



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0013391
(43) 공개일자 2011년02월09일

(51) Int. Cl.

C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7025224

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년04월11일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년11월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/040288

(87) 국제공개번호 WO 2009/126944

국제공개일자 2009년10월15일

(30) 우선권주장

61/190,067 2008년04월11일 미국(US)

(71) 출원인

이머전트 프로덕트 디벨롭먼트 시애틀, 엘엘씨
미국 워싱턴주 98121 시애틀 스위트 1050 포스 애
비뉴 2401

(72) 발명자

텐 필립

미국 워싱턴주 98037 린우드 53번 플레이스 웨스
트 17409

사이먼 샌디 알렉산더

미국 워싱턴주 98115 시애틀 노쓰이스트 68쓰 스
트리트 1904

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) CD37 면역치료제 및 이작용성 화학치료제와 이의 병용물

(57) 요약

본 출원은 B 세포 관련 자가면역, 염증 또는 과증식성 질환을 치료하거나 예방하는데 사용하기 위해 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있는, CD37 특이적 결합 분자(예: 항-CD37 SMIP 단백질 또는 항체)와 이작용성 화학치료제(예: 벤다무스틴)의 상승 작용 병용 치료제 뿐만 아니라 사람화된 항-CD37 소형 모듈 면역억제학적(SMIP) 분자를 제공한다.

대표도

중쇄FR1.....	CDR1FR2.....	CDR2
G28-1	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSFT	GYNMN	WVKQNNGKSLEWIG	NIDPYYGGTTYNRKFKG
CAS-024	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	GYNMN	WVRQMPGKGLEWVG	NIDPYYGGTTYNRKFKG
컨센서스	-VQL-QSG-E--KPG-S-KISCK-SGYSFT	GYNMN	WV-Q--GK-LEW-G	NIDPYYGGTTYNRKFKG
.....FR3..... CDR3FR4....				
G28-1	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR	SVGPMDY	WGQGTSTVTVSS	
CAS-024	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	SVGPEDS	WGQGTSTVTVSS	
컨센서스	--T---DKS-STAY-Q--SL---D-A-YYCAR	SVGP-D-	WGQGT-VTVSS	
경쇄FR1.....	CDR1FR2.....	CDR2
G28-1	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RTSENVYSYLA	WYQQKQKGKSPQLLV	FAKTLAE
CAS-024	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASENVYSYLA	WYQQKPGQAPRLIIY	FAKTLAE
컨센서스	-I--TQSPATLS-S-GE--T--C	R-SENVYSYLA	WYQQK-G--P-LL--	FAKTLAE
.....FR3..... CDR3FR4....				
G28-1	GVPSRFSGSGSGTQFSLKISLQPEDSGSYFC	QHSDNPWT	FGQGTKVEIK	
CAS-024	GIPARFSGSGSGTDFLTISLPEPDAVYYC	QHSDNPWT	FGQGTKVEIK	
컨센서스	G-P-RFSGSGSGT-F-L-ISSL-PED---Y-C	QHSDNPWT	FGQGTKVEIK	

(72) 발명자

서베니 찰스 지.

미국 워싱턴주 98115 시애틀 노쓰이스트 91번 스트리트 339

닐슨 크리스티 앤

미국 워싱턴주 98074 사마미쉬 235쓰 플레이스 노쓰이스트 1105

브래디 윌리엄

미국 워싱턴주 98021 보텔 219쓰 플레이스 사우스웨스트 618

레드베터 제프리 에이.

미국 워싱턴주 98177 쇼어라인 릿지필드 로드 노쓰웨스트 18798

헤이든-레드베터 마사 수잔

미국 워싱턴주 98177 쇼어라인 릿지필드 로드 노쓰웨스트 18798

툼슨 피터 암스트롱

미국 워싱턴주 98007 벨뷰 노쓰이스트 30쓰 플레이스 14075

모레일스 세실

미국 워싱턴주 98109 시애틀 뉴 힐 애비뉴 노쓰 1920

특허청구의 범위

청구항 1

아미노 말단에서 카복실 말단으로,

- (i) 사람화된 중쇄 가변 영역,
- (ii) 서열번호 229에 제시된 링커,
- (iii) 사람화된 경쇄 가변 영역,
- (iv) IgG1 힌지,
- (v) 사람 IgG1 CH2 영역, 및
- (vi) 사람 IgG1 CH3 영역

을 포함하는, 사람화된 CD37-특이적 결합 분자로서,

이때,

- (a) 상기 사람화된 중쇄 가변 영역이 아미노 말단에서 카복실 말단으로 사람 중쇄 FR1, 서열번호 63에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR1, 사람 중쇄 FR2, 서열번호 65에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR2, 사람 중쇄 FR3, 서열번호 67, 68 또는 69에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR3, 및 사람 중쇄 FR4를 포함하고,
- (b) 상기 사람화된 경쇄 가변 영역이 아미노 말단에서 카복실 말단으로 사람 경쇄 FR1, 서열번호 61 또는 62에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR1, 사람 경쇄 FR2, 서열번호 64에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR2, 사람 경쇄 FR3, 및 서열번호 66에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3, 및 사람 경쇄 FR4를 포함하는, 사람화된 CD37-특이적 결합 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 사람 중쇄 FR1이 서열번호 144를 포함하고, 상기 사람 중쇄 FR2가 서열번호 151을 포함하고, 상기 중쇄 FR3이 서열번호 158을 포함하고, 상기 중쇄 FR4가 서열번호 161 또는 162를 포함하는, 사람화된 CD37-특이적 결합 분자.

청구항 3

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사람 경쇄 FR1이 서열번호 171을 포함하고, 상기 경쇄 FR2가 서열번호 182를 포함하고, 상기 경쇄 FR3이 서열번호 195를 포함하고, 상기 경쇄 FR4가 서열번호 206을 포함하는, 사람화된 CD37-특이적 결합 분자.

청구항 4

서열번호 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는, CD37-특이적 결합 분자.

청구항 5

제4항에 있어서, 서열번호 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진, CD37-특이적 결합 분자.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 사람화된 CD37-특이적 결합 분자를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 분리된 핵산 분자.

청구항 7

제6항에 따른 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 8

제7항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 10

비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하거나 B 세포를 감소시키기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 피검체에게 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 사람화된 CD37-특이적 결합 분자의 유효량을 투여함을 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 비정상적인 B-세포 활성화와 관련된 질환이 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, B-세포 골수종, 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환, 또는 B-세포 경로와 관련된 부적당한 T 세포 자극을 특징으로 하는 질환인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환이 특발성 염증성 근육병증, 류마티스 관절염, 중증 근無力증, 그레이브스병, I형 진성 당뇨병, 다발성 경화증, 자가면역 질환, 피부근염, 다발성근염 또는 왈덴스트롬 마크로글로불린혈증인 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환이 만성 림프구성 백혈병(CLL)인 방법.

청구항 14

CD37-특이적 결합 분자와 벤다무스틴을 포함하는 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자가 CD37-특이적 항체 또는 SMIP인 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자가 사람화된 항체 또는 사람화된 SMIP인 조성물.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자가 CD37 특이적 결합에서 G28-1 mAb와 경쟁하는 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자가 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 사람화된 CD37-특이적 결합 분자인 조성물.

청구항 19

비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하거나 B 세포를 감소시키기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 피검체에게 유효량의 CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴을 투여함을 포함하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환이 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, B-세포 골수종, 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환, 또는 B 세포 경로와 관련된 부적당한 T-세포 자극을 특징으로 하는 질환인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환이 특발성 염증성 근육병증, 류마티스 관절염, 중증 근무력증, 그레이브스병, I형 진성 당뇨병, 다발성 경화증, 자가면역 질환, 피부근염, 다발성근염 또는 왈덴스트롬 마크로글로불린혈증인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환이 만성 림프구성 백혈병(CLL)인 방법.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴이 동시에 투여되는 방법.

청구항 24

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴이 순차적으로 투여되는 방법.

청구항 25

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴이 함께 제형화되는 방법.

청구항 26

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자가 CD37-특이적 항체 또는 SMIP인 방법.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자가 사람화된 항체 또는 사람화된 SMIP인 방법.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자가 CD37-특이적 결합에서 G28-1 mAb와 경쟁하는 방법.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD37-특이적 결합 분자가 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 사람화된 CD37-특이적 결합 분자인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)하에 2008년 4월 11일자로 출원된 미국 임시특허 출원 번호 제61/190,067호에 대해 우선권을 주장하고 당해 임시출원은 이의 전반적인 내용이 본원에 참조로서 인용된다.

[0003] 서열목록에 관한 진술

[0004] 본 출원과 관련된 서열목록은 서면 복사물 대신 텍스트 포맷으로 제공되고 본원에 참조로서 인용된다. 서열목록을 포함하는 텍스트 파일의 이름은 910180_420PC_SEQUENCE_LISTING.txt이다. 당해 텍스트 파일은 286 KB이고 2009년 4월 10일자로 작성되었으며 본원 출원과 동시에 EFS-Web을 통해 전자적으로 제출되었다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 출원은 일반적으로 B 세포 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법, 및 보다 구체적으로 B 세포 관련 자가면역, 염증 또는 과증식성 질환을 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 CD37 특이적 결합 분자와 이작용성

화학치료제의 상승 작용 병용 치료제 뿐만 아니라 사람화된 항-CD37 소형 모듈 면역억제학적(SMIP) 분자에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 사람 면역계는 일반적으로 침입 외부 물질 및 병원체로부터 신체를 보호한다. 면역계의 한가지 성분은 B 림프구이고 이는 B 세포로 언급되기도 하며 이는 결합함으로써 신체를 보호하는 항체를 생산하고 몇몇 경우에 외래 물질 또는 병원체의 파괴를 매개한다. 그러나 몇몇 경우에 면역계 기능은 잘못되어 질환을 유발할 수 있다. 예를 들어, B 세포의 조절 불능의 증식이 관여되는 다수의 암, 자가면역 질환 및 염증 질환이 있다.
- [0008] B 세포는 이들의 세포 표면상의 분자, 예를 들어, CD37에 의해 확인될 수 있다. CD37은 정상적인 항체 생산 B 세포 상에서는 고도로 발현되지만 전구 B 세포 또는 형질세포 상에서는 발현되지 않는 테트라스파닌 막관통 계열의 세포 표면 항원에 속하는 고도로 글리코실화된 40-52 kDa 단백질이다. 정상적인 B 세포 뿐만 아니라 거의 모든 B 세포 기원의 악성 종양은 CD37 발현에 대해 양성이고 당해 종양은 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL) 및 모발 세포 백혈병을 포함한다(문헌참조: Moore et al., J. Pathol. 152:13 (1987); Merson and Brochier, Immunol. Lett. 19:269 (1988); 및 Faure et al., Am. J. Dermatopathol. 12:122 (1990)).
- [0009] 수개의 CD37 특이적 면역치료제가 개발되었다. CD37에 특이적인 IgG1 쥐 모노클로날 항체 MB-1은 ¹³¹I로 표지시키고 NHL 치료의 임상 시험에서 시험하였다(문헌참조: Press et al., J. Clin. Oncol. 7:1027 (1989); Bernstein et al., Cancer Res. (Suppl.) 50:1017 (1990); Press et al., Front. Radiat. Ther. Oncol. 24:204 (1990); Press et al., Adv. Exp. Med. Biol. 303:91 (1991) 및 Brown et al., Nucl. Med. Biol. 24:657 (1997)). MB-1 항체는 Fc 이펙터 기능, 예를 들어, 항체 의존성 세포 독성(ADCC)이 없고 누출된 MB-1 항체는 생체내 이중이식체 모델에서 종양 성장을 억제하지 못하였다(Buchsbaum et al., Cancer Res. 52:6476 (1992)). 추가로, G28-1에 연결된 아드리아마이신을 갖는 면역접합체인 또 다른 쥐 모노클로날 항-CD37은 마우스에 투여되었고 내재화되어 아드리아마이신이 세포내에 방출됨을 보여주었다(문헌참조: Braslawsky et al., Cancer Immunol. Immunother. 33:367 (1991)). CD37에 지시된 소형 모듈 면역억제(SMIP™) 제품으로 호칭되는 가공된 융합 단백질은 현재 사람에서 시험중에 있다(문헌참조: US 특허 출원 공보 2003/0133939 및 2007/0059306).
- [0010] 항체를 기본으로 하는 치료에 대한 광범위한 연구가 수행되었지만 B-세포 관련 장애 또는 질환을 치료하기 위한 또 다른 또는 개선된 조성물 및 방법이 여전히 요구되고 있다.

발명의 내용

- [0011] 하나의 측면에서, 본 발명은 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 및 이를 필요로 하는 피검체에게 본원에 제공된 사람화된 CD37-특이적 결합 분자의 유효량을 투여함을 포함하는 B-세포를 감소시키거나 비정상적인 B-세포 활성화와 관련된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0012] 특정 양태에서, 본 발명은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 사람화된 CD37 특이적 결합 분자를 제공한다: (i) 사람화된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 229에 제시된 링커, (iii) 사람화된 경쇄 가변 영역, (iv) IgG1 힌지, (v) 사람 IgG1 CH2 영역, 및 (vi) 사람 IgG1 CH3 영역(여기서, (a) 사람화된 중쇄 가변 영역은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 사람화된 중쇄 FR1, 서열번호 63에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR1, 사람화된 중쇄 FR2, 서열번호 65에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR2, 사람화된 중쇄 FR3, 서열번호 67, 68 또는 69에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR3, 및 사람화된 중쇄 FR4를 포함하고 (b) 사람화된 경쇄 가변 영역은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 사람화된 경쇄 FR1, 서열번호 61 또는 62에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR1, 사람화된 경쇄 FR2, 서열번호 64에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR2, 사람화된 경쇄 FR3, 및 서열번호 66에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3, 및 사람화된 경쇄 FR4를 포함한다).
- [0013] 상기 사람화된 CD37-특이적 결합 분자의 특정 양태에서, 사람화된 중쇄 FR1은 서열번호 144를 포함하고, 사람화된 중쇄 FR2는 서열번호 151을 포함하고, 중쇄 FR3은 서열번호 158을 포함하고 중쇄 FR4는 서열번호 161 또는 162를 포함한다.
- [0014] 상기 사람화된 CD37 특이적 결합 분자 중 어느 하나의 특정 양태에서, 사람화된 경쇄 FR1은 서열번호 171을 포함하고, 경쇄 FR2는 서열번호 182를 포함하고, 경쇄 FR3은 서열번호 195를 포함하고 경쇄 FR4는 서열번호 206을 포함한다.

- [0015] 관련 측면에서, 본 발명은 서열번호 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD37-특이적 결합 분자를 제공한다.
- [0016] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 필수적으로 서열번호 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0017] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 서열번호 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0018] 관련 측면에서, 본 발명은 또한 본원에 제공된 사람화된 CD37-특이적 결합 분자를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 분리된 핵산 분자를 제공한다.
- [0019] 또 다른 관련 측면에서, 본 발명은 본원에 제공된 사람화된 CD37-특이적 결합 분자를 암호화하는 분리된 핵산 분자를 포함하는 벡터를 제공한다.
- [0020] 또 다른 관련 측면에서, 본 발명은 상기된 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0021] 본 발명은 또한 본원에 제공된 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하거나 B 세포를 감소시키기 위한 방법을 제공하고 당해 방법은 이를 필요로 하는 피검체에게 본원에 제공된 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0023] 특정 양태에서, 비정상적인 B-세포 활성화와 관련된 질환은 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, B-세포 골수종, 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환, 또는 B-세포 경로와 관련된 부적당한 T 세포 자극을 특징으로 하는 질환이다.
- [0024] 특정 양태에서, 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환은 특발성 염증성 근육병증, 류마티스 관절염, 중증 근무력증, 그레이브스병, I형 진성 당뇨병, 다발성 경화증, 자가면역 질환, 피부근염, 다발성근염 또는 왈덴스트림 마크로글로불린혈증이다.
- [0025] 특정 양태에서, 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B 세포를 감소시키거나 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하기 위한 CD37-특이적 결합 분자와 이작용성 화학치료제의 병용된 용도에 대한 조성물 및 방법을 제공한다. 당해 병용의 놀라운 결과는 이들 화합물이 공동상승적으로 작용하여 증가된 B 세포를 감소시킨다는 것이다.
- [0027] 예를 들어, 본 발명은 CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0028] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 CD37-특이적 항체 또는 SMIP, 예를 들어, 사람화된 항체 또는 사람화된 SMIP이다.
- [0029] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 CD37 특이적 결합에서 G28-1 mAb와 경쟁한다.
- [0030] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 본원에 제공된 사람화된 CD37-특이적 결합 분자, 예를 들어, 서열번호 253에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나 이루어진 사람화된 CD37 특이적 결합 분자이다.
- [0031] 관련 측면에서, 본 발명은 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하거나 B 세포를 감소시키는 방법을 제공하고, 당해 방법은 유효량의 CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴을, 이를 필요로 하는 피검체에게 투여함을 포함한다.
- [0032] 특정 양태에서, 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환은 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, B-세포 골수종, 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환, 또는 B 세포 경로와 관련된 부적당한 T-세포 자극을 특징으로 하는 질환이다.
- [0033] 특정 추가의 양태에서, 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환은 특발성 염증성 근육병증, 류마티스 관절염, 중증 근무력증, 그레이브스병, I형 진성 당뇨병, 다발성 경화증, 자가면역 질환, 피부근염, 다발성근염 또는 왈덴스트림 마크로글로불린혈증이다.
- [0034] 특정 양태에서, 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다.
- [0035] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴은 동시에 투여된다.
- [0036] 특정 다른 양태에서, CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴은 순차적으로 투여된다.

- [0037] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자 및 벤다무스틴은 함께 제형화된다.
- [0038] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 CD37-특이적 항체 또는 SMIP, 예를 들어, 사람화된 항체 또는 사람화된 SMIP이다.
- [0039] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 CD37-특이적 결합에서 G28-1 mAb와 경쟁한다.
- [0040] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 서열번호 253으로 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나 이루어진 사람화된 CD37-특이적 결합 분자와 같은 본원에 제공된 사람화된 CD37-특이적 결합 분자이다.

도면의 간단한 설명

- [0041] 도 1은 컨센서스 동일성 서열과 함께, 마우스 G28.1 및 CAS-024 서열의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 정렬을 보여준다.
- 도 2A-2D는 CAS-001, CAS-002, CAS-003, 및 CAS-024의 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 크로마토그램을 보여준다. 목적하는 피크(POI)는 SMIP 98-99%가 정제된 것이다. CAS-024는 매우 뾰족하고 대칭적인 피크(균일함을 나타냄)를 갖는 반면 CAS-001, CAS-002, 및 CAS-003 피크는 약간의 숄더(shoulder)(적분시 당해 숄더는 POI의 약 35%를 차지한다)를 갖고 이는 불균일한 집단의 분자를 나타낸다.
- 도 3은 다양한 항-CD37 특이적 SMIP 단백질이 라모스 세포 상의 CD37과의 결합에 대해 모 CAS-006 분자(키메라 항-CD37 SMIP 단백질, mVLmVH)와 경쟁하는 방식을 보여주는 그래프이고 이것은 모 분자와 비교되는 결합 친화성을 제공한다. CAS-024 (hVHhVL)는 실질적으로 CAS-006과 CD37에 대해 동일한 친화성을 갖는 반면, 다른 분자(CAS-001, CAS-002, 및 CAS-003, 모든 hVLhVH)는 친화성이 2 내지 4배 감소한다.
- 도 4A 및 4B는 CAS-006 (이들 그래프에서 SMIP-016으로서 표지됨)에 대한 추가의 결합 경쟁 분석의 그래프이다. 여기서, 마우스-사람 하이브리드 SMIP 분자 (CAS-014 mVHhVL 및 CAS-017 hVLmVH)는 CAS-006보다 높은 친화성을 갖는 반면, CAS-024는 CAS-006과 동일한 결합 친화성을 나타내고 CAS-003 (hVLhVH)은 보다 낮은 결합 친화성을 갖는다.
- 도 5A-5E는 다양한 상이한 항-CD37 항체와 CAS-006 (키메라 항-CD37 SMIP 분자)간의 경쟁 결합을 보여준다.
- 도 6A 및 6B는 통계학적으로 CAS-024가 (A) 생존율 및 (B) 종양 부재 %로 나타낸 바와 같이 여포성 림프종의 동물 모델의 생체내 치료에서 Rituxan®보다 우수함을 보여준다.
- 도 7은 CAS-024가 화학치료제 플루다라빈 및 빈크리스틴과 공동상승적으로 작용하여 맨틀 세포 림프종(MCL) 세포인, Rec-1 세포를 사멸시킴을 보여준다.
- 도 8은 본 발명의 항-CD37 SMIP 분자로 치료된 사람 환자에서 말초 혈액 림프구가 고갈된 수준을 보여주는 막대 그래프이다.
- 도 9는 림프구 고갈 및 환자 BJB에 대한 치료 과정을 보여준다. BJB (코호트 7의 일부)는 제1 주기에서 첫주 1일, 3일 및 5일째에 3.0mg/kg으로 치료함에 이어서 3주간 투여하여 치료하고 당해 동일한 치료 방식으로 제2 주기에서 투여되었다. 환자 BJB는 림프구가 급격히 감소(48시간 이내)함을 보여주고 4일까지 감지할만한 림프절이 감소함을 보여주고 계속 치료에 응답함을 보여준다.
- 도 10은 림프구 고갈 및 환자 GRP에 대한 치료 과정을 보여준다. GRP (코호트 4의 일부)는 제1 주기로서 4주 동안 1주 1회 1.0 mg/kg으로 치료함에 이어서 2개월 후 제2 주기에서 동일한 방식으로 치료하였다. 환자 GRP는 림프구가 급격히 감소(2주 이내)함을 보여주고 CT 스캔에서 림프절 크기가 36% 감소하고 비장 크기가 감소하고 헤모글로빈 수준이 개선됨을 보여주고 계속 당해 치료에 응답한다.
- 도 11은 Rec-1 세포 성장에 대한 CAS-024 및 벤다무스틴의 억제 효과에 대한 병용 지수(CI) 플롯을 보여준다.
- 도 12는 SU-DHL-6 세포 성장에 대한 클로람부실 단독의 억제 효과 및 CAS-024와의 병용된 억제 효과를 보여준다.
- 도 13은 SU-DHL-6 세포 성장에 대한 CAS-024 및 클로람부실의 억제 효과에 대한 병용 지수 플롯을 보여준다.

