> 9	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic Construct	
<220>	
<221> VARIANT	
<222> 2	
<223> Xaa = A or Q	
<220>	
<221> VARIANT	
<222> 3	
<223> Xaa = A or G	
<220>	
<221> VARIANT	
<222> 4	
<223> Xaa = A or H	
<220>	
<221> VARIANT	
<222> 5	
<223> Xaa = A or T	
<220>	
<221> VARIANT	
<222> 6	
<223> Xaa = A or L	
<220>	
<221> VARIANT	
<222> 7	
<223> Xaa = A or P	
<220>	
<221> VARIANT	
<222> 8	

<223> Xaa = A or P

<400> 175

Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr

1 5

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = T, A or Q

<400> 176

Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Xaa Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = S, E, or Q

<400> 177

His Gly Thr Asn Leu Glu Xaa

1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = V or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = H or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = Y or A

<400> 178

Xaa Xaa Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Xaa

1 5

<210> 179

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly



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

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

<210> 180

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 180

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

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

100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 181

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 181

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

1 5 10 15

Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Ile Val Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Arg Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 182

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

100

105

110

Ser Ser

<210> 183

<211> 117

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 183

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 184

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 185

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 185

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

1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
                     20                      25                      30  
 Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                     35                      40                      45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
  
                     50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Lys Asp Arg Tyr Ser Gln Val His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
                     195                      200                      205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys  
                     210                      215                      220  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
  
                     245                      250                      255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys  
450

<210> 186

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 186

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

85 90 95

Tyr Asn His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly

195 200 205

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

210 215 220

Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

385 390

<210> 187

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 187

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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



35                      40                      45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
 50                      55                      60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65                      70                      75                      80  
  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 85                      90                      95  
 Tyr Asn His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100                      105                      110  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 115                      120                      125  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 130                      135                      140  
  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145                      150                      155                      160  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 165                      170                      175  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 180                      185                      190  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 195                      200                      205  
  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210                      215  
 <210> 188  
 <211> 450  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 188  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Met  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 Arg Tyr Asp Asn Val Met Gly Leu Tyr Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 120 125  
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
 130 135 140  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145 150 155 160  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 165 170 175  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 180 185 190  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
 195 200 205  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 210 215 220  
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445  
 Gly Lys  
 450  
 <210> 189  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Synthetic Construct  
 <400> 189

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro  
 85 90 95  
 Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 190

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 191

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 192

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 192

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Lys Asp Gln Ser Thr Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

100

105

110

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

115

120

<210> 193

<

211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 193

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 Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 194

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 194

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

<210> 195

<211> 107

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 195

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

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



<210> 196

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 196

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Tyr Glu Phe Pro Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 197

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 197

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 Lys Ser Val Ser Thr Ser  
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val 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 His Ser Arg  
85 90 95

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 198

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 198

Met Tyr Leu Gly Leu Asn Tyr Val Phe Ile Val Phe Leu Leu Asn Gly  
1 5 10 15

Val Gln Ser Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr  
65 70 75 80

Tyr Ala Glu Ser Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser  
85 90 95

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

100 105 110  
 Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Trp Gly Glu Val Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp  
  
 115 120 125  
 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 130 135 140  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 145 150 155 160  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 165 170 175  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
  
 180 185 190  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 195 200 205  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Thr Cys Asn Val  
 210 215 220  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
 225 230 235 240  
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
  
 245 250 255  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 260 265 270  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 275 280 285  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 290 295 300  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
  
 305 310 315 320  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 325 330 335  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
435 440 445

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

Leu Ser Pro Gly Lys  
465

<210> 199

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 199

Met Arg Pro Ser Ile Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Phe Trp Leu His  
1 5 10 15

Gly Ala Gln Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Asp  
35 40 45

Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro  
50 55 60

Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser

65					70				75				80			
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Ser	Phe	Ser	Ile	Ser	
				85				90				95				
Asn	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	
				100				105				110				
Asn	Leu	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	
				115				120				125				
Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	
				130				135				140				
Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	
145				150				155				160				
Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	
				165				170				175				
Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	
				180				185				190				
Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	
				195				200				205				
Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	
210				215				220								
Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys								
225				230												
<210> 200																
<211> 119																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220>																
<223> Synthetic Construct																
<400> 200																
Glu	Val	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	Thr	Ser	Tyr	

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 201

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85

90

95

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

100

105

<210> 202

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 202

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Gly Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Asn Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Met Gly Tyr His Gly Pro His Leu Asp Phe Asp Val Trp Gly

100

105

110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Pro

115

120

<210> 203

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 203

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Leu Gly  
1 5 10 15

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Leu Thr Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ile Asn Tyr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 204

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

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

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 205

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 205

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85

90

95

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

100

105

<210> 206

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 206

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

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

100 105

<210> 207

<

211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 207

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala 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	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	Leu	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				100					105					110	
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
115															

<210> 208

<211> 119

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Synthetic Construct

<400> 208

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

50					55					60									
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Ala	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	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	Leu	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
100					105					110									
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
115																			

<210> 209

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 209

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 Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

Lys Asp 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 Met Gly Tyr His Gly Pro His Leu Asp Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 210

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

100 105

<210> 211

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 211

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

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

<210> 212

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 212

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	Lys	Asp	Tyr
20	25	30	
Thr	Met	His	Trp
Val	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Gln	Gly
Leu	Glu	Trp	Ile
35	40	45	
Gly	Gly	Ile	Tyr
Pro	Asn	Asn	Gly
Gly	Ser	Thr	Tyr
Asn	Gln	Asn	Phe
50	55	60	
Lys	Asp	Arg	Val
Thr	Leu	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	Met	Gly
Tyr	His	Gly	Pro
His	Leu	Asp	Phe
Asp	Val	Trp	Gly
100	105	110	
Gln	Gly	Thr	Thr
Val	Thr	Val	Ser
Ser			
115	120		

<210> 213

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 213

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	Lys	Asp	Tyr
20	25	30													

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

Lys Asp 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 Met Gly Tyr His Gly Pro His Leu Asp Phe Asp Val Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 214

<211> 138

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 214

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

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

100 105 110  
Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Trp Gly Glu Val Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp

115 120 125  
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 215

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 215

Met Arg Pro Ser Ile Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Phe Trp Leu His

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Asp

35 40 45

Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro

50 55 60

Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser

85 90 95

Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp

100 105 110

Asn Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

115 120 125

<210> 216

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 216

Asp Met Tyr Pro Asp Ala Ala Ala Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210>

217

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 217

Ala Pro Arg Trp Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 218

Gln Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Thr

1 5

<210> 219

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 219

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

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

Gly Gly Pro

<210> 220

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 220

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 221

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 221

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 222

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 222

Gly Gly Gly Gly Ser

1	5
---	---

<210> 223

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 223

Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 224

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 224

Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 225

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 225

Ser Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 226

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 227

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 228

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)...(100)

<223> May be present or absent

<400> 228

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser

100

<210> 229

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)...(100)

<223> May be present or absent

<400> 229

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1	5	10	15
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
20	25	30	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
35	40	45	
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
50	55	60	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly			
65	70	75	80
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
85	90	95	
Gly Gly Gly Gly			
100			