도 14A는 DOHH2 세포의 주입으로부터 비롯되고 이어서 huIgG (Human IgG, R&D Systems), CAS-024, 벤다무스틴 및 CAS-024와 벤다무스틴의 병용으로 치료된 종양 보유 마우스에서 종양 용적 비교를 보여준다. 도 14B는 0일째에 비하여 13일째에 개별 마우스의 종양 용적을 보여준다.

도 15는 DOHH2 세포의 주입으로부터 비롯되고 이어서 huIgG, CAS-024, 벤다무스틴 및 CAS-024와 벤다무스틴의 병용으로 치료된 종양 보유 마우스에서 시간 경과에 따른 평균 종양 용적을 보여준다. 당해 값은 각각의 측정일에 대한 평균 \pm 평균의 표준 오차이다. 그룹에서 하나 이상의 마우스가 안락사된 후 각각의 그룹에 대한 곡선을 얻는다.

도 16은 DOHH2 세포의 주입으로부터 비롯되고 후속적으로 huIgG, CAS-024, 벤다무스틴 및 CAS-024와 벤다무스틴의 병용으로 치료된 종양 보유 마우스의 시간 경과에 따른 생존 %를 보여준다.

도 17은 huIgG, CAS-024, 벤다무스틴 및 CAS-024와 벤다무스틴의 병용으로 치료 후 시간 경과에 따른 종양 부재 마우스의 빈도수를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] 하나의 측면에서, 본 발명은 사람화된 버전의 CAS-006 (마우스 항-사람 CD37 모노클로날 항체 G28-1 기원의 면역글로불린 가변 영역을 갖는 소형 모듈 면역억제학적(SMIP) 단백질)인 CD37-특이적 결합 분자 CAS-024(서열번호 253)를 제공한다. CAS-024 SMIP 단백질은 예상치않게 (1) 다른 사람화된 버전의 CAS-006 (예를 들어 CAS-002, CAS-003; 실시예 2 및 5 참조)보다 약 25배 이상인 수준까지 발현되고, (2) 다른 사람화된 버전은 결합하지 않지만 CAS-006 뿐만 아니라 CD37에 결합할 수 있고(실시예 4 및 5 참조), (3) 다른 사람화된 버전의 이중성과 비교하여 균일한 집단의 분자로서 제조된다(실시예 3 참조). 추가로, 본 발명은 B 세포를 감소시키거나 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한 CD37-특이적 결합 분자 CAS-024 (서열번호 253)를 제공하고 당해 방법은 본원에 제공된 유효량의 CAS-024를 피검체에게 투여함을 포함한다.
- [0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B-세포를 감소시키거나 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하기 위한 임의의 CD37 특이적 결합 분자와 이작용성 화학치료제(예를 들어, 벤다무스틴)의 병용된 용도에 대한 조성물 및 방법을 제공한다. 당해 병용의 놀라운 결과는 당해 병용된 화합물이 공동상승적으로 작용하여 실질적으로 보다 효과적인 치료학적 계획을 유도한다는 것이다.
- [0044] 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 전에, 이해를 돕기 위해 본원에 사용된 특정 용어의 정의를 제공한다. 추가의 정의는 본원 전반에 걸쳐 제시된다.
- [0045] 본원에서 임의의 농도 범위, % 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 달리 특정되지 않는 경우 특정된 범위내 임의의 정수값을 포함하고 경우에 따라 이의 분수(예를 들어, 정수의 10분의 1 및 100분의 1)를 포함하는 것으로 이해되어야만 한다. 또한, 임의의 물리적 특성, 예를 들어, 중합체 서브유닛, 크기 또는 두께에 관하여 본원에 언급된 임의의 수치 범위는 달리 언급되지 않는 경우 언급된 범위내 임의의 정수를 포함하는 것으로 이해되어야만 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "약" 또는 "필수적으로 이루어진"은 달리 언급되지 않는 경우 지정된 범위, 값 또는 구조의 $\pm 20\%$ 를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 부정관사("a" 및 "an")는 열거된 성분들의 "하나 이상"을 언급한다. 또 다른(예를 들어 "또는")의 사용은 또 다른 것 중 하나, 둘다 또는 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야만 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "함유하는" 및 "포함하는"은 동의어로 사용된다. 추가로, 개별 화합물 또는 본원에 기재된 구조물 및 치환체의 다양한 배합으로부터 유래된 화합물 그룹은 각각의 화합물 또는 화합물 그룹이 개별적으로 제시된 바와 동일한 정도로 본원에 의해 기재된 것으로 이해되어야만 한다. 따라서, 특정 구조물 또는 특정 치환체의 선택은 본원의 기재 범위내에 있다.
- [0046] 본원의 기재에 따른 "결합 도메인" 또는 "결합 영역"은 예를 들어, 생물학적 분자(예를 들어, CD37) 또는 동일하거나 상이한 분자 또는 어셈블리 또는 응집물 중 하나 이상의 복합체(안정하거나 일시적인지에 상관없이)를 특이적으로 인지하여 결합하는 능력을 소유한 임의의 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드 또는 펩타이드일 수 있다. 결합 영역은 목적하는 생물학적 분자 또는 또 다른 표적에 대한 임의의 천연, 합성, 반합성 또는 재조합적으로 제조된 파트너를 포함한다. 다양한 분석은 웨스턴 블롯, ELISA 또는 Biacore 분석을 포함하여 특정 표적에 특이적으로 결합하는 본원 기재의 결합 도메인을 확인하기 위해 공지되어 있다.
- [0047] 본원의 결합 도메인 및 이의 융합 단백질은 목적하는 정도("특이적으로 또는 선택적으로 결합하는"을 포함)로 표적에 결합할 수 있지만 시험 샘플중에 존재하는 다른 성분에는 유의적으로 결합하지 않으며 이들은 예를

들어, 친화성 또는 K_a 약 $10^5 M^{-1}$, $10^6 M^{-1}$, $10^7 M^{-1}$, $10^8 M^{-1}$, $10^9 M^{-1}$, $10^{10} M^{-1}$, $10^{11} M^{-1}$, $10^{12} M^{-1}$, 또는 $10^{13} M^{-1}$ 이상의 친화성 또는 K_a (즉, 1/M의 단위와의 특정 결합 상호작용의 평형 연합 상수)로 표적 분자에 결합한다. "고친화성" 결합 도메인은 K_a 가 적어도 $10^7 M^{-1}$, 적어도 $10^8 M^{-1}$, 적어도 $10^9 M^{-1}$, 적어도 $10^{10} M^{-1}$, 적어도 $10^{11} M^{-1}$, 적어도 $10^{12} M^{-1}$, 또는 적어도 $10^{13} M^{-1}$ 이상인 결합 도메인을 언급한다. "저친화성" 결합 도메인은 K_a 가 $5 \times 10^7 M^{-1}$ 이하, $10^7 M^{-1}$ 이하, $10^6 M^{-1}$ 이하, $10^5 M^{-1}$ 이하인 결합 도메인을 언급한다. 또는, 친화성은 M 단위의 특정 결합 상호작용의 평형 해리 상수(K_d)(예를 들어, $10^{-5} M$ 내지 $10^{-13} M$)로서 정의될 수 있다. 본원 기재에 따른 결합 도메인 폴리펩타이드 및 용합 단백질의 친화성은 통상적인 기술을 사용하여 용이하게 측정될 수 있다(문헌참조: Scatchard et al. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660; 및 U.S. 특허 번호 5,283,173, 5,468,614 또는 동등물).

[0048] 용어 "CD37-특이적 결합 분자"는 적어도 약 $10^6 M^{-1}$ (예를 들어, 적어도 약 $10^7 M^{-1}$, $10^8 M^{-1}$, $10^9 M^{-1}$, $10^{10} M^{-1}$, $10^{11} M^{-1}$, $10^{12} M^{-1}$, 또는 $10^{13} M^{-1}$)의 K_a 로 CD37에 특이적으로 결합하는 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드 또는 펩타이드를 언급한다.

[0049] 용어 "CD37-특이적 결합 도메인"은 분자의 특이적 CD37 결합에 관여하는 CD37-특이적 결합 분자의 부분 또는 도메인을 언급한다. CD37-특이적 결합 도메인 자체(즉, CD37 특이적 결합 분자의 임의의 다른 부분이 없음)는 적어도 약 $10^6 M^{-1}$ (예를 들어, 약 $10^7 M^{-1}$, $10^8 M^{-1}$, $10^9 M^{-1}$, $10^{10} M^{-1}$, $10^{11} M^{-1}$, $10^{12} M^{-1}$, 또는 $10^{13} M^{-1}$)의 K_a 로 CD37에 결합한다. CD37-특이적 결합 도메인 자체는 CD37 특이적 결합 분자로서 충분할 수 있다. 예시적인 CD37-특이적 결합 도메인은 CD37-특이적 scFv 및 Fab 단편을 포함하고 이들은 모노클로날 항체 G28-1과 같은 항-CD37 항체로부터 유래할 수 있다.

[0050] 항체 기술을 언급하는 것으로서 당업자에게 이해되는 용어는 각각 본원에서 명백하게 정의되어 있지 않은 경우 당업계에서 얻은 의미이다. 예를 들어, 용어 " V_L " 및 " V_H "는 각각 항체 경쇄 및 중쇄로부터 유래된 가변 결합 영역을 언급한다. 가변 결합 영역은 "상보성 결정 영역(CDR)" 및 "골격 영역(FR)"으로 공지된 구분되고 익히 규명된 하위영역으로 구성된다. 용어 " C_L " 및 " C_H "는 "면역글로불린 불변 영역", 즉, 각각 항체 경쇄 또는 중쇄로부터 유래된 불변 영역을 언급하고 후자 영역은 추가로 이로부터 영역이 유래되는 항체 이소형 (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM)에 따라 C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} 및 C_{H4} 불변 영역 도메인으로 나누어질 수 있는 것으로 이해된다. 불변 영역 도메인 부분은 면역글로불린의 이펙터 기능, 예를 들어, ADCC (항체-의존성 세포 매개 세포독성), CDC (보체 의존성 세포독성) 및 Fc 수용체에 결합하는 보체 고정물, Fc 영역이 없는 폴리펩타이드에 상대적인 생체내 반감기 증가, 단백질 A 결합 및 아마도 심지어 태반 이동에 관여하는 도메인을 함유하는 Fc 영역("단편 결정화할 수 있는" 영역)을 구성한다(문헌참조: Capon et al., Nature, 337:525 (1989)). 추가로, Fc 영역을 함유하는 폴리펩타이드는 폴리펩타이드를 이량체화하거나 다량체화한다.

[0051] "힌지 영역"은 용합 단백질에서 CD37-특이적 결합 도메인과 또 다른 영역(예를 들어, C_{H2} 영역) 사이에 삽입된 아미노산 서열이고 이들을 연결하여 당해 용합 단백질은 여전히 CD37에 특이적으로 결합할 수 있다(즉, 적어도 약 $10^6 M^{-1}$, $10^7 M^{-1}$, $10^8 M^{-1}$, $10^9 M^{-1}$, $10^{10} M^{-1}$, $10^{11} M^{-1}$, $10^{12} M^{-1}$, 또는 $10^{13} M^{-1}$ 의 K_a). 특정 양태에서, 힌지 영역은 면역글로불린 힌지 영역이다.

[0052] "면역글로불린 힌지 영역"은 야생형 면역글로불린 힌지 영역 또는 변화된 야생형 면역글로불린 힌지 영역을 언급한다.

[0053] 결정학적 연구에 따르면, 면역글로불린 힌지 영역은 추가로 기능적으로 3가지 영역으로 세분될 수 있다: 상부 힌지 영역, 코어 영역, 및 하부 힌지 영역. 상부 힌지 영역은 CH1의 카복실 말단 기원의 아미노산 내지 이동을 억제하는 힌지내 제1 잔기, 일반적으로 2개의 중쇄 사이에 채간 디설파이드 결합을 형성하는 제1 시스테인 잔기를 포함한다. 상부 힌지 영역의 길이는 항체의 분절 유연성과 관련된다. 코어 힌지 영역은 중쇄간 디설파이드 브릿지를 포함하고 하부 힌지 영역은 CH2 도메인의 아미노 말단을 연결하고 CH2내 잔기를 포함한다. 사람 IgG1의 코어 힌지 영역은 디설파이드 결합 형성에 의해 이량체화되는 경우 중심축으로서 작용하는 것으로 사료되는

사이클릭 옥타펩타이드를 유도함에 따라 유연성을 부여하는 서열 Cys-Pro-Pro-Cys (서열번호 264)를 함유한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같은 "야생형 면역글로불린 힌지 영역"은 항체의 단일쇄의 CH1 및 CH2 영역 사이에 삽입하여 이들을 연결시키는 천연 아미노산 서열을 언급한다. 이것은 상부 힌지 영역, 코어 힌지 영역 및 CH2 영역의 일부가 아닌 하부 힌지 영역 부분을 함유한다. 예시적인 야생형 면역글로불린 힌지 영역은 서열번호 90에 제시된 바와 같은 사람 IgG1 힌지 영역이고 여기서, 이의 아미노 말단에서 이의 카복실 말단으로 처음 10개의 아미노산(EPKSCDKTHT, 서열번호 263)은 상부 힌지 영역을 형성하고 다음 4개의 아미노산 (CPPC, 서열번호 264)은 코어 힌지 영역을 형성하고 마지막 아미노산(즉, 프롤린)은 하부 힌지 영역에서의 첫번째 아미노산이고 CH2 부분이 아니다.

[0055] "변화된 야생형 면역글로불린 힌지 영역" 또는 "변화된 면역글로불린 힌지 영역"은 (a) 30% 이하의 아미노산 변화(예를 들어, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 이하의 아미노산 치환 또는 결실)를 갖는 야생형 면역글로불린 힌지 영역, (b) 30% 이하의 아미노산 변화(예를 들어, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 이하의 아미노산 치환 또는 결실)를 갖는 길이가 적어도 10개(예를 들어, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산)인 아미노산인 야생형 면역글로불린 힌지 영역 부분 또는 (c) 코어 힌지 영역을 포함하는 야생형 면역글로불린 힌지 영역(길이가 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개, 또는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상의 아미노산)을 언급한다. 변화된 야생형 면역글로불린 힌지 영역이 융합 단백질에서 CD37 특이적 결합 도메인과 또 다른 영역(예를 들어, CH2 영역) 사이에 삽입되고 이들을 연결하는 경우, 이것은 융합 단백질이 CD37에 특이적으로 결합하도록 해준다(즉, 적어도 약 $10^6 M^{-1}$, $10^7 M^{-1}$, $10^8 M^{-1}$, $10^9 M^{-1}$, $10^{10} M^{-1}$, $10^{11} M^{-1}$, $10^{12} M^{-1}$, 또는 $10^{13} M^{-1}$ 의 K_a 로). 특정 양태에서, 야생형 면역글로불린 힌지 영역에서 하나 이상의 시스테인 잔기는 하나 이상의 다른 아미노산 잔기(예를 들어, 하나 이상의 세린 잔기)로 치환될 수 있다. 변화된 면역글로불린 힌지 영역은 다르게 또는 추가로 야생형 면역글로불린 힌지 영역의 프롤린 잔기가 또 다른 아미노산 잔기(예를 들어, 세린 잔기)에 의해 치환될 수 있다.

[0056] "링커"는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 함께 연결하여 2개의 서브 결합 도메인의 상호작용과 양립할 수 있는 스페이스 기능을 제공함으로써 수득한 폴리펩타이드가 CD37-특이적으로 결합할 수 있게 해주는 아미노산 서열을 언급한다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같은 "유도체"는 모 화합물과 구조적으로 유사하고 모 화합물로부터 (실제로 또는 이론적으로) 유래할 수 있는 화학적 또는 생물학적으로 변형된 버전의 화합물을 언급한다. 일반적으로, "유도체"는 모 화합물이 "유도체"를 생성하는 출발 물질일 수 있는 반면 모 화합물이 "유사체"를 제조하기 위해 출발 물질로서 필수적으로 사용될 수 없다는 점에서 "유사체"와는 상이하다. 유도체는 모 화합물과는 상이한 화학적 또는 물리적 성질을 가질 수 있다. 예를 들어, 유도체는 모 화합물 또는 서열과 비교하여 보다 친수성일 수 있거나 변화된 반응성을 갖는 돌연변이된 서열(예를 들어, 표적에 대한 이의 친화성을 변화시키는 아미노산 변화를 갖는 CDR)일 수 있다.

[0058] "B-세포 관련 장애 또는 질환"은 비정상적인 B-세포 활성화 또는 정상, 적당한 또는 예상된 과정으로부터 이탈하는 활성을 언급한다. 예를 들어, B-세포 관련 장애 또는 질환은 손상되거나 결손된 DNA 또는 기타 세포 성분을 갖는 세포의 부적당한 증식을 포함할 수 있다. 비정상적인 B-세포 활성화는 부적당하게 고수준의 세포 분열, 부적당하게 저수준의 아포토시스 또는 이 둘다를 특징으로 하는 세포 증식을 포함할 수 있다. 당해 질환은 암 또는 비-암, 양성 또는 악성이든지 간에 상관없이 예를 들어, 단일 또는 다중 부위 비정상적 증식의 세포, 세포 집단 또는 조직을 가질 수 있다. B-세포 관련 장애 또는 질환은 또한 자가항체의 생산과 같은 비정상적인 항체 생산 또는 정상적인 수준으로 생성되는 경우가 보다 요망되는 항체의 과잉생산을 포함할 수 있다. 또한 본원에서는 비정상적인 B 세포 활성화가 특정 서브집단의 B 세포에 존재하고 다른 서브집단에서는 존재하지 않을 수 있거나 예를 들어, T 세포로의 부적당한 항원 제공 또는 다른 B 세포 경로에 의한 T 세포의 부적당한 자극을 포함할 수 있는 것으로 고려된다.

[0059] "치료" 또는 "치료하는"은 치료학적 치료 또는 예방학적 치료를 언급한다. 치료학적 치료는 개별적 수용 치료에서 질환의 하나 이상의 증상을 개선시킬 수 있거나 개체에서 진행성 질환의 악화를 지연시킬 수 있거나 추가의 관련 질환의 발병을 예방할 수 있다.

[0060] 특이적 결합 분자 또는 화합물의 "치료학적 유효량 (또는 용량)" 또는 "유효량 (또는 용량)"은 치료될 질환의 하나 이상의 증상을 개선시키는데 충분한 화합물의 양을 언급한다. 개체에게 활성 성분이 적용되는, 단독으로 투여되는 경우, 치료학적 유효량은 단독의 성분의 양을 언급한다. 병용물에 적용되는 경우, 치료학적 유효량은

연속으로 또는 동시에 투여되는지에 상관없이 치료학적 효과를 유도하는 활성 성분의 병용된 양을 언급한다. 본 발명은 구체적으로 하나 이상의 특이적 결합 분자가 각각 유효량으로 본 발명의 방법에 따라 투여될 수 있음을 고려한다.

[0061] "비정상적인 B-세포 활성화와 관련된 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 개체"는 질환 또는 장애의 증상이 비정상적인 B 세포 활성화 또는 B 세포 증식에 의해 유발될 수 있거나 비정상적인 B 세포 활성화에 의해 악화될 수 있거나 B 세포의 활성화 조절에 의해 경감될 수 있는 개체이다. 당해 질환의 예는 B-세포 악성 또는 B-세포 암(예를 들어, B-세포 림프종, B-세포 백혈병 또는 B-세포 골수종), 자가항체 생산을 특징으로 하는 질환 또는 T 세포로의 부적당한 B 세포의 항원 제공 또는 B 세포가 관여하는 다른 경로에 의해 유발되는 부적당한 T 세포 자극을 특징으로 하는 질환이다.

[0062] 추가의 정의는 하기의 발명의 상세한 설명에 제공된다.

[0063] 사람화된 CD37-특이적 결합 분자

[0064] 하나의 측면에서, 본 발명은 사람화된 CD37 특이적 결합 분자를 제공한다. 이들 분자는 사람화된 CD37-특이적 결합 도메인을 포함하는 임의의 형태일 수 있고 사람화된 항-CD37 항체, 사람화된 항-CD37 항체의 Fab 단편, 사람화된 CD37-특이적 단일쇄 Fv(scFv), 사람화된 CD37-특이적 SMIP 단백질, 사람화된 CD37-특이적 PIMS 단백질 (역 배향에서 SMIP의 성분을 포함하는 융합 단백질), 사람화된 CD37-특이적 스콜피온 단백질, 및 하나 이상의 사람화된 CD37 특이적 결합 도메인을 포함하는 기타 이특이적 또는 다중특이적 결합 단백질을 포함한다. SMIP 단백질 및 이를 제조하는 방법에 대한 상세한 기재는 예를 들어, 미국 특허 공보 제2003/0133939호, 제 2003/0118592호, 및 제2005/0136049호 및 제WO 2005017148호에서 찾을 수 있다. 작제물 및 PIMS 단백질을 제조하는 방법은 미국 특허원 제12/168,875호에 기재되어 있다. 스콜피온 단백질을 제조하는 방법은 예를 들어, PCT 출원 공보 제WO 2007/146968호에서 찾을 수 있다. 다른 예시적인 다기능성 융합 단백질은 예를 들어, 미국 특허원 공보 제2006/0051844호 및 미국 특허 제7,166,707호에서 찾을 수 있다. 특정 이특이적 또는 다중특이적 결합 단백질은 CD37-특이적 scFv 및 면역글로불린으로부터 유래되지 않는 하나 이상의 다른 결합 도메인을 포함할 수 있다.

[0065] 사람화된 CD37-특이적 결합 도메인

[0066] 예시적인 "사람화된 CD37-특이적 결합 도메인"은 하나 이상의 사람 골격 영역을 포함하는 CD37에 대해 특이적인 면역글로불린 가변 영역이다.

[0067] "사람 골격 영역"은 사람 면역글로불린 가변 영역의 야생형(즉, 천연) 골격 영역을 언급하고 사람 면역글로불린 가변 영역의 변화된 골격 영역은 당해 영역에서 약 50% 미만(예를 들어, 바람직하게는 약 45%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 1 %미만)의 아미노산이 결실되거나 치환되거나(예를 들어, 상응하는 위치에서 비사람 면역글로불린 골격 영역의 하나 이상의 아미노산으로) 비사람 면역글로불린 가변 영역의 변화된 골격 영역은 당해 영역에서 약 50% 미만(예를 들어, 45%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 미만)의 아미노산이 결실되거나 치환되어(예를 들어, 노출된 잔기의 위치에서 및/또는 상응하는 위치에서 사람 면역글로불린 골격 영역의 하나 이상의 아미노산 잔기로) 하나의 측면에서 면역원성은 감소된다.

[0068] 특정 양태에서, 사람 골격 영역은 사람 면역글로불린 가변 영역의 야생형 골격 영역이다. 특정 다른 양태에서, 사람 골격 영역은 사람 면역글로불린 가변 영역의 변화된 골격 영역이고 1, 2, 3, 4 또는 5개의 위치에서 아미노산이 결실 또는 치환되어 있다. 특정 다른 양태에서, 사람 골격 영역은 비사람 면역글로불린 가변 영역의 변화된 골격 영역이고 1, 2, 3, 4 또는 5개의 위치에서 아미노산이 결실 또는 치환되어 있다.

[0069] 특정 양태에서, 사람화된 CD37-특이적 결합 도메인은 사람 경쇄 FR1, 사람 중쇄 FR1, 사람 경쇄 FR2, 사람 중쇄 FR2, 사람 경쇄 FR3, 사람 중쇄 FR3, 사람 경쇄 FR4 및 사람 중쇄 FR4로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 사람 골격 영역(FR)을 포함한다.

[0070] 예시적인 사람 FR은 서열번호 140-146 (사람 중쇄 FR1), 서열번호 147, 150 및 151 (사람 중쇄 FR2), 서열번호 154-160 (사람 중쇄 FR3), 서열번호 161-163, 168 및 169 (사람 중쇄 FR4), 서열번호 170-172, 175, 및 177-181 (사람 경쇄 FR1), 서열번호 182, 184-188 및 191 (사람 경쇄 FR2), 서열번호 194-198, 203 및 205 (사람 경쇄 FR3), 및 서열번호 206-210 (사람 경쇄 FR4)에 제시되어 있다. 추가의 예시적인 사람 FR 영역은 본원에 제

공된 CD37 특이적 SMIP 단백질, 예를 들어, CAS-001, CAS-002, CAS-003, 또는 CAS-024의 FR 영역에서 발견될 수 있다.

- [0071] CD37 특이적 결합 도메인에 존재할 수 있는 사람 FR은 또한 본원에 제공된 예시적 FR의 변이체를 포함하고 여기서 당해 예시적 FR의 하나 또는 2개의 아미노산은 치환되거나 결실되었다.
- [0072] 특정 양태에서, 사람화된 CD37-특이적 결합 도메인은 (a) 사람 경쇄 FR1, 사람 경쇄 FR2, 사람 경쇄 FR3 및 사람 경쇄 FR4를 포함하는 번역화된 경쇄 가변 영역 및 (b) 사람 중쇄 FR1, 사람 중쇄 FR2, 사람 중쇄 FR3 및 사람 중쇄 FR4를 포함하는 사람화된 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0073] 본원에 제공된 CD37-특이적 결합 도메인은 또한 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR을 포함한다. 당해 CDR은 경쇄의 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 중쇄의 CDR1, CDR2 및 CDR3으로부터 선택된 비사람 CDR 또는 변화된 비사람 CDR일 수 있다. 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 (a) 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 (b) 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2 및 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0074] 예시적인 CDR은 서열번호 61 (RASENVYSYLA) 또는 서열번호 62 (RTSENVYSYLA)에 제시된 바와 같은 경쇄의 CDR1, 서열번호 63 (GYMNM)에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR1, 서열번호 64 (FAKTLAE)에 제시된 바와 같은 경쇄의 CDR2, 서열번호 65 (NIDPYVGTTYNRKFKG)에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR2, 서열번호 66 (QHSDNPWT)에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3, 서열번호 67 (SVGPFDY)에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR3, 서열번호 68 (SVGPFDS)에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR3, 및 서열번호 69 (SVGPM DY)에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR3을 포함한다. 바람직한 경쇄 CDR1은 서열번호 61 (RASENVYSYLA)이고 바람직한 중쇄 CDR3은 서열번호 68 (SVGPFDS) 또는 서열번호 69 (SVGPM DY)를 포함한다.
- [0075] 추가의 예시적인 CDR은 서열번호 128 (RTSQNVYSYLA), 129 (RTSESVYSYLA), 130 (RASQSVYSYLA), 131 (RASQSVSSYLA) 및 132 (RASQSVSYLA)에 제시된 바와 같은 경쇄의 CDR1, 서열번호 133 (SYMNM) 및 134 (SYWIG)에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR1, 서열번호 135 (AASSLQS), 136 (GASTRAT) 및 137 (DASNRAT)에 제시된 바와 같은 경쇄의 CDR2, 서열번호 138 (IIYPGDS DTRYSPSFQG) 및 139 (RIDPSD SYTNYS PSFQG)에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR2, 서열번호 220 (QHSDNPWT)에 제시된 바와 같은 경쇄의 CDR3, 및 서열번호 211 (SVGPM DY), 212 (SVGPF DY), 213 (SVGPM DV), 214 (SVGPFDS), 215 (SVGPFDP), 216 (SVGPFQH), 217 (SVGPF DV), 218 (SVGPF DI) 및 219 (SVGPF DL)에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR3을 포함한다. 추가의 예시적인 CDR은 본원에 제공된 CD37 특이적 SMIP 단백질에 CDR을 포함한다.
- [0076] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 이의 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 영역을 포함한다: 사람 경쇄 FR1, 경쇄 CDR1, 사람 경쇄 FR2, 경쇄 CDR2, 사람 경쇄 FR3, 경쇄 CDR3, 및 사람 경쇄 FR4.
- [0077] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 영역을 포함한다: 사람 경쇄 FR1, 서열번호 61 또는 62에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR1, 사람 경쇄 FR2, 서열번호 64에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR2, 사람 경쇄 FR3, 서열번호 66에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3, 및 사람 경쇄 FR4. 추가의 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 영역을 포함하거나 필수적으로 이루어지거나 이루어진다: 서열번호 171에 제시된 바와 같은 사람 경쇄 FR1, 서열번호 61에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR1, 서열번호 182에 제시된 바와 같은 사람 경쇄 FR2, 서열번호 64에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR2, 서열번호 195에 제시된 바와 같은 사람 경쇄 FR3, 서열번호 66에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3, 및 서열번호 206에 제시된 바와 같은 사람 경쇄 FR4. 추가의 예시적인 사람화된 경쇄는 서열번호 237-240에 제시되어 있고 본원에 제공된 사람화된 CD37-특이적 SMIP 단백질에서 경쇄를 포함한다.
- [0078] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 영역을 포함한다: 사람 중쇄 FR1, 중쇄 CDR1, 사람 중쇄 FR2, 중쇄 CDR2, 사람 중쇄 FR3, 중쇄 CDR3, 및 사람 중쇄 FR4.
- [0079] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 영역을 포함한다: 사람 중쇄 FR1, 서열번호 63에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR1, 사람 중쇄 FR2, 서열번호 65에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR2, 사람 중쇄 FR3, 서열번호 67, 68 또는 69에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR3, 및 사람 중쇄 FR4. 추가의 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 영역을 포함하거나 필수적으로 이루어지거나 이루어진다: 서열번호 144에 제시된 바와

같은 사람 중쇄 FR1, 서열번호 63에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR1, 서열번호 151에 제시된 바와 같은 사람 중쇄 FR2, 서열번호 65에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR2, 서열번호 158에 제시된 바와 같은 사람 중쇄 FR3, 서열번호 67, 68 또는 69에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR3, 및 서열번호 161에 제시된 바와 같은 사람 중쇄 FR4. 추가의 예시적인 사람화된 경쇄는 서열번호 242-245에 제시되어 있고 본원에 제공된 사람화된 CD37 특이적 SMIP 단백질에서 경쇄를 포함한다.

[0080] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 Fab 또는 scFv 단편 형태일 수 있다. 바람직한 양태에서, CD37-특이적 결합 도메인은 링커를 통해 연결된 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하는 사람화된 CD37-특이적 scFv이다. 추가의 양태에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 둘다는 사람화되고 서열번호 238에 제시된 바와 같은 사람화된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 245에 제시된 바와 같은 사람화된 중쇄 가변 영역 둘다를 포함할 수 있다.

[0081] 보다 추가의 양태에서, 단지 경쇄 또는 중쇄 가변 영역이 사람화된다. 예를 들어, CD37-특이적 결합 도메인은 사람화된 경쇄 가변 영역(즉, 하나 이상의 사람 FR을 포함하는 경쇄 가변 영역) 및 비사람 중쇄 가변 영역(예를 들어, 마우스 또는 랫트)을 포함할 수 있다. 또는, CD37-특이적 결합 도메인은 비사람 경쇄 가변 영역(예를 들어, 마우스 또는 랫트) 및 사람화된 중쇄 가변 영역(즉, 하나 이상의 사람 FR을 포함하는 중쇄 가변 영역)을 포함할 수 있다. CD37-특이적 결합 도메인 유형 둘다는 "하이브리드 사람-비사람 CD37 특이적 결합 도메인" 또는 "키메라 CD37 특이적 결합 도메인"으로서 언급될 수 있다.

[0082] 특정 양태에서, 사람화된 CD37-특이적 scFv에서 경쇄 가변 영역의 카복실 말단은 링커를 통해 중쇄 가변 영역의 아미노 말단에 연결된다. 따라서 수득한 scFv는 이의 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 갖는다: 경쇄 가변 영역, 링커 및 중쇄 가변 영역. 특정 다른 양태에서, 사람화된 CD37 특이적 scFv에서 중쇄 가변 영역의 카복실 말단은 링커를 통해 경쇄 가변 영역의 아미노 말단에 연결된다. 따라서 수득한 scFv는 이의 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 갖는다: 중쇄 가변 영역, 링커, 및 중쇄 가변 영역.

[0083] 특정 양태에서, 링커는 5 내지 30개 아미노산, 예를 들어, 15개 내지 25개 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, 링커는 (Gly_nSer)_m을 포함하고, 여기서 n 및 m은 1 내지 5로부터 독립적으로 선택된 정수일 수 있다. 예를 들어, 특정 양태에서, n은 4이고, m은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 특정 양태에서, Gly 또는 Ser 이외의 1 또는 2개의 아미노산은 아미노 말단, 카복실 말단 또는 말단 둘다에 존재할 수 있다. 특정 다른 양태에서, Gly 또는 Ser 이외의 1 또는 2개의 아미노산은 m 및 n이 상기 정의한 바와 같은 (Gly_nSer)_m을 포함하는 링커에서 Gly 또는 Ser를 대체하기 위해 사용될 수 있다. 예시적 링커는 서열번호 229에 제시된 바와 같은 서열 (Gly₄S)₅을 갖는다. 추가의 예시적 링커 서열은 서열번호 225 내지 228에 제시되어 있다.

[0084] 특정 양태에서, 사람화된 CD37-특이적 결합 도메인 또는 CD37-특이적 결합 분자는 CD37과 결합하기 위해 G28-1 mAb와 경쟁한다. 다른 말로, 당해 양태에서, G28-1 mAb의 CD37 결합은 CD37-특이적 결합 도메인 또는 CD37 특이적 결합 분자의 부재하에 G28-1 mAb의 CD37 결합에 비하여 다른 CD37 특이적 결합 도메인(예를 들어, 항-CD37 모노클로날 항체) 또는 CD37 특이적 결합 분자의 존재하에 감소한다. 경쟁 분석은 실시예 4 내지 6에 기재된 것들과 같이 당업계에 공지되어 있고 이를 사용하여 소정의 CD37 특이적 결합 도메인 또는 CD37-특이적 결합 분자가 CD37에 결합하기 위해 G28-1 mAb와 경쟁할 수 있는지의 여부를 결정한다.

[0085] *사람화된 CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드*

[0086] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 CD37-특이적 소형 모듈 면역억제학적(SMIP) 폴리펩타이드이다. SMIP 단백질은 전형적으로 이들의 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 결합 도메인 면역글로불린 융합 단백질이다: 면역글로불린으로부터 유래된 결합 도메인(예를 들어, scFv), 힌지 영역, 및 이펙터 도메인(예를 들어, IgG CH2 및 CH3 영역). 바람직한 양태에서, CD37-특이적 결합 SMIP 폴리펩타이드는 사람화된다.

[0087] 사람화된 CD37-특이적 결합 SMIP 폴리펩타이드의 힌지 영역은 면역글로불린 힌지 영역일 수 있다. 특정 양태에서, 힌지 영역은 야생형 면역글로불린 힌지 영역, 예를 들어, IgG 힌지, IgA 힌지, IgD 힌지, IgE 힌지 또는 코어 힌지 영역을 포함하는 이의 단편(예를 들어, 4 내지 20 또는 5 내지 15개 아미노산 길이). 특정 바람직한 양태에서, 힌지 영역은 사람 IgG1, 사람 IgG2, 사람 IgG3, 사람 IgG4, 또는 이의 단편 또는 변이체로부터 선택된 항체 힌지 영역일 수 있다. 몇몇 양태에서, 힌지 영역은 야생형 면역글로불린 힌지 영역 또는 이의 일부, 예를 들어, 사람 면역글로불린 힌지 영역이다. 당해 양태에 대한 예시적 힌지는 서열번호 90에 제시된 바와 같은 야생형 사람 IgG1 힌지 영역, 서열번호 115에 제시된 바와 같은 야생형 IgA1 힌지, 서열번호 116에 제시된 바와

같은 야생형 사람 IgA2 힌지, 서열번호 118에 제시된 바와 같은 야생형 사람 IgG3 힌지, 서열번호 258에 제시된 바와 같은 사람 IgG3 힌지 부분 및 서열번호 127에 제시된 바와 같은 사람 IgD 힌지이다. 특정 양태에서, 하나 이상의 아미노산 잔기는 융합 단백질 작제 디자인의 일부로서 야생형 면역글로불린 힌지 영역의 아미노- 또는 카복시-말단에 첨가될 수 있다. 당해 아미노산 잔기는 "접합 아미노산"으로 언급된다(표 4 참조).

[0088] 특정 양태에서, 힌지 영역은 변화된(돌연변이된) 야생형 면역글로불린 힌지 영역, 예를 들어, 변화된 야생형 IgG 면역글로불린 힌지 영역 또는 야생형 면역글로불린 힌지 영역의 변화된 부분이다. 예를 들어, 야생형 사람 IgG1 힌지 영역은 3개의 시스테인 잔기를 포함한다 - 최외곽 N-말단 시스테인은 제1 시스테인으로 언급되는 반면 힌지 영역에서 최외곽 C-말단 시스테인은 제3 시스테인이다. 특정 양태에서, 돌연변이된 사람 IgG1 힌지 영역은 단지 2개의 시스테인 잔기, 예를 들어, 제1 시스테인이 세린으로 치환된 사람 IgG1 힌지 영역과 같이 단지 2개의 시스테인 잔기를 갖는다. 특정 다른 양태에서, 돌연변이된 사람 IgG1 힌지 영역은 단지 하나의 시스테인 잔기를 갖는다. 특정 양태에서, 사람 IgG1 힌지 영역에서 제3 시스테인에 대한 프롤린 C-말단은 예를 들어 세린에 의해 대체된다. 예시적인 돌연변이된 사람 IgG1 힌지 영역은 서열번호 92, 94, 102, 104, 255, 256, 106, 108, 257, 96, 110, 112, 98, 및 100에 제시된 바와 같다. 사람 IgG3 힌지 영역의 예시적인 돌연변이된 부분은 서열번호 120, 126, 259-261, 122, 및 124에 제시된 바와 같다. 특정 양태에서, 하나 이상의 아미노산 잔기는 융합 단백질 작제물 디자인의 일부로서 돌연변이된 면역글로불린 힌지 영역의 아미노 또는 카복시 말단에 첨가될 수 있다. 당해 변형된 힌지 영역의 예는 서열번호 231 내지 235에서 이탤릭체로 나타낸다.

[0089] 특정 양태에서, 힌지 영역은 야생형 사람 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE 힌지와 같은 야생형 면역글로불린 힌지 영역과 80% 이상, 81% 이상, 82% 이상, 83% 이상, 84% 이상, 85% 이상, 86% 이상, 87% 이상, 88% 이상, 89% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상 동일한 서열을 포함하거나 갖는다.

[0090] 추가의 양태에서, 변화된 힌지 영역은 야생형 면역글로불린 힌지 영역(예를 들어, IgG1 힌지 영역)을 기초로 할 수 있고 야생형 면역글로불린 힌지 영역과 비교하여 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 삽입, 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 결실, 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환) 또는 상기된 돌연변이의 조합을 포함하지만, 단, 변형된 힌지는 표적과 상호작용하는 융합 결합 단백질의 결합 도메인을 적당히 배향시키기에 적합한 유연성 또는 견고성을 유지한다. 삽입, 결실 또는 치환은 야생형 면역글로불린 힌지 영역에서 아미노 말단 또는 카복시 말단 또는 이들 둘다를 포함하는 임의의 위치에 존재할 수 있다.

[0091] 본원에 기재된 바와 같이, CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드는 면역글로불린 C_{H2} 영역을 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 면역글로불린 C_{H2} 영역은 야생형 사람 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 및 IgM C_{H2} 영역을 포함하는, 야생형 사람 면역글로불린 C_{H2} 영역과 같은 야생형 면역글로불린 C_{H2} 영역이다. 특정 양태에서, 면역글로불린 C_{H2} 영역은 사람 IgG1 C_{H2} 영역이다.

[0092] 특정 다른 양태에서, 면역글로불린 C_{H2} 영역은 변화된 야생형 면역글로불린 C_{H2} 영역이다. 예를 들어, 변화된 야생형 면역글로불린 C_{H2} 영역은 사람 IgG1 C_{H2} 영역일 수 있지만 위치 234번 내지 238번, 253번, 279번, 310번, 318번, 320번, 322번, 및 331번에 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 돌연변이를 갖는다(EU numbering, Ward et al., 1995 Therap. Immunol. 2:77-94). 당해 위치에서의 돌연변이는 항체-의존성 세포 매개 세포독성(ADCC) 활성, Fc 수용체-결합 능력 및/또는 보체 고정을 감소시키거나 제거한다.

[0093] 본원에 기재된 바와 같이, 사람화된 CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드는 면역글로불린 C_{H3} 영역을 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 면역글로불린 C_{H3} 영역 폴리펩타이드는 야생형 면역글로불린 C_{H3} 영역 폴리펩타이드이고 다양한 종(즉, 사람, 마우스, 랫트 또는 기타 포유동물) 기원의 다양한 면역글로불린 이소형(예를 들어, IgA, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE, 또는 IgM) 중 어느 하나의 야생형 C_{H3} 영역을 포함한다. 다른 양태에서, 면역글로불린 C_{H3} 영역 폴리펩타이드는 돌연변이된 면역글로불린 C_{H3} 영역 폴리펩타이드이다. 면역글로불린 C_{H3} 영역에서 돌연변이는 H433 또는 N434에서와 같이 보체 고정에 관여하는 하나 이상의 위치에 존재할 수 있다.

[0094] 특정 양태에서, 사람화된 CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드는 하나 이상의 추가 영역을 포함할 수 있다. 당해 추가 영역은 발현된 SMIP 폴리펩타이드의 분비를 위한 아미노 말단에서의 리더 서열, 추가의 Fc 서브-영역(예를 들어, IgM 또는 IgE의 야생형 또는 돌연변이된 C_{H4} 영역), 확인 또는 정제 목적을 위한 카복시 말단에서의 테일

서열(예를 들어, 6-히스티딘 태그 또는 FLAG 에피토프를 포함하는, 검출 또는 정제용 에피토프 태그), 또는 특이적 발현계의 사용으로부터 비롯된 추가의 아미노산 잔기일 수 있다. 본원의 예시적 리더 펩타이드는 서열번호 223 및 224에 제시된 것들과 같은 천연 리더 서열 또는 기타 서열을 포함한다.

[0095] 본 발명은 서열번호 2에 제시된 폴리펩타이드와 80% 이상의 동일성(예를 들어, 82%, 84%, 85%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)을 나타내는 CD37 특이적 SMIP 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서, CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드는 CD37에 결합한다. 추가의 양태에서, 서열번호 2와 80% 이상의 동일성을 갖는 당해 폴리펩타이드는 추가로 사람화될 수 있다. 예시적인 사람화된 CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드는 서열번호 247 내지 254 및 266 내지 269 뿐만 아니라, 리더 서열이 결실된 서열번호 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 52, 80, 82, 84, 86, 88, 및 222를 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나 이루어진다.

[0096] 본원에 사용된 바와 같은 "서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요에 따라 갭을 도입한 후 최대 % 서열 동일성을 달성하고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않는, 하나의 서열에서, 또 다른 표준 서열에서의 아미노산 잔기와 동일한 아미노산 잔기의 %를 언급한다. % 서열 동일성 값은 문헌[참조: Altschul et al. (1997) "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 의해 정의된 바와 같은 NCBI BLAST2.0 소프트웨어에 의해 작성되고 파라미터는 디폴트 값으로서 확립된다.

[0097] 바람직한 양태에서, 본 발명은 아미노 말단에서 카복실 말단으로 다음을 포함하는 사람화된 CD37 특이적 SMIP 폴리펩타이드를 제공한다: 사람화된 중쇄 가변 영역 (V_H), $(G_4S)_5$ 링커 (서열번호 229), 사람화된 경쇄 가변 영역 (V_L), 변화된 IgG1 힌지, 사람 IgG1 C_{H2} 영역, 및 사람 IgG1 C_{H3} 영역. 사람화된 중쇄 가변 영역은 이의 아미노 말단에서 이의 카복실 말단으로 다음을 포함한다: 사람 중쇄 FR1, 서열번호 63에 제시된 중쇄 CDR1, 사람 중쇄 FR2, 서열번호 65에 제시된 CDR2, 사람 중쇄 FR3, 서열번호 67, 68 또는 69에 제시된 CDR3, 및 사람 중쇄 FR4. 사람화된 경쇄 가변 영역은 이의 아미노 말단에서 이의 카복실 말단으로 다음을 포함한다: 사람 경쇄 FR1, 서열번호 61 또는 62에 제시된 경쇄 CDR1, 사람 경쇄 FR2, 서열번호 64에 제시된 경쇄 CDR2, 사람 경쇄 FR3, 및 서열번호 66에 제시된 경쇄 CDR3, 및 사람 경쇄 FR4.

[0098] 상기 바람직한 몇몇 양태에서, 사람 중쇄 FR1, FR2, 및 FR3은 각각 서열 번호 144, 151, 및 158을 포함하고 중쇄 FR4는 서열번호 161 또는 162를 포함한다. 추가의 바람직한 양태에서, 사람 경쇄 FR1, FR2, FR3, 및 FR4는 각각 서열번호 171, 182, 195, 및 206을 포함한다. 또한, 중쇄 및 경쇄 둘다는 이들 서열을 포함한다.

[0099] CAS-024 SMIP 단백질은 예상치않게 (1) 기타 사람화된 버전의 CAS-006 (예를 들어 CAS-002, CAS-003; 참조: 실시예 2 및 5)보다 약 25배 이상 높은 수준으로 발현되고, (2) CAS-006 뿐만 아니라 CD37에 결합할 수 있는 반면 기타 사람화된 버전은 결합하지 못하며(참조: 실시예 4 및 5), (3) 기타 사람화된 버전의 이중성 성질에 비해 균일한 집단의 분자로서 생성된다(참조: 실시예 3). 바람직한 양태에서, 본 발명은 CAS-024 (서열번호 253)을 포함하거나 이로 이루어진 CD37 특이적 결합 단백질을 제공한다. 특히, 당해 사람화된 CD37-특이적 결합 분자는 기타 사람화된 분자와는 대조적으로 실질적으로 이의 모 키메라 분자(CAS-006, 마우스 항-사람 CD37 모노클로날 항체 G28-1 기원의 면역글로불린 가변 영역을 갖는 SMIP 단백질)와 실질적으로 동일한 CD37 결합 친화성을 갖고, 다른 사람화된 분자에 비해 고수준으로 발현되며/되거나 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 통해 정제되는 경우 기타 사람화된 분자와는 대조적으로 고도의 균일성을 나타낸다. 추가로, 당해 CAS-024 CD37-특이적 결합 분자는 종양 성장을 억제하고 장기 종양 퇴행을 유발하는데 효과적인 것으로 나타났다.

[0100] 본 발명은 또한 사람 또는 사람화된 FR, CDR, 사람화된 경쇄 가변 영역, 사람화된 중쇄 가변 영역, 사람화된 scFv 및 사람화된 SMIP 폴리펩타이드를 포함하는, 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 및 이의 성분들을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 분리된 핵산 분자를 포함한다. 사람화된 CD37 특이적 SMIP 폴리펩타이드를 암호화하는 예시된 분리된 핵산 분자는 서열번호 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 51, 79, 81, 83, 85, 87, 및 221을 포함하는 것들을 포함한다. 하나의 양태에서, 본 발명은 당해 핵산 분자들을 포함하는 벡터 및 당해 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함한다.

[0101] 본 발명은 또한 본원에 기재된 폴리펩타이드를 발현하기에 적합한 조건하에서 숙주 세포를 배양하는 단계 및 임의로 배양물로부터 폴리펩타이드를 분리하는 단계를 포함하는, 당해 폴리펩타이드를 제조하는 방법을 포함한다.

- [0102] 병용 치료를 위해 유용한 화합물
- [0103] 본 발명은 또한 당업계에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 CD37 특이적 결합 분자 및 이작용성 화학치료제(예를 들어, 벤다무스틴)을 사용하는 병용 치료를 제공한다.
- [0104] 병용 치료를 위해 유용한 CD37-특이적 결합 분자는 항-CD37 항체, 항-CD37 항체의 Fab 단편, CD37-특이적 단일쇄 Fv (scFv), CD37-특이적 SMIP, CD37-특이적 PIMS, CD37-특이적 스콜피온, 및 하나 이상의 CD37 특이적 결합 단백질을 포함하는 기타 다른 이특이적 또는 다특이적 결합 분자를 포함하는, CD37-특이적 결합 도메인을 포함하는 임의의 형태일 수 있다.
- [0105] 특정 양태에서, 이작용성 화학치료제와의 병용 치료를 위해 유용한 CD37-특이적 결합 분자는 CD37-특이적 항체이다. 당해 항체는 3차 HLDA 워크샵에서 CD37 항원을 특성화하기 위해 사용되는 것들, 즉, HD28, G28-1, HH1, B114, WR17 및 F93G6을 포함한다(문헌참조: Ling and MacLennan, pp. 302-335 in Leucocyte Typing III. White Cell Differentiation Antigens, Oxford University Press (1987)). 병용 치료를 위해 유용한 기타 CD37-특이적 항체는 RFB-7, Y29/55, MB-1, M-B371, M-B372 및 IPO-24를 포함한다(문헌참조: Moldenhauer, J. Biol., Regul. Homeost. Agents, 14: 281-283 (2000)(모든 이들 항체는 단지 하나의 CD37 에피토프를 인지함을 기재하고 있다) 및 Schwartz-Albiez et al., 14: 905-914 (1988)(이것은 당해 에피토프가 CD37의 탄수화물 잔기에 위치함을 나타낸다). 병용 치료에 사용될 수 있는 또 다른 CD37-특이적 항체는 S-B3 (Biosys)이다.
- [0106] 특정 양태에서, 이작용성 화학치료제와의 병용 치료를 위해 유용한 CD37-특이적 결합 분자는 CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드이다. 당해 예시적인 SMIP 폴리펩타이드는 서열번호 2를 포함한다. 추가의 예시적인 SMIP 폴리펩타이드는 문헌[WO 2005017148]에 기재된 것들, 예를 들어, (1) G28-1 scFv, 변화된 사람 IgG1 힌지(여기서, 사람 IgG1 힌지 영역에서 모든 3개의 시스테인 잔기 및 3번째 시스테인의 카복실 말단에 있는 프롤린 잔기가 세린 잔기로 돌연변이되어 있다) 및 야생형 사람 IgG1 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 G28-1 scFv (SSS-S) H WCH2 WCH3; (2) 사람 IgA 힌지의 일부인 G28-1 scFv, 및 사람 IgG1 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 G28-1 scFv IgAH WCH2 WCH3; (3) G28-1 scFv, 변화된 사람 IgG1 힌지(여기서, 모든 3개의 시스테인 잔기 및 당해 힌지 영역에서 3번째 시스테인의 카복실 말단에 있는 프롤린은 세린 잔기로 돌연변이되어 있다) 및 사람 IgG1 CH2 및 CH3 도메인(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치의 류신은 세린으로 치환되어 있다)를 포함하는 G28-1 scFv VHL11 S (SSS-S) H WCH2 CH3; (4) G28-1 scFv, 변화된 사람 IgG1 힌지(여기서, 2번째 및 3번째 위치의 시스테인 잔기 및 3번째 시스테인의 카복실 말단에 있는 프롤린은 세린 잔기로 치환된다) 및 사람 IgG1 CH2 및 CH3 도메인(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치의 류신은 세린으로 치환되어 있다)를 포함하는 G28-1 scFv VH L11S (CSS-S) H WCH2 CH3; (5) G28-1 scFv, 변화된 사람 IgG1 힌지(여기서, 2번째 위치의 시스테인 잔기 및 3번째 위치의 시스테인의 카복실 말단에 있는 프롤린은 세린 잔기로 치환되어 있다), 및 사람 IgG1 CH2 및 CH3 도메인(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치의 류신은 세린으로 치환된다)를 포함하는 G28-1 scFv VHL11S (CSC-S) H WCH2 CH3; (6) G28-1 scFv, 변화된 사람 IgG1 힌지(여기서, 힌지 영역에서 제1 및 제2 시스테인 잔기들은 세린 잔기로 돌연변이되어 있다), 및 사람 IgG1 CH2 및 CH3 도메인(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치의 류신은 세린으로 치환된다)를 포함하는 G28-1 scFv VH11S (SSC-P) H WCH2 WCH3; (7) G28-1 scFv, 변화된 사람 IgG1 힌지(여기서, 힌지 영역에서 제1 및 제3 시스테인 잔기 및 3번째 잔기의 카복실 말단에 있는 프롤린은 세린 잔기로 돌연변이된다), 및 사람 IgG1 CH2 및 CH3 도메인(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치의 류신은 세린으로 치환된다)를 포함하는 G28-1 scFv VH11S (SCS-S) H WCH2 WCH3; (8) G28-1 scFv, 변화된 사람 IgG1 힌지(여기서, 힌지 영역에서 제3 시스테인 잔기는 세린으로 치환된다), 및 사람 IgG1 CH2 및 CH3 도메인(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치에서 류신은 세린으로 치환된다)를 포함하는 G28-1 scFv VHL11S (CCS-P) H WCH2 WCH3; (9) G28-1 scFv, 변화된 사람 IgG1 힌지(여기서, 제1 시스테인은 세린으로 치환된다), 및 사람 CH2 및 CH3 도메인(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치의 류신은 세린으로 치환된다)를 포함하는 G28-1 scFv VHL11S (SCC-P) H WCH2 WCH3; (10) G28-1 scFv 및 마우스 IgE CH2, CH3 및 CH4 영역(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치의 류신은 세린으로 치환된다)를 포함하는 G28-1 scFv VH L11S mIgE CH2 CH3 CH4; (11) G28-1 scFv, 마우스 IgA 힌지 및 야생형 IgA CH2 및 절단된 IgA CH3 도메인(4카복시 아미노산 GTCY 부재)(서열번호 265)를 포함하는 G28-1 scFv VH L11S mIgA WIGACH2 T4CH3; (12) G28-1 scFv 및 사람 IgE CH2, CH3 및 CH4 영역(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치에서의 류신은 세린으로 치환된다)를 포함하는 G28-1 scFv VHL11S hIgE CH2 CH3 CH4; 및 (13) G28-1 scFv, 사람 IgA 힌지의 일부, 야생형 IgA CH2 및 절단된 IgA CH3 도메인(4개의 카복시 아미노산 GTCY 부재)(서열번호 265)(여기서, 중쇄 가변 영역의 11번 위치의 류신은 세린으로 치환되어 있다)를 포함하는 G28-1 scFv VHL11S hIgAH WIGACH2 TCH3를 포함한다.
- [0107] 특정 양태에서, 이작용성 화학치료제와의 병용 치료를 위해 유용한 CD37-특이적 결합 분자는 사람화된 항-CD37

항체, 사람화된 항-CD37 항체의 Fab 단편, 사람화된 CD37-특이적 PIMS 단백질, 사람화된 CD37-특이적 스크피온 단백질, 및 하나 이상의 사람화된 CD37 특이적 결합 단백질, 특히 사람화된 CD37 특이적 단일쇄 Fv(scFv) 및 사람화된 CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드를 포함하는 기타 이특이적 또는 다특이적 결합 단백질을 포함하는 본원에 기재된 사람화된 CD37-특이적 결합 분자이다.

[0108] 본 발명에서 고려되는 특정 CD37-특이적 결합 분자는 CD37에 대해 약 0.5 내지 약 10nM의 친화성을 갖는다. 본 발명에서 고려되는 특정 CD37 결합 분자의 또 다른 특징은 이들의 혈중 반감기가 약 5 내지 약 30일이라는 것이다.

[0109] 특정 양태에서, CD37-특이적 결합 분자는 CD37 특이적 결합에서 G28-1 mAb와 경쟁할 수 있다.

[0110] 벤다무스틴 (4-[5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-1-메틸벤즈이미다졸-2-일]부탄산)은 알킬화제 및 항대사물 활성을 갖는 질소 머스타드이다. 벤다무스틴은 알킬화 그룹 및 벤즈이미다졸 환 둘다를 갖는다. 알킬화 그룹은 벤다무스틴 대사물이 알킬화되고 거대분자로 가교결합되도록 하여 DNA, RNA 및 단백질 합성 억제를 유도하고 후속적으로 아포토시스를 유발한다. 벤즈이미다졸 환은 벤다무스틴이 퓨린 유사체로 작용하도록 할 수 있다. 벤다무스틴 클로라이드는 상표명이 TREANDA®

및 RIBOMUSTIN®

이다.

[0111] 벤다무스틴 또는 이의 염이 CD37-특이적 결합 분자와 병용하여 사용될 수 있는 바람직한 치료제이지만, 둘다 하나 이상의 알킬화 그룹을 포함하고 퓨린 유사체로서 기능할 수 있는 기타 치료제가 또한 본 발명에 따른 CD37 특이적 결합 분자와 병용하여 사용될 수 있다.

[0112] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬화 그룹"은 당해 그룹을 포함하는 화합물이 DNA에 알킬 그룹을 부착시킬 수 있는 그룹을 언급한다. 알킬화 그룹을 포함하는 화합물은 "알킬화제"로서 언급될 수 있다. 특정 양태에서, 알킬화제는 질소 머스타드이다.

[0113] 용어 "퓨린 유사체"는 대사적 퓨린(예를 들어, 아데닌 및 구아닌)의 구조를 모방하고 대사적 퓨린과는 상이한 퓨린 환에 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체를 갖는 항대사물을 언급한다. 예시적인 퓨린 유사체는 아자티오프린, 머캅토피린, 티오구아닌, 플루다라빈, 펜토스타틴 및 클라드리빈을 포함한다.

[0114] 치료제는 이것이 퓨린 유사체의 하나 이상의 기능을 갖는 다면 "퓨린 유사체로서 작용할 수 있는"이다. 퓨린 유사체의 예시적 기능은 퓨린 뉴클레오타이드 합성, 퓨린 뉴클레오타이드 대사, 핵산 합성, 핵산 프로세싱 또는 핵산 기능에 대한 간섭 또는 억제, 예를 들어, 리보뉴클레오타이드 리덕타제, DNA 폴리머라제, 아데노신 데아미나제의 억제 및 DNA 또는 RNA로의 삽입을 포함한다.

[0115] 조성물 및 방법

[0116] 하나의 측면에서, 본 발명은 본원에 제공된 사람화된 CD37 특이적 결합 분자(예를 들어, CAS-024)의 유효량을 이를 필요로 하는 피검체(즉, 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 개체)에게 투여함을 포함하는 B 세포를 감소시키거나 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0117] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CD37-특이적 결합 분자(예를 들어, CAS-024) 및 이작용성 화학치료제(예를 들어, 벤다무스틴)의 유효량을 이를 필요로 하는 피검체에게 투여함을 포함하는 B 세포를 감소시키거나 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 상기된 바와 같이, 이작용성 화학치료제와의 병용 치료를 위해 유용한 CD37-특이적 결합 분자는 사람화된 CD37 특이적 결합 분자에 제한되지 않고 사람화되지 않은 다른 CD37-특이적 결합 분자를 포함한다.

[0118] 하나의 양태에서, CD37 치료제 및 이작용성 화학치료제를 포함하는 조성물은 B 세포 감소시키거나 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 치료하는데 공동상승적으로 작용한다. 공동상승적으로 작용하는 2개 이상의 화합물은 화합물의 병용 효과가 단독으로 투여되는 경우 각각의 화합물의 개별 효과의 합보다 크도록 상호작용한다(문헌참조: Berenbaum, Pharmacol. Rev. 41:93, 1989). 예를 들어, CD37 및 다른 제제 또는 화합물을 표적화하는 소형 모듈 면역억제제의 상호작용은 다양한 기계론적 및 경험적 모델에 의해 분석될 수 있다(문헌참조:

Ouzounov et al., *Antivir. Res.* 55:425, 2002). 병용 제제간의 상호작용을 분석하기 위해 통상적으로 사용되는 방법은 이소볼(isobole)(이소-효과 곡선, 또한 이소볼로그그램(isobologram)으로 언급됨)의 작성을 사용하고, 여기서, 제제(d_a , d_b)의 병용은 그래프상에 점으로 나타내고 이의 축은 개별 제제의 용량 축이다(문헌참조: Ouzounov et al., *supra*; Tallarida, J. *Pharmacol. Exp. Therap.* 298:865, 2001).

[0119] 당업계에서 공지된 약물-약물 상호작용(길항작용, 부가작용, 공동상승작용)을 분석하기 위한 또 다른 방법은 평균 효과 원칙에 따른 병용 지수(CI)를 측정하여 단독 및 병용 투여되는 화합물의 IC_{50} 값을 평가하는 것을 포함한다(문헌참조: Chou. In *Synergism and Antagonism Chemotherapy*. Eds. Chou and Rideout. Academic Press, San Diego Calif., pages 61-102, 1991; CalcuSyn™ software). 1 미만의 CI 값은 공동상승작용 활성을 나타내고, 1의 CI 값은 부가활성을 나타내고, 1초과의 CI 값은 길항작용을 나타낸다.

[0120] 또 다른 예시적 방법은 독립적 효과 방법(문헌참조: Pritchard and Shipman, *Antiviral Res.* 14:181, 1990; Pritchard and Shipman, *Antiviral Therapy* 1:9, 1996; MACSYNERGY™ II software, University of Michigan, Ann Arbor, Mich.)이다. MACSYNERGY™ II 소프트웨어는 계산된 부가적 표면을 관찰된 데이터와 비교하여 통계학적으로 예상된 것보다 높거나(공동상승작용) 예상된 것보다 적은(길항작용) 화합물 상호작용의 영역(용적 형태)을 밝히는 차등적 플롯을 작성함으로써 화합물 상호작용의 3차원(3D) 조사를 할 수 있게 해준다. 예를 들어, CD37 특이적 결합 분자 및 이작용성 화학치료제를 포함하는 조성물은 바이러스 복제를 변화시켜 공동상승작용 피크의 용적에 의해 계산된 바와 같이 생성된 공동상승작용 용적이 바람직하게 부가적 효과(즉, 단독으로 함께 투여되는 각각 제제의 효과)보다 약 15%를 초과하거나 바람직하게 부가적 효과보다 약 2배 내지 10배 초과이거나 바람직하게 부가적 효과보다 약 3배 내지 5배 초과인 경우 공동상승작용 활성 또는 공동상승작용 효과를 갖는 것으로 간주된다.

[0121] 추가의 양태에서, CD37-특이적 결합 분자 및 이작용성 화학치료제는 B-세포 악성종양 또는 B 세포 암의 치료에서 공동상승작용하도록 투여될 수 있다. B-세포 악성종양 또는 B 세포 암은 B-세포 림프종[예를 들어, 다양한 형태의 호지킨 질환, 비호지킨 림프종(NHL) 또는 중추 신경계 림프종], 백혈병[예를 들어, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 모발 세포 백혈병 및 만성 근육모세포 백혈병] 및 골수종(예를 들어, 다발성 골수종)을 포함한다. 추가의 B 세포 암은 소형 림프구성 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종, 비장성 변연부 B-세포 림프종, 형질세포 골수종, 단발성 골형질세포종, 골수 외 골수종, 점막 관련 림프조직(MALT)의 변연부 B 세포 림프종, 림프절외 변연 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 확산 대형 B-세포 림프종, 종격[흉선] 대형 B-세포 림프종, 혈관내 대형 B-세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병(Burkitt lymphoma/leukemia), 불특정 악성 잠재물의 B 세포 증식, 육아종성 림프종증, 및 이식후 림프증식성 장애를 포함한다.

[0122] 버킷 림프종(또는 "버킷 B 세포 악성종양", 또는 "버킷 종양", 또는 "악성 림프종, 버킷 유형")은 림프계(특히, B 림프구)의 암이다. 이것은 3개의 주요 임상적 변이체로 나눌 수 있다: 풍토성, 산발성 및 면역결핍 관련 변이체.

[0123] 비버킷 B 세포 악성종양은 B 세포 만성 림프구 백혈병(CLL)/소형 림프구 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 림프구성형질구성 림프종(발덴스트림의 거대글로불린혈증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 변연부 림프종(비장 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 림프종 및 점막 관련 림프 조직(MALT) 유형의 림프절외 변연부 B 세포 골수종을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 모발 세포 백혈병, 형질세포 골수종/형질세포종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 확산 대형 세포 B-세포 림프종, 형질전환 대형 B 세포 림프종, 종격동 대형 B-세포 림프종, 혈관내 대형 B-세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 및 비버킷 비호지킨 림프종(NHL)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0124] 자가항체 생산을 특징으로 하는 장애는 흔히 자가면역 질환으로 고려된다. 자가면역 질환은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 관절염, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 골관절염, 다발성연골염, 건선성 관절염, 건선, 피부염, 다발성근염/피부근염, 봉입체근염, 염증성 근염, 독성 표피 괴사증, 전신 경화증(systemic scleroderma and sclerosis), CREST 증후군, 염증 장 질환과 관련된 반응, 크론 질환, 궤양성 장염, 호흡 곤란 증후군, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 뇌막염, 뇌염, 포도막염, 장염, 사구체신염, 알레르기성 병태, 습진, 천식, T 세포 침윤 및 만성 염증 반응 관련 병태, 아테롬성경화증, 자가면역 심근염, 백혈구 부착 결핍, 전신성 홍반 낭창(SLE), 아급성 경피 홍반 낭창, 원판상 낭창, 낭창 척수염, 낭창 뇌수염, 소아 발병 당뇨병, 다발성 경화증, 알레르기성 뇌척수염, 시신경척수염, 류마티스 열, 시덴함 무도병(Sydenham's chorea), 사이토 킨 및 T 림프구에 의해 매개된 급성 및 지연 과민성과 관련된 면역 반응, 결핵, 유육종증, 베게너 육아종증

및 척 슈트라우스 질환을 포함한 육아종증, 과립 세포 감소증, 맥관염(과민성 맥관염/혈관염, ANCA 및 류마티스 혈관염을 포함), 재생불량성 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈(Diamond Blackfan anemia), 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA)을 포함하는 면역 용혈성 빈혈, 악성빈혈, 순적혈구무형성(PRCA), 인자 VIII 결핍, 혈우병 A, 자가면역 호중구감소증, 범혈구감소증, 백혈구감소증, 백혈구 누출 관련 질환, 중추 신경계(CNS) 염증 장애, 다발성 기관 손상 증후군, 중증 근무력증, 항원-항체 복합체 매개 질환, 항-사구체 기저막 질환, 항-인지질 항체 증후군, 알레르기성 신경염, 베체트 질환, 캐슬먼 증후군, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 람버트-이튼(Lambert-Eaton) 근무력 증후군, 레이노드 증후군, 쇼그렌 증후군, 스티븐-존슨 증후군, 고체 기관 이식 거부, 이식 대 숙주 질환(GVHD), 수포유천포창, 수포창, 자가면역 다발성 내분비 장애, 혈청 반응 음성 척추관절염증, 라이터 질환, 강직인간 증후군, 거대 세포 동맥염, 면역 복합 신염, IgA 신증, IgM 다발 신경병증 또는 IgM 매개 신경병증, 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP), 혈전 저혈소판혈증 자색반 증후군(TTP), 헨호흐-손레인(Henoch-Schonlein) 자반증, 자가면역 혈소판감소증, 자가면역 고환염 및 부고환염을 포함하는 고환 및 난소의 자가면역 질환, 원발성 갑상선기능저하증; 자가면역 갑상선염, 만성 갑상선염(하시모토 갑상선염) 및 아급성 갑상선염을 포함하는 자가면역 내분비 질환, 특발성 갑상선 기능 저하증, 애디슨 질환, 그레이브 질환(Grave's disease), 자가면역 다선 증후군(또는 다선 내분비병증 증후군), I형 당뇨병(또한 인슐린 의존성 진성 당뇨병(IDDM)으로 언급됨) 및 쉬한 증후군(Sheehan's syndrome); 자가면역 간염, 림프 사이질 폐렴(HIV), 기관지염 폐색증(비-이식체) 대 NSIP, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre' Syndrome), 대형 혈관염(류마티스성 다발성 근육통 및 거대 세포(다가야스) 동맥염을 포함), 중간 혈관염(가와사키 질환 및 결절성 다발 동맥염을 포함), 결절성 다발 동맥염(PAN) 강직성 척추염, 버거 질환(IgA 신증), 급속 진행성 사구체신염, 원발성 담도 경화증, 비열대성 스프루우(Celiac sprue)(글루텐 과민성장질환), 한랭글로불린혈증, 간염과 관련된 한랭글로불린혈증, 근위축성측색 경화증(ALS), 관상 동맥 질환, 가족성 지중해열, 현미경적 다발성 혈관염, 코간 증후군(Cogan's syndrome), 휘스코트-알드리치 증후군(Whiskott-Aldrich syndrome) 및 폐쇄혈전혈관염, 자가면역 갑상선 질환(예를 들어, 그레이브 질환 및 하시모토 갑상선염), 쇼그렌 증후군, 및 특발성 염증 근병증(IIM)(피부근염(DM) 및 다발성 근염(PM)을 포함함)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 자가면역 질환은 또한 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 또는 CD37-특이적 결합 분자 및 이작용성 화학치료제와의 병용으로 치료될 수 있다.

[0125] 본 발명의 하나의 측면에서, 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 또는 이작용성 화학치료제와의 CD37 특이적 결합 분자의 병용물은 약제학적 조성물로 투여된다. 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 또는 이작용성 화학치료제와의 CD37 특이적 결합 분자의 병용물을 사람 또는 시험 동물에게 투여하기 위해, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물 중에 결합 분자 또는 조성물을 제형화하는 것이 바람직할 수 있다. 용어 "약제학적으로 또는 약리학적으로 허용되는"은 하기된 바와 같이 당업자에게 널리 공지된 경로를 사용하여 투여되는 경우 알레르기 또는 기타 부작용을 유발하지 않는 분자 전반 및 조성물을 언급한다. "약제학적으로 허용되는 담체"는 임의의 모든 임상적으로 유용한 용매, 분산 매질, 피복물, 항세균 및 항진균성 제제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 추가로, 화합물은 물 또는 통상의 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다. 당해 용매화물이 또한 고려된다.

[0126] 본 발명의 방법에 사용되는 사람화된 CD37-특이적 결합 분자 또는 이작용성 화학치료제와의 CD37 특이적 결합 분자의 병용물을 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물은 투여 경로에 따라 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부가제를 함유할 수 있다. 당해 담체 또는 부가제의 예는 물, 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 콜라겐, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 카복시비닐 중합체, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 폴리아크릴 나트륨, 나트륨 알기네이트, 수용성 텍스트란, 카복시메틸 전분 나트륨, 펙틴, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크산탄 검, 아라비아 검, 카제인, 젤라틴, 한천, 디글리세린, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 바셀린, 파라핀, 스테아릴 알콜, 스테아르산, 사람 혈청 알부민(HSA), 만니톨, 소르비톨, 락토스 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제 등을 포함한다. 사용되는 부가제는 본 발명의 투여 형태에 따라, 상기된 것 또는 적절하게 이의 병용물로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는다.

[0127] 약제학적 조성물의 제형은 선택된 투여 경로에 따라 다양하다(예를 들어, 용액, 에멀전). 투여될 항체를 포함하는 적당한 조성물은 생리학적으로 허용되는 비히클 또는 담체 중에서 제조될 수 있다. 용액 또는 에멀전의 경우, 적합한 담체는 예를 들어, 식염수 및 완충 매질을 포함하는, 수성 또는 알콜/수성 용액, 에멀전 또는 현탁액을 포함한다. 비경구 비히클은 염화나트륨 용액, 링커 텍스트로스, 텍스트로스 및 염화나트륨, 락테이트화된 링커 또는 비휘발성 오일을 포함할 수 있다. 정맥내 비히클은 다양한 부가제, 보존제 또는 유체, 영양물 또는 전해질 보충제를 포함할 수 있다.

[0128] 다양한 수성 담체, 예를 들어, 물, 완충수, 0.4% 식염수, 0.3% 글라이신, 또는 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제

조를 위해 적합한 부형제와 혼합된 활성 화합물을 함유할 수 있다. 당해 부형제는 현탁제, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검이고; 분산제 또는 습윤화제는 천연 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 지방산과 알킬렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 장쇄 지방족 알콜과 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 지방산 및 헥시톨 유래의 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물 유래의 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트를 함유할 수 있다.

[0129] CD37-특이적 결합 분자, 이작용성 화학치료제와 CD37-특이적 결합 분자의 병용물 또는 당해 결합 분자 또는 이의 병용물을 포함하는 조성물은 저장을 위해 동결건조될 수 있고 사용 전에 적합한 담체 중에서 재구성된다. 당해 기술은 통상적인 면역글로불린과 함께 효과적인 것으로 나타났다. 임의의 적합한 동결 건조 및 재구성 기술이 사용될 수 있다. 동결 건조 및 재구성이 다양한 정도의 활성 손실을 유도할 수 있고 사용 수준이 보충하기 위해 조정될 수 있음은 당업자가 인지할 것이다.

[0130] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하기 위해 적합한 분산성 산제 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 화합물을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기 언급된 것들에 의해 예시된다.

[0131] 당해 제형중에 CD37-특이적 결합 분자 또는 이작용성 화학치료제의 농도는 다양할 수 있고, 예를 들어, 약 0.5% 미만, 통상적으로 약 1% 또는 이상 내지 15중량% 내지 20중량%이고 선택된 특정 투여 방식에 따라 주로 유체 용적, 점도 등을 기준으로 선택된다. 따라서, 비경구 주사를 위한 전형적인 약제학적 조성물은 1ml의 멸균 완충수 및 50mg의 항체를 함유하도록 구성될 수 있다. 정맥내 주입을 위해 전형적인 조성물은 250ml의 멸균 링거액 및 150mg의 항체를 함유하도록 구성될 수 있다. 비경구 투여가능한 조성물을 제조하기 위한 실제 방법은 공지되어 있거나 당업자에게 자명하고 예를 들어, 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980)]에 보다 상세하게 기재되어 있다. CD37-특이적 결합 분자(사람화된 CD37-특이적 결합 분자를 포함)의 유효 용량은 투여당 체중 kg당 0.01mg 내지 1000mg 범위 이내이다.

[0132] 당해 약제학적 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성, 유성 현탁액, 분산액 또는 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말 형태일 수 있다. 당해 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 선행 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중의 용액으로서 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 당해 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 적합한 이의 혼합물, 식물성 오일, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 또한, 멸균, 비휘발성 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 당해 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 블랜드 비휘발성 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예를 들어, 올레산은 주사가 가능한 제제에 사용된다.

[0133] 모든 경우에, 당해 형태는 멸균되어야만 하고 쉽게 주사가 가능할 수 있는 정도로 유동성이 있어야 한다. 적당한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 피복물을 사용하고 분산제의 경우 요구되는 입자 크기를 유지시키고 계면활성제를 사용함에 해 유지될 수 있다. 이것은 제조 및 저장 조건하에서 안정해야만 하고 미생물, 예를 들어, 세균 및 진균류의 오염 작용으로부터 보존되어야만 한다. 미생물 작용은 다양한 항세균제 또는 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 또는 티메로살 등에 의해 차단될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 제제, 예를 들어, 당 또는 염화나트륨을 함유하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수 지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물에 사용함에 의해 수행될 수 있다.

[0134] 투여에 유용한 조성물은 섭취 또는 흡수 증진제와 제형화하여 이들의 효능을 증가시킬 수 있다. 당해 증진제는 예를 들어, 살리실레이트, 글리코콜레이트/리놀레이트, 글리콜레이트, 아프로티닌, 바시트라신, SDS 및 카프레이트 등을 포함한다[문헌참조: Fix (J. Pharm. Sci., 85:1282-1285, 1996) 및 Oliyai and Stella (Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 32:521-544, 1993)].

[0135] 또한, 본원에 사용하기 위해 고려된 조성물의 친수성 및 소수성의 성질은 잘 조화되어 시험관내 및 특히 생체내 용도 둘다를 위한 이들의 유용성을 증진시키는 반면 당해 조화가 부재인 기타 조성물은 실질적으로 유용성이 적다. 구체적으로, 본 발명에 사용하기 위해 고려된 조성물은 체내 흡수 및 생물유용성을 허용하는 수성 매질에서

적당한 용해도를 갖고 또한 화합물이 세포막을 횡단하여 추정 작용 부위로 도달하도록 하는, 지질내 용해도를 갖는다. 따라서, 고려된 항체 조성물은 이들이 표적 항원 활성화 부위로 전달될 수 있는 경우 최대 효과적이다.

[0136] 하나의 측면에서, 본 발명의 방법은 CD37-특이적 결합 분자 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 화합물의 병용물이 동일한 약제학적으로 허용되는 담체중에 함께 동시에 투여되거나 별도로(그러나 동시에) 투여될 수 있다. 다른 양태에서, CD37 면역치료제(즉, CD37-특이적 결합 분자) 및 이작용성 화학치료제는 임의의 순서 및 임의의 조합으로 순차적으로 투여될 수 있다.

[0137] 결합 분자, 이작용성 화학치료제 또는 병용 조성물은 경구로, 국소적으로, 경피적으로, 비경구적으로, 흡입 부위에 의해, 질내, 직장으로 또는 두개내 주사 또는 이의 임의의 조합으로 투여될 수 있다. 하나의 양태에서, CD37 특이적 결합 분자 및 이작용성 화학치료제는 비경구적으로, 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 비경구적은 피하 주사, 정맥내, 근육내, 수조내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 정맥내, 피내, 근육내, 유선내, 복강내, 흉강내, 구후적, 폐내 주사에 의한 투여 및 특정 부위에서 수술적 이식이 또한 고려된다. 일반적으로, 당해 조성물에는 필수적으로 수용자에게 해로울 수 있는 기타 불순물 및 발열 물질이 없다. 주사, 특히 정맥내 주사가 바람직하다.

[0138] 하나의 양태에서, 투여는 치료를 필요로 하는 암 또는 환부 조직 부위에서 당해 부위로의 직접 주사 또는 지연된 전달 또는 당해 제형을 내부로 전달할 수 있는 지연된 방출 기작을 통해 수행된다. 예를 들어, 생분해될 수 있는 미소구 또는 캡셀체 또는 조성물의 지연된 전달 작용을 할 수 있는 기타 생분해될 수 있는 중합체 구성물(예를 들어, 가용성 폴리펩타이드, 항체 또는 소분자)이 암 근처에 이식된 본 발명의 제형에 포함될 수 있다.

[0139] 치료학적 조성물은 또한 다중 부위에서 환자에게 전달될 수 있다. 다중 투여는 동시에 수행되거나 일정 기간 동안 투여될 수 있다. 특정 경우에, 치료학적 조성물의 계속적인 유출을 제공하는 것이 이로울 수 있다. 추가의 치료제는 기간을 기준으로, 예를 들어, 시간당, 매일, 주마다 또는 월마다 투여될 수 있다.

[0140] 본 발명의 결합 분자, 이작용성 화학치료제 또는 병용 조성물은 하나 이상의 결합 분자, 이작용성 화학치료제 또는 이의 병용물을 포함할 수 있다. 또한 결합 분자, 이작용성 화학치료제 또는 이의 병용물을 추가의 치료제와 연계하여 투여하는 것이 본 발명에 의해 고려된다. 본 발명에 의해 고려되는 추가의 치료제는 하기 문단에 열거된다.

[0141] 추가의 치료제는 B 세포 관련 분자일 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 기타 B 세포 관련 분자는 CD37이 아닌 B 세포 표면 분자에 결합하는 결합 분자를 포함한다. B-세포 관련 분자는 CD19 (B-림프구 항원 CD19, 또한 B-림프구 표면 항원 B4 또는 Leu-12로 언급됨), CD20, CD21, CD22(B 세포 수용체 CD22, 또한 Leu-14, B-림프구 세포 부착 분자 또는 BL-CAM으로 언급됨), CD23, CD40 (B-세포 표면 항원 CD40, 또한 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 5, CD40L 수용체 또는 Bp50으로 언급됨), CD80 (T 림프구 활성화 항원 CD80, 또한 활성화 B7-1 항원, B7, B7-1, 또는 BB1으로서 언급됨), CD86 (T 림프구 활성화 항원 CD86, 또한, 활성화 B7-2 항원, B70, FUN-1 또는 BU63), CD137(또한 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 9로 언급됨), CD152 (또한 세포독성 T-림프구 단백질 4 또는 CTLA-4로 언급됨), L6 (종양 관련 항원 L6, 또한 막관통 4 슈퍼패밀리 구성원 1, 막 성분 표면 마커 1, 또는 M3S1으로 언급됨), CD30(림프구 활성화 항원 CD30, 또한 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 8, CD30L 수용체 또는 Ki-1로 언급됨), CD50 (또한 세포내 부착 분자-3(ICAM3) 또는 ICAM-R로서 언급됨), CD54 (또한 세포내 부착 분자-1 (ICAM1), 또는 주요 그룹 리노바이러스 수용체로서 언급됨), B7-H1 (활성화된 T 세포, B-세포 및 골수 세포에 의해 발현된 면역억제 수용체에 대한 리간드, 또한 PD-L1으로서 언급됨: 문헌참조: Dong, et al., "B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion," Nat. Med., 5:1365-1369 (1999)), CD134 (또한 종양 괴사 인자 수용체 구성원 4, OX40, OX40L 수용체, ACT35 항원 또는 TAX-전사적으로 활성화된 당단백질 1 수용체로서 언급됨), 41BB (4-1BB 리간드 수용체, T-세포 항원 4-1BB, 또는 T-세포 항원 ILA), CD153 (또한 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 8, CD30 리간드 또는 CD30-L로 언급됨)), CD154 (또한, 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 5, TNF-관련 활성화 단백질, TRAP, 또는 T 세포 항원 Gp39으로서 언급됨) 또는 Toll 수용체 등을 포함한다.

[0142] 추가의 치료제로서 고려되는 화학치료제의 예는 알킬화제, 예를 들어, 질소 머스타드(예를 들어, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실); 질소원(예를 들어, 카르무스틴 (BCNU), 로무스틴 (CCNU), 및 세무스틴 (메틸-CCNU)); 에틸렌이민 및 메틸-멜라민 (예를 들어, 트리에틸렌멜라민(TEM), 트리에틸렌 티오포스포르아미드 (티오테파), 및 헥사메틸멜라민 (HMM, 알트레트아민)); 알킬 설포네이트(예를 들어, 부설파); 및 트리아진 (예를 들어, 다카바진 (DTIC)); 항대사물, 예를 들어, 폴산 유사체(예를 들어, 메토포렉세

이트, 트리메트렉세이트, 및 페메트렉세드 (다중 표적화 안티폴레이트)); 피리미딘 유사체 (예를 들어, 5-플루오로우라실 (5-FU), 플루오로데옥시우리딘, 켈시타빈, 시토신 아라비노사이드 (AraC, 시타라빈), 5-아자시티딘, 및 2,2'-디플루오로데옥시시티딘); 및 퓨린 유사체(예를 들어, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 아자티오피린, 2'-데옥시코포르마이신 (펜토스타틴), 에리트로하이드록시노닐아데닌(EHNA), 플루다라빈 포스페이트, 2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈, 2-CdA)); I형 토포이소머라제 억제제, 예를 들어, 캄프토테신 (CPT), 토포테칸 및 이리노테칸; 천연 생성물, 예를 들어, 에피도포도록신 (예를 들어, 에토포사이드 및 테니포사이드); 및 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈); 항종양 항생제, 예를 들어, 액티노마이신 D, 독소루비신, 및 블레오마이신; 방사선감작화제, 예를 들어, 5-브로모데옥시우리딘, 5-요오도데옥시우리딘, 및 브로모데옥시시티딘; 백금 배위 복합체, 예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 및 옥살리플라틴; 치환된 우레아, 예를 들어, 하이드록시우레아; 및 메틸하이드라진 유도체, 예를 들어, N-메틸하이드라진 (MIH) 및 프로카바진을 포함한다.

[0143] 자가면역 질환을 치료하기 위한 본 발명에 의해 고려된 추가의 치료제는 면역 억제제로서 언급되고 이는 치료될 개체의 면역계를 억제하거나 차단하는 작용을 한다. 면역억제제는 예를 들어, 비스테로이드성 소염 약물 (NSAID), 진통제, 글루코코르티코이드, 관절염 치료를 위한 질환 변형 항류마티스 약물 (DMARD), 또는 생물학적 반응 개질제를 포함한다. DMARD 기재에서의 조성물은 또한 RA를 제외한 많은 다른 자가면역 질환의 치료에서 유용하다.

[0144] 예시적인 NSAID는 이부프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨, Cox-2 억제제, 예를 들어, Vioxx 및 Celebrex, 및 시알릴레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 예시적 유사체는 아세트아미노펜, 옥시코돈, 프로포프식펜 하이드로클로라이드의 트라마돌로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 예시적인 글루코코르티코이드는 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 또는 프레드니손으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 예시적인 생물학적 반응 개질제는 세포 표면 마커(예를 들어, CD4, CD5 등)에 대해 지시된 분자, 사이토킨 억제제, 예를 들어, TNF 길항제(예를 들어, 에타너셉트(Enbrel), 아달리무마브(Humira) 및 인플릭시마브(Remicade)), 케모킨 억제제 및 부착 분자 억제제를 포함한다. 생물학적 반응 개질제는 재조합 형태의 분자뿐만 아니라 모노클로날 항체를 포함한다. 예시적인 DMARD는 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 메토트렉세이트, 페니실라민, 레플루노미드, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸, 골드(경구 (아우라노핀) 및 근육내) 및 미노사이클린을 포함한다.

[0145] 결합 분자 조성물 및 추가의 치료제는 동일한 제형에서 동시에 주어질 수 있는 것이 고려된다. 또는, 당해 제제는 별도의 제형이지만 동시에 투여되고 동시에는 예를 들어, 서로간에 수분, 수시간 또는 수일 이내에 주어지는 제제를 언급한다.

[0146] 또 다른 측면에서, 추가의 치료제는 결합 분자, 이작용성 화학치료제 또는 병용 조성물의 투여 전에 투여된다. 이전의 투여는 결합 분자, 이작용성 화학치료제 또는 병용 조성물을 사용한 치료 전 수분, 수시간 또는 1주 이내에 추가의 치료제의 투여를 언급한다. 추가의 치료제가 결합 분자 조성물의 투여에 후속적으로 투여되는 것이 추가로 고려된다. 후속 투여는 결합 분자, 이작용성 화학치료제, 또는 병용 조성물 치료 또는 투여 후 수분 이상, 수시간 이상 또는 수주 이상에서의 투여를 의미한다.

[0147] 결합 분자가 추가의 치료제(여기서, 추가의 치료제는 사이토킨 또는 성장 인자 또는 화학치료제이다)와 병용하여 투여되는 경우, 당해 투여는 또한 방사선치료제 또는 방사선 요법을 포함할 수 있는 것으로 추가로 고려된다. 방사선 치료는 항체 조성물과 병용하여 투여되는 방사선 요법은 치료 담당의에 의해 결정되는 바와 같이 암으로 치료받고 있는 환자에게 주어지는 전형적인 용량으로 투여된다.

[0148] 당해 조성물은 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 처음에 동물 모델에서 이어서 임상 시험에서 표준 용량 반응 연구는 특정 질환 상태 및 환자 집단에 대한 최적의 용량을 밝힌다.

[0149] 결합 분자, 이작용성 화학치료제 또는 병용 조성물의 투여는 단일 용량의 치료 후 20% 이상까지 B 세포 집단을 감소시킨다. 하나의 양태에서, B-세포 집단은 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100% 이상까지 감소된다. B 세포 감소는 정상 범위의 하한치 미만인 절대 B 세포 수의 감소로서 정의된다. B-세포 회복은 예를 들어, 피검체의 기준 값 또는 정상 범위의 70%, 80%, 90%까지 절대 B 세포 수의 복귀로서 정의된다. 추가로, 본 발명의 결합 분자, 이작용성 화학치료제 또는 병용 조성물의 투여는 치료될 질환 또는 장애에서 목적하는 임상적 효과를 유도한다.

[0150] 몇몇 양태에서, 본 발명에 따라 치료 받고 있는, 비정상적인 B 세포 활성화와 관련된 질환을 앓고 있는 환자는 당

업계에 널리 공지되고 통상적으로 사용되고 하기에 기재된 바와 같은 임상적 기준을 기준으로, 치료에 대한 전체 이로운 반응을 입증할 수 있다.

- [0151] 예를 들어, 류마티스 관절염을 앓는 환자에서, 당해 투여는 임상적으로 상당한 양[예를 들어, ACR20 (American College of Rheumatology Preliminary Detection of Improvement)을 달성한다]으로 환자의 병태를 개선시킬 수 있고/있거나 무르거나 부픈 관절에서 20%가 개선되고 3/5의 남아있는 ACR 측정에서 20% 개선시킨다(문헌참조: Felson et al., Arthritis Rheum. 1995, 38:727-35). CD37-특이적 및 CD20-특이적 결합 분자의 투여 후 RA 환자에서 개선을 위한 생물학적 측정은 단백질 또는 RNA 수준을 통해 측정되는 사이토킨 수준의 변화 측정을 포함한다. 측정하는 사이토킨은 TNF- α , IL-1, 인터페론, Blys, 및 APRIL을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 사이토킨 변화는 감소된 B 세포 수 또는 감소된 활성화된 T 세포 때문일 수 있다. RA 환자에서, 골 턴오버(골 재흡수 또는 침식)와 관련된 마커는 CD20-특이적 결합 분자의 투여 전후에 측정된다. 관련 마커는 알칼린 포스파타제, 오스테오칼신, 콜라겐 분해 단편, 하이드록시프롤린, 타르트레이트-내성 산 포스파타제 및 RANK 리간드(RANKL)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. RA의 개선과 관련된 다른 판독은 C 반응성 단백질(CRP) 수준, 적혈구 투여 비율(ESR), 류마티스 인자, CCP(사이클릭 시트룰린화된 펩타이드) 항체의 측정 및 유동 세포 측정을 통한 전신성 B 세포 수준 및 림프구 수의 평가를 포함한다. 특이적 인자는 또한 RA 환자의 활액막으로부터 측정될 수 있고 이는 활액막 생검으로부터 활액막중의 B 세포 수준, 상기 제시된 바와 같은 RANKL 및 기타 골 인자 및 사이토킨 수준의 평가를 포함한다.
- [0152] 관련 측면에서, 다른 질환에 대한 병용 투여의 효과는 당업계에 공지된 표준법에 따라 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따라 치료되는 크론 질환 환자는 약 50 내지 약 70 단위의 범위에서 크론 질환 활성 지수(CDAI)가 개선되고 여기서, 이의 완화는 150 단위이다(문헌참조: Simonis et al., Scand. J Gastroent. 1998, 33:283-8). 150 또는 200의 스코어는 정상인 것으로 고려되고 450의 스코어는 중증 질환 스코어로서 고려된다. 추가로 CD37-특이적 및 CD20-특이적 결합 분자의 투여가 염증 장 질환을 앓는 개체에서 핵주변 항-호중구 항체(pANCA) 및 항-사카로마이세스 세레비지에 항체(ASCA)를 감소시키는 것이 바람직하다.
- [0153] 본 발명에 따라 치료된 성인 및 소아 근염 환자는 평가 코어 세트에서 예를 들어, 측정된 코어 세트의 6명 중에서 3명이 개선될 수 있고 대략 20%까지 개선되고 코어 측정 중 2개 이하의 측정이 대략 25%까지 악화된다(문헌참조: Rider et al., Arthritis Rheum. 2004, 50:2281-90).
- [0154] 본 발명에 따라 치료된 SLE 환자는 적어도 1 포인트의 전신성 낭창 활성 측정(SLAM) 또는 SLE 질환 활성 지수(SLEDAI)를 개선시킬 수 있는 것으로 고려된다(문헌참조: Gladman et al., J Rheumatol 1994, 21:1468-71) (Tan et al., Arthritis Rheum. 1982, 25:1271-7). >5의 SLAM 스코어 또는 >2 SLEDAI 스코어는 임상적인 활성 질환으로 고려된다. 치료에 대한 반응은 2개 질환 활성 측정(SLE 질환 활성 지수[SLEDAI] 및 전신성 낭창 활성 측정) 및 2개의 삶의 질 측정(환자의 글로벌 측정 및 크립 피곤 중증도 스케일)에 대한 개선 또는 안정화로서 정의될 수 있다(문헌참조: Petri et al., Arthritis Rheum. 2004, 50:2858-68.) 추가로 SLE 환자로서의 결합 분자의 투여는 항-이본쇄 DNA 항체를 유도하는 것으로 고려된다. 또한, 개선은 BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Criteria)를 사용하여 측정될 수 있다.
- [0155] 추가로, 본 발명에 따라 치료된 다발성 경화증 환자는 쿠르츠케 확대 불능 상태 스케일(EDSS)에 대한 임상적 스코어에서 0.5 이상 개선시키거나(문헌참조: Kurtzke, F., Neurology 1983, 33:1444-52) 임상적 질환의 악화를 당해 쿠르츠케 스케일에서 1.0 이상 지연시킬 수 있는 것(문헌참조: Rudick et al., Neurology 1997, 49:358-63)으로 고려된다.
- [0156] 추가로, 본 발명에 따라 치료되는 IIM을 앓는 환자가 특발성 염증 근증 기준(IIMC) 평가에서 제시된 5가지 기준 중 하나 이상에서의 감소를 달성할 수 있는 것으로 고려된다(Miller, F., supra). 추가로, IIM 환자에게로의 투여가 크레아틴 키나제(CK), 락테이트 데하이드로게나제, 알돌라제, C-반응성 단백질, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 및 항핵 자가항체(ANA), 근염 특이적 항체(MSA) 및 추출 가능한 핵 항원에 대한 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 IIM 관련 인자를 감소시킬 수 있는 것으로 고려된다. 또는, 환자는 문헌[참조: Rider et al., Arthritis Rheum., 50(7):2281-2290 (2004)]에 제시된 기준 6개 중 3개를 충족시키고 2개 이하의 기준이 악화된다.
- [0157] 몇몇 양태에서, 본 발명에 따른 치료를 받은 B 세포 암을 앓는 환자는 당업계에 널리 공지되고 통상적으로 사용되고 하기에 기재된 바와 같은 임상적 기준, 예를 들어, 종양 크기의 감소, 종양 수의 감소 및/또는 질환 증상의 개선을 기준으로 치료에 대한 전체 이로운 반응을 입증할 수 있다.

- [0158] 예시적인 임상적 기준은 암 부류중 일부를 '무통성' 및 '공격성' 림프종으로 분류한 미국 NCI (National Cancer Institute)에 의해 제공된다. 무통성 림프종은 여포성 세포 림프종을 포함하고 당해 림프종은 세포학적 등급의 확산 소형 림프구성 림프종/만성 림프구성 백혈병(CLL), 림프구성형질구성/발덴스트림 거대글로불린혈증, 변연부 림프종 및 모발 세포 백혈병으로 나누어진다. 공격적 림프종은 확산 혼합 및 대형 세포 림프종, 버키트 림프종/확산 소형 비절단된 세포 림프종, 림프모세포성 림프종, 맨틀 세포 림프종 및 AIDS-관련 림프종을 포함한다. 몇몇 경우에, 국제 예후 지수(IPI)는 공격적 및 여포성 림프종의 경우에 사용된다. IPI에서 고려할 인자는 연령 (<60세 대 >60세), 혈청 락테이트 데하이드로게나제(정상 대 상승된 수준), 수행능 상태(0 또는 1 대 2-4) (하기의 정의 참조), 질환 단계 (I 또는 II 대 III 또는 IV), 및 림프절외 부위 개선(0 또는 1 대 2-4)를 포함한다. 2개 이상의 위험 인자를 갖는 환자는 50% 미만의 재발 부재 및 5년의 전체 생존율을 갖는다.
- [0159] 공격적 IPI에서 수행능 상태는 하기와 같이 정의된다: 등급 기재: 0 완전히 활성화되고 제한 없이 모든 질환전 수행능을 수행할 수 있음; 1 신체 활력적인 활동이 제한되지만 보행할 수 있어 가볍거나 앉아서 하는 성질의 작업, 예를 들어, 가벼운 가사일, 사무실 일을 수행할 수 있다; 2 보행하고 모든 자기보호를 할 수 있지만 임의의 일과 관련된 활동을 깨어 있는 시간의 50%까지 및 이의 이상까지 수행할 수 없다; 3 단지 제한적으로 자가보호할 수 있고, 깨어 있는 시간의 50% 이상 침대나 의자에 국한됨; 4 완전히 불구가 되어 임의의 자가보호를 수행할 수 없어 전반적으로 침대 또는 의자에 국한됨; 및 5 사망(문헌참조: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 329:987-94, 1993.)
- [0160] 전형적으로, 림프종 등급은 임상적으로 저등급 림프종이 보통 림프절 질환으로서 나타나고 흔히 무통성 또는 느리게 진행한다는 기준을 사용하여 평가된다. 중간 등급 및 고등급 질환은 보통 대형 림프절외 벌크 종양을 갖는 훨씬 더 공격적인 질환으로서 나타난다.
- [0161] 앤 아보(Ann Arbor) 분류 시스템을 또한 사용하여 종양, 특히 비호지킨 림프종의 진행을 측정한다. 당해 시스템에서, 성인 NHL의 단계 I, II, III, 및 IV는 환자가 익히 규명된 일반적인 증상을 갖는지의 여부에 따라 A 및 B 카테고리로 분류될 수 있다. B 지정은 하기의 증상을 갖는 환자에게 주어진다: 진단 전 6개월 내에 설명되지 않는 10% 이상의 체중 감소, 설명되지 않는 38℃의 고열 및 밤새 땀으로 흠뻑 젖음. 단계의 정의는 하기와 같다: 단계 I- 단일 림프절 영역의 개선 또는 단일 림프절외 기관 또는 부위의 국소적 개선. 단계 II- 횡격막의 동일 측면상에서 2개 이상의 림프절 영역의 개선 또는 단일 관련 림프절외 기관 또는 부위 및 횡격막의 동일한 측면상에 기타 림프절 영역의 존재 또는 부재하에 이의 지역적 림프절의 개선. 단계 III- 능히 림프절외 기관 또는 부위의 국소적 개선을 수반하는 횡격막의 양 측면상의 림프절 영역, 비장 영역, 또는 이 둘다의 개선. 단계 IV- 관련 림프절 개선 또는 원거리(비-지역적) 림프절 개선을 갖는 분리된 림프절외 기관 개선의 존재 또는 부재의 하나 이상의 림프절외 부위의 퍼진 다중 집중적 개선. 추가의 세부 사항에 대해서는 문헌[The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma, New England J. Med. (1993) 329:987-994]을 참조한다.
- [0162] 하나의 측면에서, 본 발명에 따른 방법의 치료학적 효과는 반응 수준에 의해 결정되고 예를 들어, 부분적 반응은 이의 본래 크기의 절반 미만의 감소로서 정의된다. 완전한 반응은 임상적 또는 방사선학적 평가에 의해 확인된 질환이 전체 제거되는 것으로서 정의된다. 하나의 양태에서, 본 발명에 따라 치료를 받은 개체는 치료에 대해 적어도 부분적 반응을 입증한다.
- [0163] 국립 암 연구소(NCI)와 협력하여, 발병된 NHL을 평가하기 위한 체슨(Cheson) 기준에 따르면(문헌참조: Cheson et al., J Clin Oncol. 1999, 17:1244; Grillo-Lopez et al., Ann Oncol. 2000, 11:399-408), 완전한 반응은 질환 및 질환 관련 증상의 모든 검출가능한 임상적 및 방사선그래프적 증거가 완전히 소멸되는 경우, 모든 림프절이 정상적인 크기로 복귀하는 경우, 비장의 크기가 퇴보한 경우 및 골수로부터 림프종이 제거된 경우 수득된다.
- [0164] 확인되지 않은 완전한 반응은 환자가 완전히 소멸된 질환을 나타내고 비장의 크기가 퇴행되었지만 림프절은 75% 이상까지 퇴행된 경우 및 골수가 막연한 경우 수득된다. 확인되지 않은 완전한 반응은 부분적 반응에 대한 기준을 충족시키고 초과한다. 전체 반응은 전체 종양 부하가 50% 이상 감소된 것으로 정의된다.
- [0165] 유사한 기준은 다양한 다른 형태의 암 또는 과증식성 질환을 위해 개발되었고 당업자에게 매우 유용하다[문헌참조: CLL을 평가하기 위한 기준을 기재하고 있는 Cheson et al., Clin Adv Hematol Oncol. 2006, 4:4-5; AML에 대한 기준을 기재하는 Cheson et al., J Clin Oncol. 2003, 21:4642-9; 골수이형성 증후군에 대한 기준을 기재

하는 Cheson et al., Blood 2000, 96:3671 - 4].

[0166] 또 다른 측면에서, B 세포 암을 갖는 환자에서 치료학적 반응은 치료받지 않은 환자와 비교하여 질환 진행을 느리게 하는 것으로 명백하게 나타난다. 느린 질환 진행 또는 상기 임의의 인자의 측정은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 수행될 수 있고, 골 스캔, CT 스캔, 갈륨 스캔, 림프관 조영, MRI, PET 스캔, 초음파 등을 포함한다.

[0167] 추가의 측면으로서, 본 발명은 본 발명의 방법을 수행하기 위해 키트의 사용을 촉진시키는 방식으로 패키징된 본 발명의 방법에 유용한 하나 이상의 화합물 또는 조성물을 포함하는 키트를 포함한다. 가장 단순한 양태에서, 당해 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물을 포함하고 밀봉된 병 또는 용기와 같은 컨테이너에 패키징된 본 발명의 방법을 수행하기 위해 유용하며 당해 컨테이너에는 표지가 부착되어 있거나 당해 표지는 본 발명의 방법을 수행하기 위한 화합물 또는 조성물의 용도를 기재하는 패키지에 포함된다. 바람직하게, 화합물 또는 조성물은 단위 용량 형태로 패키징된다. 당해 키트는 추가로 바람직한 투여 경로에 따라 당해 조성물을 투여하거나 스크리닝 분석을 수행하기 위해 적합한 장치를 포함할 수 있다. 당해 키트는 본 발명의 방법에서 결합 분자 조성물의 용도를 기재하는 표지를 포함할 수 있다.

[0168] 실시예

[0169] 실시예 1

[0170] CD37-특이적 결합 분자

[0171] 다양한 CD37-특이적 결합 단백질은 표 2 내지 4에 제공된 예시적 성분들을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 SMIP 분자가 제조될 수 있고 이들 분자는 키메라, 사람화된 또는 사람 분자일 수 있다. 보다 구체적으로, 바람직한 경쇄 가변 영역 CDR은 서열번호 236 내지 240 및 247 내지 254로 나타내고 바람직한 중쇄 가변 도메인 CDR은 서열번호 241 - 245 및 247-254를 포함한다. 또한 바람직한 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 각각 서열번호 236-240 및 서열번호 241-245에 제공된다. 바람직한 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 또한 서열번호 247-254로 나타낼 수 있다. 바람직한 가변 도메인 링커는 서열번호 225-229를 포함하는 반면 바람직한 힌지는 서열번호 230-235를 포함한다.

[0172] 특히 바람직한 양태는 CAS-024 [G28-1 VH (M99F, Y102S) - VL (T25A) scFv (SSC-P) H WCH2 WCH3]이고 이는 사람 CD37에 결합하는 재조합의 483개 아미노산 단일쇄 융합 단백질이다. 결합 도메인은 중쇄 CDR3 및 경쇄 CDR1에 돌연변이를 포함하는, G28-1 항체 가변 영역 CDR를 기초로 하는 사람화된 scFv를 포함한다. 가변 도메인은 3개 아미노산 접합부(GDQ)를 통해, 변형된 상부 및 코어 IgG1 힌지 영역(여기서, 이들 힌지 영역에서 밝혀진 3개의 시스테인 중 처음 2개는 각각 세린으로 치환된다)의 아미노 말단으로 연결되는, (G₄S)₅ (25개 아미노산) 서열(서열번호 229)에 의해 연결된다. 당해 힌지의 카복시 말단은 IgG₁의 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 이펙터 도메인에 융합된다. CAS-024의 아미노산 서열은 서열번호 253으로 나타낸다. 도 1은 컨센서스 확인 서열과 함께, 마우스 G28.1 및 CAS-024 서열의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 정렬을 보여준다.

표 1

예시적인 CD-37 특이적 SMIP 작제물

작제물	설명†	링크	형지*	아미노산 서열번호
CAS-001	Vk3:VH5-51	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	6
CAS-002	Vk3:VH5 JH4 <i>CDRL1</i> (T25A); <i>CDRH3</i> (M99F)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	48
CAS-003	Vk3:VH5 JH5a <i>CDRL1</i> (T25A); <i>CDRH3</i> (M99F; Y102S)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	52
CAS-007	Vk3:VH5-51 (링크 <i>TG</i> → <i>SS</i>)	16aa (G ₄ S) ₃ S	SSC-P	8
CAS-008	Vk3:VH5-51 <i>VH V11S</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	10
CAS-009	Vk3:VH5-51 <i>CDRL1</i> (E27Q)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	12
CAS-010	Vk3:VH5-51 <i>CDRL1</i> (N28S)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	14
CAS-011	Vk3:VH5-51 <i>CDRL1</i> (T25A)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	16
CAS-012	mVk:VH5-5a	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	18
CAS-013	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	22
CAS-014	mVH:Vk3	22aa (G ₄ S) ₄ AS	SSC-P	24
CAS-015	Vk3:mVH (2H7 <i>리터</i>)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	26
CAS-016	mVH:Vk3	22aa (G ₄ S) ₄ AS	SCC-P	28
CAS-017	Vk3:mVH	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	30
CAS-018	Vk3:mVH	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	32
CAS-019	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	34
CAS-020	Vk3:VH5 <i>VH3-13 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	38
CAS-021	Vk3:VH5 <i>VH3-13 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	40
CAS-022	Vk3:VH5 <i>VH3-13 V11S FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	42
CAS-023	Vk3:VH5 <i>VH3-13 V11S FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	44
CAS-024	VHVL	25aa (G ₄ S) ₅	SSC-P	253
CAS-060	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	36
CAS-061	Vk3:VH5 <i>CDRL1</i> (T25A, E27Q)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	46

[0173]

작제물	설명†	링커	힌지*	아미노산 서열번호
CAS-062	Vk3:CDR-H3 JH6 <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (Y102V)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	254
CAS-063	Vk3:VH5 JH5b <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102P)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	266
CAS-064	Vk3:VH5 JH1 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (D101E; Y102H)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	267
CAS-065	Vk3:CDR-H3 JH3a <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102V)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	268
CAS-066	Vk3:CDR-H3 JH3b <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102I)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	269
CAS-067	Vk3:CDR-H3 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102L)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	80
CAS-068	Vk3:VH5 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59N; N61A; R62Q; K65Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	82
CAS-069	Vk3:VH5 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59G; N61A; R62Q; K65Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	262
CAS-070	Vk3:VH5 JH5a <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102S)</i>	20aa (G ₄ S) ₃ (G ₃ A)S	CPPCP	84

* 엔트리는 상부 및 코어 영역내에서 발견되는 제1 또는 제1 및 제2 시스테인에서만 돌연변이를 갖는 IgG1 힌지에 관한 약어를 나타낸다. 유일한 예외는 사용되는 전장 힌지 아미노산 (CPPCP, 서열번호 230) 서열 (필수적으로, 말단에 프롤린을 갖는 유일한 코어 IgG1 서열)을 도식하는 서열번호 84이다.

† CDR 돌연변이 넘버링은 Kabat 넘버링 체계를기준으로 한다.

[0174]

[0175]

SMIP 분자 또는 항체와 같은 CD-37 특이적 결합 분자에 사용될 수 있는 추가의 힌지 영역은 하기의 표에 제공된다.

표 2

CD37-특이적 결합 단백질에 대한 예시적인 힌지 영역

힌지 설명	아미노산 서열	서열번호
ccc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	90
scc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCP	92
scc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCS	94
csc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	102
csc(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	104
ccs(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPSP	255
ccs(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPSS	256
ssc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCP	106
ssc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCS	108
scs(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSP	257
scs(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSS	96
css(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPSP	110
css(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPSS	112
sss(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPSP	98
sss(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPSS	100
hIgA1	VPSTPPTPSPSTPPTSPSPS	115
hIgA2	VPPPPP	116
hIgG3	ELKTPPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKS CDTPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	118
hIgG3(ccc)	EPKSCDTPPPCPRCP	258
hIgG3(scc)	EPKSSDTPPPCPRCP	120
hIgG3(csc)	EPKSCDTPPPSPRCP	126
hIgG3(ccs)	EPKSCDTPPPCPRSP	259
hIgG3(ssc)	EPKSCDTPPPSPRCP	260
hIgG3(scs)	EPKSCDTPPPCPRSP	261
hIgG3(css)	EPKSCDTPPPSPRSP	122
hIgG3(sss)	EPKSSDTPPPSPRSP	124
hIgD	ESPKAQASSVPTAQPAEGSLAKATTAPATTRNTG RGGEKKKEKEKEEQEERETKTP	127

[0176]

[0177]

SMIP 분자 또는 항체와 같은 CD-37 특이적 결합 분자에 사용될 수 있는 추가의 골격 영역은 하기의 표에 제공된다.

[0178] [표 3a]

CD37-특이적 결합 단백질에 대한 사람 증쇄 골격 영역

V-영역	사람 VH 골격 영역	서열번호
	FR1	
VH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT	140
VH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS	141
VH1	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFT	143
VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	144
VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFT	145
VH7	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFT	146
	FR2	
VH1	WVRQAPGQGLEWMG	147
VH1	WVQQAPGKGLEWMG	150
VH5	WVRQMPGKGLEWMG	151
	FR3	
VH1	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	154
VH1	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	155
VH1	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	156
VH1	RVTITADTSTDYAYMELSSLRSEDTAVYYCAT	157
VH5	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	158
VH5	HVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	159
VH7	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR	160
	FR4	
JH1, JH4, JH5a, JH5b	WGQGTILVTVSS	161
JH2	WGRGTLVTVSS	162
JH3a, JH3b	WGQGTMTVTVSS	163
JH6	WGQGTITVTVSS	168
	WGKGTITVTVSS	169

[0179]

[0180] [표 3b]

CD37-특이적 결합 단백질에 대한 사람 경쇄 골격 영역

V-영역	사람 VK 골격 영역	서열번호
	FR1	
VK3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	170
VK3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	171
VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC	172
VK1	NIQMTQSPSAMSASVGDRVITTC	175
VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTC	177
VK1	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITTC	178
VK1	AIRMTQSPFSLASVGDRVITTC	179
VK1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC	180
VK1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTC	181
	FR2	
VK3	WYQQKPGQAPRLIY	182
VK1	WYQQKPGKAPKLLIY	184
VK1	WYQQKPGKVPKLLIY	185
VK1	WYQQKPGKAPKRLIY	186
VK1	WFQQKPGKVPKHLIY	187
VK1	WFQQKPGKAPKSLIY	188
VK1	WYQQKPAKAPKLFYIY	191
	FR3	
VK3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	194
VK3	GIPARFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFAVYYC	195
VK1	GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC	196
VK1	GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDVATYYC	197
VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	198
VK1	GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC	203
VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYC	205
	FR4	
JK1	FGQGTKVEIK	206
	FGQGTKLEIK	207
	FGPGTKVDIK	208
	FGGGTKVEIK	209
	FGQGTRLEIK	210

[0181]

[0182] 바람직한 CAS-024 융합 단백질을 포함하는, 특정 CD-37 특이적 SMIP 분자 뿐만 아니라 CD-37 특이적 SMIP 분자 (발현 및 수송을 위해 사용되지만 세포로부터 수송되는 경우 성숙한 융합 단백질로부터 제거되는 리더 서열; 경쇄 및 중쇄 가변 도메인을 연결하여 scFv 결합 도메인을 형성하는데 사용되는 링커 서열; scFv 결합 도메인을 이펙터 도메인에 연결하는데 사용되는 힌지; 및 이펙터 도메인을 포함함)의 바람직한 예시적 성분 부분은 표 4에 제공된다.

표 4

SMIP 성분 부분 및 선택된 CD37-특이적 SMIP 폴리펩타이드

작제물 번호	서열 번호	아미노산 서열
리더 서열	223	MDFQVQIFSFLISASVIIARGV
리더 서열	224	MEAPAQLLFLLLWLPDTTG
가변 도메인 링커	225	GGGGSGGGSGGGSS
가변 도메인 링커	226	GGGGSGGGSGGGAS
가변 도메인 링커	227	GGGGSGGGSGGGAS
가변 도메인 링커	228	GGGGSGGGSGGGTG
가변 도메인 링커	229	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
힌지	230	CPPCP
힌지 (접합 아미노산은 이탤릭체로 표시됨)	231	SEP <u>K</u> SSDKTHTSPPCP
힌지 (접합 아미노산은 이탤릭체로 표시됨)	232	<u>D</u> LEPKSSDKTHTSPPCP
힌지 (접합 아미노산은 이탤릭체로 표시됨)	233	<u>DQ</u> EPKSSDKTHTSPPCP
힌지 (접합 아미노산은 이탤릭체로 표시됨)	234	<u>GDQ</u> EPKSSDKTHTSPPCP
힌지 (접합 아미노산은 이탤릭체로 표시됨)	235	<u>GS</u> SEPKSSDKTHTSPPCP
마우스 CD37 VL (CDR은 강조하여 표시됨)	236	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC <u>RTSENVYSYLA</u> WYQQKQ GKSPQLLVSF <u>AKTLA</u> EGVPSRFSGSGSGTQFSLKISLQPE DSGSYFC <u>QHSDNPWT</u> FGGGTELEIK
사람화된 CD37 VL (CDR은 강조하여 표시됨)	237	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RTSENVYSYLA</u> WYQQKPG QAPRLLIY <u>FAKTLA</u> EGIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDF

[0183]

작제물 번호	서열 번호	아미노산 서열
강조하여 표시됨)a		AVYYC QHHS DNPWTFGQGTKVEIK
사람화된 CD37 VL (CDR은 강조하여 표시됨)b	238	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RA SENVYSYLAWYQQKPG QAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPDF AVYYC QHHS DNPWTFGQGTKVEIK
사람화된 CD37 VL (CDR은 강조하여 표시됨)c	239	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RTS QNVYSYLAWYQQKPG QAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPDF AVYYC QHHS DNPWTFGQGTKVEIK
사람화된 CD37 VL (CDR은 강조하여 표시됨)d	240	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RTSES VYSYLAWYQQKPG QAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPDF AVYYC QHHS DNPWTFGQGTKVEIK
마우스 CD37 VH (CDR은 강조하여 표시됨)	241	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYST GYNM NWVKQ NNGKSLEWIG NIDPYYGGTTYNRKFKG KATLTVDKSSSTA YMLKSLTSEDSAVYYCAR SVGPM DYWGQGTSTVTVSS
사람화된 CD37 VH (CDR은 강조하여 표시됨)a	242	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYST GYNM NWVRQ MPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPM DYWGQGTSTVTVSS
사람화된 CD37 VH (CDR은 강조하여 표시됨)a	243	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYST GYNM NWVRQ MPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPM DYWGQGTSTVTVSS
사람화된 CD37 VH (CDR은 강조하여 표시됨)b	244	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYST GYNM NWVRQ MPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPF DYWGQGTSTVTVSS
사람화된 CD37 VH (CDR은 강조하여 표시됨)c	245	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYST GYNM NWVRQ MPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPF DSWGQGTSTVTVSS
IgG1 CH2CH3	246	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFV

[0184]

작제물 번호	서열 번호	아미노산 서열
		MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-006 (키메릭 항- CD37 SMIP)	247	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC RTSENVYSYLA WYQQKQ GKSPQLLV SAKTLA EGVPSRFSGSGSGTQFSLKISSLQPE DSGSYFC QHHS DN PWTF GGGTELEIKGGGGSGGGSGGG GSSAVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYST GYNM NWV KQNGKSL EWGNIDPYYGGTTYNRKFKG KATLTVDKSSS TAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR SVGPM DYWGGTSTVTS SDLEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-001	248	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCR SENVYSYLA WYQQKPG QAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDF AVYYC QHHS DN PWTF GQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGG TGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYST GYNM NWV RQMPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPM DYWGRGTLTV SS DQEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-002	249	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRA SENVYSYLA WYQQKPG QAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDF AVYYC QHHS DN PWTF GQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGG TGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYST GYNM NWV RQMPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPF DYWGGTTLTV SS DQEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-003	250	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRA SENVYSYLA WYQQKPG QAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDF AVYYC QHHS DN PWTF GQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGG TGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYST GYNM NWV RQMPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSI

[0185]

작제물 번호	서열 번호	아미노산 서열
		STAYLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPFDS WGQGLVTV SS QEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-014 (마우스-사람 하이브리드)	251	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYST GYNM NWVKQ NNGKSLEWIG NIDPYYGGTTYNRKFKG KATLTVDKSSSTA YMQLKSLTSEDSAVYYCAR SVGPM DYWGQGTSTVTVSSG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERAT L SCRTSENVYSYLA WYQQKPGQAPRLLIY FAKTLA EGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC QHHS DNPWTFGQ GTKVEIK GSSEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-017 (사람-마우스 하이브리드)	252	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRTSENVYSYLA WYQQKPG QAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDF AVYYC QHHS DNPWTFGQGTKVEIKGGGSGGGSGGGG ASAVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYST GYNM NWV KQNNKSLEWIG NIDPYYGGTTYNRKFKG KATLTVDKSSS TAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR SVGPM DYWGQGTSTVTVS SSEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0186]

작제물 번호	서열 번호	아미노산 서열
CAS-024	253	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYST GYNM NWVRQ MPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPFDS WGQGLVTVSSG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPATLSLSPG ERATLS CRASENVYSYLA WYQQKPGQAPRLLIY FAKTLA E GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC QHHS DNPWTF FGQGTKVEIK QEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

[0187]

[0188]

실시예 2

[0189]

CAS-024 및 기타 CD37 특이적 결합 단백질의 발현

[0190]

CAS-024 및 다른 CD37-특이적 결합 SMIP 분자는 차이니스 햄스터 난소(CHO) 포유동물 발현계에 클로닝시켰다. SMIP 분자를 생산하는 형질감염된 CHO 세포는 진탕 플라스크에서 배양하고 수거된 세포 배양 상청액은 Octec Q 단백질을 사용하여 역가를 측정하였다.

[0191]

표 5는 CAS-024 작제물(25개 아미노산 가변 도메인 링커를 갖는 VHVL 포맷)이 기타 사람화된 항-CD37 SMIP 분자(15개 아미노산 가변 도메인 링커를 갖는 대부분 VLVH 포맷)보다 약 10배 우수하게 예상치않게 우수한 발현 수준을 가짐을 보여준다. 실제로, 모든 완전히 사람화된 VLVH 작제물은 어느 배향에서도 마우스-사람 하이브리드 분자가 발현하는 바와 같이 불량하게 발현(데이터는 나타내지 않음)하였다(실시예 5 참조).

표 5

SMIP 발현

SMIP 단백질	스크리닝된 클론	단백질 역가 범위 (μg/ml)
CAS-001	492	65 – 80
CAS-002	425	200 – 280
CAS-003	611	300 – 360
CAS-024	203	500 – 650

[0192]

[0193]

실시예 3

[0194]

CAS-024 및 기타 CD37-특이적 결합 단백질의 정제 및 크기 배제 크로마토그래피

[0195]

보다 많은 단백질을 제조하기 위해, CAS-024 및 여러 기타 CD37-특이적 결합 SMIP 분자를 암호화하는 핵산을 차 이니즈 햄스터 난소(CHO) 포유동물 세포 발현계에 클로닝시켰다. SMIP 분자를 생산하는 형질감염된 CHO 세포는 진탕 플라스크에서 배양하였다.

[0196]

모든 CD37-특이적 결합 SMIP 분자는 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 의해 CHO 배양 상청액으로부터 정제하였다. 50 ml의 r단백질 A FF 세파로스 칼럼 (GE Healthcare)을 1.5 칼럼 용적(CV)에 대해 5.0ml/분(150cm/hr)으로 dPBS를 사용하여 평형화시켰다. 배양 상청액을 AKTA 익스플로러 100 에어(GE healthcare)를 사용하여 1.7ml/분의 유속으로 r단백질 A 세파로스 FF 칼럼상으로 로딩하여 재조합 SMIP 분자를 포획한다. 당해 칼럼을 5 칼럼 용적(CV)에 대해 dPBS로 세척함에 이어서 1.0 M NaCl, 20mM 인산나트륨, pH 6.0으로 세척하고 이어서 25 mM NaCl, 25mM NaOAc, pH 5.0으로 세척하였다. 재조합 CD37-특이적 결합 분자는 100mM 글라이신, pH 3.5을 사용하여 칼럼으로부터 용출시켰다. 용출된 생성물의 분획 (10mL)을 회수함에 이어서 용출된 용적의 20%의 0.5M 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산(MES), pH 6.0을 사용하여 pH 5.0이 되게 하였다. 당해 용출된 생성물을 약 25mg/ml 단백질로 농축시키고 여과 멸균하였다.

[0197]

당해 농축되고 멸균된 단백질은 추가로 GPC 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 정제하여 고분자량의 응집체로부터 별도의 SMIP(이량체) 분자를 수득하였다. 1L의 슈퍼텍스 200 FF 세파로스를 함유하는 XK 50/100 칼럼(GE healthcare)을 1.5 칼럼 용적(CV)에 대해 12.6 ml/분(38cm/hr)에서 dPBS로 평형화시켰다. 최대 용적의 54ml(3% CV)의 샘플을 칼럼에 적용하였다. 당해 칼럼은 계속하여 12.6ml/분에서 전개시키고 용출된 단백질은 40ml의 분 획으로 분획시켰다. 각각의 분획을 분석 HPLC를 사용하여 생성물 품질에 대해 분석하고 용출된 분획을 모아서 약 95% 초과 목적하는 단백질(비-응집된)이 되게 하였다. 수득한 풀을 0.22μm에서 멸균 여과시키고 농축시키고 이어서 20mM 인산나트륨, 240mM 슈크로스, pH 6.0으로 제형화하였다.

[0198]

CAS-001 (서열번호 6), CAS-002 (서열번호 48), CAS-003 (서열번호 52), 및 CAS-024 (서열번호 253)에 대해 목적하는 단백질(POI)을 함유하는 피크를 보여주는 SEC 추적은 각각 도 2A 내지 2D에 나타낸다. CAS-024 피크는 CAS-001, CAS-002 및 CAS-003 샘플(광범위하고 비대칭임)보다 협소하고 보다 대칭적이다. CAS-006 (키메라) 분자는 CAS-024와 유사한 뾰족한 피크를 나타낸다. CAS-001, CAS-002, 및 CAS-003 샘플 모두는 약간 끌리는 솔 더를 갖고 적분하면 POI 면적의 약 35%를 차지한다. 당해 '솔더'는 POI로부터 분리하기가 어렵고 아마도 잘못 폴딩된 형성체 또는 이중성 집단의 분자(예를 들어, 상이한 수준의 글리코실화를 갖는)를 나타낸다. 이것은 CAS-024가 보다 우수하게 발현되었을 뿐만 아니라 이러한 작제물은 또한 보다 균질한 집단의 분자를 생성한다는 것을 나타낸다.

[0199]

실시예 4

[0200]

CAS-024에 의한 세포 결합은 예상치않게 다른 CD37-특이적 결합 단백질보다 우수하다

[0201]

경쟁 분석을 사용하여 라모스 세포(버킷 림프종으로부터 유래하는 B-림프구성 세포주)상에서 발견되는 CD-37에 대한 상이한 항-CD37 특이적 소형 모듈 면역약제(SMIP) 분자의 결합 친화성을 비교하였다. SEC 정제된 키메라 항-CD37 SMIP 분자(CAS-006, 서열번호 247)는 FMAT Blue®

형광 염료(Applied Biosystems)로 표지시키고 정제된 비표지된 키메라 항-CD37 SMIP 분자(양성 대조군) 및 정 제된 비표지된 사람화된 항-CD37 SMIP 시험 샘플과 경쟁하는 표준물로서 사용하였다. 보다 고친화성은 약한 형

광 시그널로서 나타났고 FL1 형광값을 사용하여 경쟁 곡선을 작성하였다. 간략히 설명하면, 시약 FMAT Blue®

표지된 키메라 항-CD37 SMIP 분자를 FACS 차단 완충액중에서 2 µg/ml로 희석시키고 정제된 단백질 샘플(CAS-001(서열번호 6), CAS-002 (서열번호 48), CAS-003 (서열번호 52), 및 CAS-024 (서열번호 253))을 연속으로 1:2로 희석시켜 농도 범위가 50 µg/ml 내지 0.02 µg/ml이 되도록 한다. 라모스 세포를 5분 동안 1,000rpm에서 수거하고 4 x 10⁶ 세포/10ml 완충액으로 FACS 차단 완충액에 재현탁시켰다. 블랙 96웰 플레이트의 각각의 웰에 하기의 성분을 첨가하였다: 50 µl 샘플, 50 µl의 FMAT Blue®

표지된 키메라 항-CD37 SMIP 분자, 및 50 µl의 라모스 세포(4 x 10⁴ /웰). 당해 플레이트를 실온에서 30분 동안 항온처리하고 중간 세포 크기 및 낮은 시그널에 대해 개폐되는 8200 세포 검출 시스템 상에서 판독하였다.

[0202] 당해 FMAT 경쟁 분석은 CAS-024 (25개 아미노산 가변 도메인 링커와 함께 VHVL scFv를 갖는 사람화된 항-CD37 SMIP 분자)가 모 키메라 항-CD37 SMIP 분자로와 CD37에 대해 동일한 친화성을 갖고 대조적으로 예상치 않게 역 VLVH 구조 및 보다 짧은 16개 아미노산 가변 도메인 링커를 갖는 사람화된 항-CD37 SMIP 분자보다 CD37에 대해 4배 초과 친화성을 가짐을 보여주었다(도 3 참조). CAS-006 또는 CAS-024보다는 여전히 상당히 적지만 최상의 결합이 어떠한 CDR 돌연변이도 갖지 않는 VLVH 작제물(CAS-001)에서 발견되었다. 그러나, CAS-001은 지속적으로 최악의 발현 작제물이었고 비균일한 집단의 정제된 분자를 생성하였다 - 이러한 작제물에 대해서도 CAS-24는 CAS-001보다 1.5 내지 2배 더 양호하게 결합하였다.

[0203] 당해 결과는 또한 CAS-024의 중쇄 CDR3에서 M99 및 Y102가 돌연변이되기 때문에 놀라웠고 Y102 위치는 일반적으로 보존되고 이것은 당해 위치에서의 단독 변화가 결합을 감소시키거나 심지어 제거시킬 것으로 예상된다(예를 들어, 위치 Y102에서 돌연변이된 CAS-062는 CAS-001 또는 CAS-024에 비해 검출가능하지만 심하게 감소된 결합을 갖는 반면, CAS-063 내지 CAS-067 각각은 위치 M99 또는 D101에서 돌연변이가 부가되는 경우 당해 분석에서 거의 검출가능하지 않은 결합 활성을 갖거나 결합 활성을 전혀 갖지 않았다. 데이터는 나타내지 않음). 따라서, CAS-024의 구조는 키메라 분자 CAS-006 뿐만 아니라 놀랍게도 결합한 분자를 제공하였다.

[0204] 실시예 5

[0205] 마우스-사람 하이브리드 CD37-특이적 결합 단백질과 비교한 CAS-024의 발현 및 세포 결합

[0206] CAS-024 및 다른 CD37-특이적 결합 SMIP 분자는 제조합 DNA 기술에 의해 제조하고 7일 동안 HEK293 세포로 형질 감염시켰다. 세포 배양 상청액을 7일째 수거하고 Octec Q 단백질 A 센서를 사용하여 역가를 측정하였다.

[0207] 실시예 2에서 수득한 결과와 유사하게 표 6은 CAS-024 (25개 아미노산 가변 도메인 링커를 갖는 VHVL 포맷)이 다른 사람화된 또는 마우스-사람 하이브리드 항-CD37 SMIP 분자보다 약 5배 내지 약 27배 양호하게 발현됨을 나타낸다. 마우스-사람 하이브리드 분자는 VHVL 또는 VLVH 배향과는 상관없이 양호하게 발현하지 못하였다.

표 6

SMIP 발현

SMIP 단백질	단백질 역가 (µg/ml)
CAS-002 (hVLhVH)	0.47
CAS-003 (hVLhVH)	2.39
CAS-014 (mVHhVL)	2.16
CAS-017 (hVLmVH)	0.70
CAS-006 (mVLmVH)	9.3
CAS-024 (hVHhVL)	12.7

[0208]

[0209] 실시예 4에 기재된 바와 같은 경쟁 분석을 사용하여 라모스 세포에 결합하는 CAS-024와 대비되는 상이한 마우스-사람 하이브리드 항-CD37 SMIP 분자의 결합 친화성을 비교하였다. SEC 정제된 키메라 항-CD37 SMIP 분자(CAS-006, 서열번호 247)는 FMAT Blue®

형광 염료(Applied Biosystems)로 표지시키고 정제된 비표지된 키메라 항-CD37 SMIP 분자(CAS-006, 양성 대조

군) 및 정제된 비표지된 사람화된 항-CD37 SMIP 시험 분자 - CAS-002 (서열번호 48), CAS-003 (서열번호 52), CAS-014 (서열번호 251), CAS-017 (서열번호 252), 및 CAS-024 (서열번호 253)와 경쟁하는 표준물질로서 사용하였다.

[0210] 당해 FMAT 경쟁 분석은 다시 CAS-024 (25개 아미노산 링커를 갖는 VHVL 사람화된 분자)가 모 키메라 항-CD37 SMIP 분자(CAS-006)와 CD37에 대해 동일한 친화성을 가지는 반면에 CAS-002 및 CAS-003 (16개 아미노산 링커를 갖는 VL VH 사람화된 분자)는 또한 결합하지 않음(2 내지 3배 감소)을 보여주었다(도 4A 참조). 가변 도메인 배향 (22개 아미노산 링커를 마우스 VH-사람화된 VL 또는 16개 아미노산 링커를 갖는 사람화된 VL-마우스 VH)과 상관없이 마우스-사람 하이브리드 분자는 결합할 뿐만 아니라 CAS-006 및 CAS-024보다 1.5배 내지 2배 우수하다(도 4B 참조). 이들 데이터는 돌연변이 부재하에 마우스-사람 하이브리드 분자는 배향에 상관없이 결합하고 CAS-006보다 우수하며 CDR 돌연변이가 없는 완전히 사람화된 VL VH 작제물은 다른 사람화된 분자보다 우수하게 결합하지만 CAS-006 또는 CAS-024와 비교하여 감소된 결합을 가짐을 보여준다. 종합적으로 이들 데이터는 당해 분자에 대한 CDR에서의 어떠한 돌연변이도 결합을 우수하게 하지 않음을 시사한다. 또한, 특정 순서(VL VH 또는 VH VL)는 보다 긴 가변 도메인 링커가 사용되는 경우에도 발현 문제를 해결하지 못하는 것으로 보인다(참조 CAS-014). 따라서, 모 분자 CAS-006와 유사한 CAS-024 구조 및 성질을 갖는 분자를 선택하는 것은 예측할 수 없었다.

[0211] 실시예 6

[0212] CAS-006 및 다양한 CD37 특이적 항체는 CD37상의 동일한 또는 중첩 에피토프에 결합한다

[0213] 실험은 CAS-006 및 다른 이전에 기재된 CD37-특이적 항체에 의해 결합되는 CD37 에피토프를 확인하기 위해 수행하였다. 비접합된 MB371 (#555457) 및 FITC-접합된 MB371 (#555456)은 제조원(BD Pharmingen (San Jose, CA))으로부터 구입하고, FITC-접합된 BL14 (#0457)는 제조원(Immunotech/Beckman Coulter (Fullerton, CA))으로부터 구입하고, FITC-접합된 NMN46 (#RDI-CBL 136FT) 및 비접합된 NMN46 (#RDI-CBL 136)은 RDI (Flanders, NJ)로부터 구입하고, FITC-접합된 IPO24 (#186-040) 및 비접합된 IPO-24 (#186-020)는 제조원(Ancell Corporation (Bayport, MN))으로부터 구입하고, FITC-접합된 HHI (#3081) 및 비접합된 HHI (#3080)은 제조원(DiaTec.Com (Oslo, Norway))으로부터 구입하고 FITC-접합된 WR17 (YSRTMCA483F) 및 비접합된 WR17 (YSRTMCA483S)은 제조원(Accurate Chemical & Scientific (Westbury, NY))으로부터 구입하였다. CAS-006 SMIP 단백질은 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0214] CAS-006은 하기와 같은 제조업자의 지침에 따라 분자 프로브 형광리포터 FITC 표지화 키트(F6434)를 사용하여 FITC에 접합시켰다: 13.5 mg/mL에서 목적하는 CAS-006 단백질 피크(POI)를 PBS를 사용하여 5mg/ml로 조정하였다. 1mg (200 μ l)를 교반막대와 함께 키트 튜브에 첨가하고 1M NaHCO₃ (6N NaOH를 사용하여 pH 8.5로 조정됨)를 0.1M의 최종 농도로 첨가하였다. 50 μ l의 DMSO를 370 μ g의 FITC에 첨가하고 첨가할 FITC μ l를 결정하기 위한 하기의 식을 사용하여 15, 20, 30 및 40 FITC:단백질의 물 비로 튜브에 첨가하였다: [첨가할 FITC 용액 μ l = 5 mg/mL 단백질 x 0.2 mL x 389 x 100 x CAS-006의 목적하는 물비/분자량(110,000)].

[0215] 반응물은 빛으로부터 보호시키고 실온에서 75분 동안 연속으로 교반시켰다. 반응물은 키트에서 기재된 바와 같이 제조된 스핀 칼럼에 첨가하고 5분 동안 아지드와 함께 PBS로의 완충액 교환을 위해 1100g에서 회전시키고 비접합된 FITC를 제거하였다. 280 nM 및 494 nM에서 OD는 나노드롭 상에 2 μ l의 적가로 결정하였고; CAS-016에 대한 흡광 계수는 출발 비접합된 SMIP 분자의 희석물을 판독함에 의해 당해 기구에 대해 실험적으로 결정하였고, 각각의 접합체의 농도는 4.25 mg/ml이고 하기의 FITC:단백질의 비율을 결정하였다: 15의 비율에서 2.7 FITC/CAS-016; 20의 비율에서 3.7 FITC/CAS-016; 30의 비율에서 4.4 FITC/CAS-016; 및 40의 비율에서 5.1 FITC/CAS-016.

[0216] 단백질의 안정화를 돕기 위해 BSA는 3mg/ml로 첨가하였다. 각 분획의 결합은 라모스상의 100 - 24,300x 희석범위 및 사람 PBMC상의 3200 - 25,600 희석 범위에서 평가하였다. 모두가 결합하였지만 MR30 비율은 사용되는 적정 범위상에 잘 유지되는 고 MFI를 나타내기 때문에 추가의 용도를 위해 선택하였고 이는 결합 친화력이 당해 반응에서 최소로 영향받음을 나타낸다.

[0217] FITC 표지된 항체 접합체는 차단 연구에 사용할 최적의 양을 결정하기 위한 초기 결합 연구에서 10 ng/mL에서 10 μ g/mL로 적정하였다. 당해 선택된 수준은 포화량 직전의 양이었고 후속 분석에서 일정하게 유지되며 차단 항체의 수준은 10배 범위로 증가하였다. 데이터는 차단 항체의 농도에 대한 최대 결합 %로서 플롯팅하여 보다 고수준이 덜 효율적인 차단임을 나타내고 보다 저수준이 보다 효율적인 차단 활성임을 나타낸다. 시험된 항체

모두는 비표지된 시약 없이 관찰된 최대 결합의 차단 활성을 보여주었다(도 5).

- [0218] BJAB-세포, 림프구성 B-세포주는 MB371, BL14, NMN46, IPO24, HH1, WR17, 및 키메라 CAS-006 SMIP를 포함하는, 항-CD37 mAb의 다양한 클론의 패넬로 염색시켰다.
- [0219] 경쟁 결합 분석을 위해, 2.5×10^5 BJAB 세포는 96웰 V-기저 플레이트에서 지시된 농도 (2.5, 1.25, 0.6, 또는 0.3 $\mu\text{g/ml}$)에서 비접합된 항-CD37 MAb의 존재하에 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 에서 FITC-접합된 항-CD37 MAb를 갖는 염색 매질 (2% 마우스 혈청을 갖는 PBS) 또는 암실의 빙상에서 45분 동안 염색 매질 중에 항온처리하였다. 차단 항체 및 FITC 표지된 항체 접합체를 세포 첨가 전에 반응물에 첨가하였다. 이어서 당해 세포를 PBS로 2.5배 세척하고 1% 파라포름알데하이드(USB, Cleveland, Ohio)로 고정하였다. 처리된 세포를, FACsCalibur 장치 및 CellQuest 소프트웨어(BD Biosciences, San Jose, CA)를 사용하는 유동 세포측정기에 의해 분석하였다.
- [0220] FACs 교차 차단 분석을 위해, 2.5×10^5 BJAB 세포를 96웰 V-기저 플레이트에서, 암실의 실온에서 45분 동안 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 염색 매질에서 비접합된 항-CD37 MAb의 존재하에 염색 매질(2% 마우스 혈청을 갖는 PBS) 중에 항온처리 하였다. FITC-접합된 항-CD37 mAb는 최종 농도가 2 $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 첨가하여 비표지된 시약이 3.3 $\mu\text{g/ml}$ 로 희석되도록 하였다. 반응물을 추가로 암실중의 실온에서 45분 동안 항온처리하고 이어서 PBS로 2.5배 희석하고 최종적으로 PBS중의 1% 파라포름알데하이드에 고정시켰다(USB, Cleveland, Ohio). 세포를 Cell Quest 소프트웨어 (BD Biosciences, San Jose, CA)를 사용하는 FACsCalibur 장치상에서 유동 세포측정에 의해 분석하였다.
- [0221] 세포 결합 분석을 위해, 세포를, 대략 4×10^6 세포/ml의 농도로 2% FBS (Gibco/Invitrogen)를 함유하는 PBS (Gibco/Invitrogen, Grand Island NY) (염색 매질) 중에 현탁시켰다. 세포를 이어서 분주하고 염색 매질중에 희석된 시험 샘플을 이어서 1:1로 최종 지정된 농도로 첨가하였다. 반응은 빙상에서 45분 동안 항온처리하였다. 샘플을 원심분리하고 PBS로 2회 세척하였다. FITC 염소 항- 사람 IgG (CalTag, Burlingame CA)를 1:50의 최종 희석액으로 첨가하고 빙상에서 45분 항온처리하였다. 샘플을 원심분리하고 PBS 중에서 세척함에 이어서 PBS (USB, Cleveland, Ohio) 중의 200 μl 1% 파라포름알데하이드에 고정시켰다. 세포는 Cell Quest 소프트웨어(BD Biosciences, San Jose, CA)를 사용하는 FACsCalibur 장치 상에서 유동 세포측정에 의해 분석하였다.
- [0222] 각각의 항체는 결합의 용량 의존적 억제를 나타냈고 이는 시험된 모든 분자가 동일한 또는 밀접하게 관련된 에피토프에 결합함을 시사한다. 결합 억제를 위한 상이한 효능이 각각의 항체에 대해서 관찰되었다. CAS-006 SMIP는 시험된 모든 분자 중에서 최고 수준의 차단 활성을 가진 반면 HH1은 중간 수준의 차단 활성을 나타냈고 WR17, IPO24는 MB371보다 우수하게 차단하였지만 나머지 다른 2개의 비표지된 분자보다는 덜 효과적인 차단을 보여주었다(도 5).
- [0223] 차단 활성의 분석에 추가로, 유사한 계열의 실험을 수행하였는데, 여기서 다양한 CD37 표적화된 항체가 CD37 수용체에 결합하는 것에 대해 서로 경쟁하는 이들의 능력에 대해 시험되었다. 이들 실험으로부터의 결과는 시험된 모든 분자에 대한 차단 연구에서 수득된 결과와 마찬가지로 다양한 CD37 표적화된 항체 및 CAS-006이 동일한 또는 밀접하게 중첩되는 에피토프를 가짐을 나타냈다.
- [0224] **실시예 7**
- [0225] **SCID 마우스에서 확립된 피하 사람 종양(DOHH2) 이종이식체 모델에서 CAS-024의 용량 반응**
- [0226] 당해 실험의 목적은 SCID 마우스에서 확립된 피하 사람 종양(DOHH2) 이종이식체 모델에서 CAS-024를 사용한 치료에 대한 용량 반응을 조사하기 위한 것이다. DOHH2는 여포성 림프종을 갖는 환자로부터 유래된 CD20⁺CD37⁺ 사람 B-림프구성 세포주이다(문헌참조: Kluin-Nelemans et al., Leukemia 5:221, 1991). 따라서, DOHH2는 버킷 NHL을 갖는 환자로부터 유래하였다.
- [0227] 5백만 DOHH2 세포를 6.5주령이고 평균 체중이 $18.0 \pm 0.1\text{g}$ (14.6 내지 22.6g 범위에 이르는)인 암컷 CB-17SCID 마우스(Harlan, Somerville, NJ)의 옆구리로 피하 주사하였다. 종양 접종 후 8일째, 감지할 수 있는 종양이 다수의 마우스에서 명백하였다. 종양 보유 마우스는 동등한 평균 종양 용적을 갖는 4개의 그룹(그룹당 n=14; 각각의 그룹에 대해 5마리 마우스의 2개의 케이지 및 4마리 마우스의 1개의 케이지)으로 나누었다. 당해 분류 날짜는 0일로서 정의하였다. 종양 직경은 한쌍의 캘리퍼로 결정하고 종양 용적은 하기의 식을 사용하여 계산하였다: $V=1/2[\text{길이} \times (\text{너비})^2]$. 기본 평균 종양 용적은 228 mm^3 이었고, 중간 기본 종양 크기는 224 mm^3 이었고 당해 범위는 179 내지 284 mm^3 이었다.

표 7

생체내 사용을 위한 시약

시약	% POI	농도 및 내독소	주사용 제제
PBS	NA	1X 내독소 <0.03 EU/mg	NA
사람 IgG (huIgG)	시험되지 않음	10 mg/mL 내독소 = 10 EU/mg	1.0 mg/mL PBS로 희석함
CAS-024	100	9.6 mg/mL 내독소 = 0.01 EU/mg	200 µg 용량이 되도록 1.0 mg/mL PBS로 희석한 다음, 1:2 희석하여 100 µg 용량을 제조하고 나서, 연속으로 1:3 희석하여 또 다른 투여 용액을 제조함.

[0228]

[0229]

중양 보유 그룹의 SCID 마우스는 200 µg의 huIgG (음성 대조군) 또는 200, 100, 30, 10, 또는 3 µg의 CAS-024를 함유하는 0.2mL의 PBS를 IP 주사를 통해 0일, 4일 및 8일째 처리하였다. 2개의 최저 용량의 CAS-024 용액을 주사 일자에 제조하여 담체 단백질을 최대 희석된 용액에 첨가할 필요가 없게 한다. 약물 용액은 하기된 바와 같이 색 코드화(color-coded) 하였다(하기 표 8 참조).

표 8

실험 디자인

그룹 ID	마우스 수, 주사 경로, 및 처리 일자	주사당 용량 (µg)	주사당 mg/kg ^a	누적 용량 (µg)	누적 용량 (대략적인 mg/kg) ^a
huIgG	그룹당 14마리	200	11.1	600	33
CAS-024 200		200	11.1	600	33
CAS-024 100		100	5.6	300	16.7
CAS-024 30	IP 주사	30	1.7	90	5.0
CAS-024 10	0, 4, 8일	10	0.6	30	1.7
CAS-024 3		3	0.2	9	0.5

^ahuIgG 및 CAS-024는 mg/kg이 아니라 마우스당 µg으로 전달되었음을 주의한다. 대략적인 mg/kg은 편의상 기재되었고, 이는 0일째 마우스의 평균 체중 (18.0 ± 0.1 g)을 기초로 한다. 당해 실험에서 체중 범위는 14.6 내지 22.6 g이었다.

[0230]

[0231]

투여 용액은 유사한 용적으로 제조하였고 튜브의 내용물은 제거가능한 표지상에 나타내었다. 마우스를 치료하거나 평가하지 않은 조사자가 각각의 튜브상에 색 코드를 위치시키고 실험 노트북에서 코드 및 튜브 내용물의 실체를 주지하였다. 마우스는 육안 조사에 의해 매일 모니터링하였다. 체중은 주마다 측정하고 종양 직경은 치료 그룹에 대해 맹검 관찰자(상기 참조)가 주마다 적어도 3회(월, 수, 금) 측정하였다. 종양 용적은 상기된 바와 같이 계산하였다. 이들의 종양 용적이 1500 mm³ (또는 금요일에 1200 mm³) 이상에 도달하는 경우 안락사시켰다. 사망은 종양 프로토콜에서 종점이 아니고 달리 주지되지 않는 경우, 마우스의 "생존"은 미리 결정된 한계치에 도달하는 이의 종양 용적으로 인해 안락사시킨 시점까지 측정하였다. (당해 프로토콜은 (1) 마우스의 종양 용적이 상기된 파라미터를 초과하는 경우, (2) 종양 궤양화가 발생하는 경우, (3) 당해 종양이 마우스의 이동을 억제하는 경우 및 (4) 체중 손실이 체중의 20%를 초과하는 경우 마우스를 안락사시킬 것을 요구한다)

[0232]

CAS-024 100 µg 치료 그룹에서 한마리의 마우스는 20% 초과인 체중 손실로 인해 35일째 안락사시켰다. 당해 마우스는 당해 시점에서 266mm³의 종양 용적을 가졌고 생존 분석을 위해 검열된 데이터로서 처리하였다(종양 성장으로 인해 35일에 안락사시키지 않음). 연구 말기에 종양 부재 빈도의 계산을 위해, 당해 마우스는 이의 종양의 성장으로 인해 연구 동안에 안락사된 것으로서 분류하였다(당해 마우스의 종양은 이의 사망 시점에 다시 성장하

였다). 어떠한 다른 마우스도 사망하지 않았고 어떠한 것도 체중 감소, 종양 궤양화 또는 손상된 이동으로 인해 안락사되지 않았다. 독성 또는 체중 손실의 명백한 징후가 치료 그룹 어디에서도 관찰되지 않았다 (데이터는 나타내지 않음).

[0233] 모든 통계학적 분석은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 평균 종양 용적 및 평균 상대적 종양 용적에서 유의적인 차이는 던(Dunn)의 다중 비교 사후 시험과 함께 비모수 데이터에 대한 일원배치 ANOVA(Kruskal-Wallis 시험)를 사용하여 측정하였다. CAS-024 처리된 그룹과 huIgG 그룹 각각의 차이를 조사하기 위해, 모든 그룹을 비교하였다. 단지 CAS-024 그룹간의 비교를 위해서는 huIgG 그룹을 배제하였다. 또한, 고용량 및 중간용량 (200, 100, 및 30 μ g) 그룹을 하나의 데이터 세트로서 분석하고 중간용량 및 저용량 (30, 10, 및 3 μ g) 그룹은 또 다른 데이터 세트로서 분석하였다. 시간 경과에 따른 마우스의 생존에서의 유의적인 차이는 생존 곡선을 비교하기 위한 로그-랭크 시험(log-rank test)과 함께 Kaplan-Meier 생존 분석을 사용하여 측정하였다. 종양 부재 마우스의 빈도에서의 유의적인 차이는 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)을 사용하여 측정하였고, p 값 <0.05 는 유의적인 것으로 간주하였다.

[0234] CAS-024는 DOHH2 종양의 성장에 대한 용량 의존적 억제 효과를 가졌다. 낮은 (3 μ g) 투여 계획 그룹을 제외하고는, 각각 CAS-024 처리된 그룹의 평균 종양 용적은 5일째에 사람 IgG 처리된 그룹의 용적보다 유의적으로 낮았고 12일에 걸쳐 낮은 상태로 유지되었다. huIgG 처리된 마우스는 12일째부터 시작하여 안락사시켰고; 따라서, huIgG 그룹에 대해 CAS-024 처리된 그룹의 종양 용적의 비교는 이후 시점에 대해서 수행하지 않았다. 용량 반응과 관련하여, 당해 연구의 어떠한 시점에서도 2개의 최고 용량 그룹의 평균 종양 용적에서 유의적인 차이가 없었다. 대조적으로, 이들 2개 그룹의 평균 종양 용적은 12일에서 16일(16일째는 저용량 그룹에 대해 마지막 평가 가능한 시점이었다)까지 3개의 저용량 그룹 각각의 용적과는 유의적인 차이가 있었다. 유사하게, 30 μ g 및 10 μ g 투여 그룹의 마우스에서 평균 종양 용적은 서로 상이하였고 당해 동일한 기간 동안 저용량 그룹과도 차이가 있었다.

[0235] huIgG로 처리한 마우스에서의 종양은 급속하게 성장하였고, 당해 그룹에서 모든 마우스는 19일째까지 안락사시켰다. 하기 표 9 및 10에 요약된 바와 같이, 임의의 CAS-024로 처리된 마우스의 생존은 huIgG 처리된 그룹에 비해 연장되었다(모든 경우에, $p < 0.0001$). 용량 반응에 관하여, 최고(200 및 100 μ g) 용량 계획으로 처리된 마우스의 생존 곡선에는 유의적인 차이가 없었다($p = 0.7091$). 당해 그룹 비교를 제외하고는, 저용량 계획으로 처리된 그룹 각각의 생존 곡선과 각각의 투여 그룹의 생존 곡선간에는 유의적인 차이가 있었다(p 값은 0.0132 내지 <0.0001 범위에 이른다).

표 9

평균 생존 시간 및 종양 부재 마우스의 빈도

처리 그룹 ^a	누적 용량	평균 생존 시간 (일) ^b	사망 (큰 종양 용적에 기인하지 않음)	연구 말기에 종양 부재 빈도 ^c	피서의 정확 검정에 대한 p값 (종양 부재 빈도의 비교) ^d
HuIgG 200	600 µg	14	0/14	0/14 (0%)	NA
CAS-024 200	600 µg	정의되지 않음 ^{ef}	0/14	11/14 (79%) ^g	<0.0001
CAS-024 100	300 µg	정의되지 않음	1/14 ^h	11/14 (79%)	<0.0001
CAS-024 30	90 µg	35	0/14	5/14 (36%)	0.0407
CAS-024 10	30 µg	28	0/14	0/14 (0%)	NA
CAS-024 3	9 µg	19	0/14	0/14 (0%)	NA

^a마우스는 0일, 4일 및 8일째 IP 주사를 통해 지시된 단백질을 사용하여 처리하였다. 당해 숫자는 하루당 주사된 단백질의 양(µg)을 나타낸다.

^b마우스의 "생존"은 종양 성장으로 인해 안락사시킨 날까지 측정하였다. CAS-024 100 µg 투여 그룹에서 한마리의 마우스가 >20% 체중 손실로 인해 35일째 안락사되었다. 당해 마우스는 당해 시점에서 266 mm³의 종양 용적을 가졌고 Kaplan Meier 분석을 위한 검열된 데이터로서 처리하였다(종양 용적은 35일까지 미리결정된 한계치에 도달하지 않았다). 어떠한 다른 마우스도 미리 결정된 한계치에 도달하는 이의 종양 용적 이외의 다른 이유 때문에 안락사되지 않았다.

^c"종양 부재" 마우스는 어떠한 감지할만한 SC 종양을 갖지 않았다. 종양 세포의 부재는 조직검사에 의해 확인되지 않았다. 당해 연구는 61일째에 종결되었다.

^d각각의 그룹은 HuIgG 처리된 대조군 그룹과 비교하였다.

^e평균 생존 시간은 >50%의 마우스가 관찰 기간 말기에 생존하는 경우 정의되지 않는다.

^f굵은 표시 값은 지시된 그룹의 생존 곡선이 HuIgG 대조군의 생존 곡선과 유의적으로 상이함을 나타낸다(각각의 경우 p<0.0001, 로그 랭크 시험).

^g굵은 표시 값은 huIgG 처리된 대조군 그룹과 유의적인 차이가 있다.

^h한마리의 마우스를 >20% 체중 손실로 인해 35일째 안락사시켰다. 당해 마우스는 당해 시점에서 종양 용적 266 mm³을 가졌고 Kaplan Meier 분석을 위한 검열된 데이터로서 처리하였다.

[0236]

표 10

CAS-024 처리된 그룹간에 생존 곡선과 종양 부재 빈도의 비교를 위한 p값

그룹 비교 ^a	지시된 비교를 위한 p값	
	로그 랭크 시험 (생존 곡선의 비교)	피서의 정확 검정 (종양 부재 빈도의 비교)
200 대 100	0.7091	1.0000
200 대 30	0.0132 ^b	0.0542
200 대 10	<0.0001	<0.0001
200 대 3	<0.0001	<0.0001
100 대 30	0.0035	0.0542
100 대 10	<0.0001	<0.0001
100 대 3	<0.0001	<0.0001
30 대 10	0.0002	0.0407
30 대 3	<0.0001	0.0407
10 대 3	<0.0001	NA

^a 그룹에 대한 정보는 표 7의 범례를 참조한다.

^b p값 <0.05는 강조를 위해 굵게 표시한다.

[0237]

- [0238] huIgG 처리된 그룹 및 2개의 최저(10 및 3 μ g) CAS-024 투여 그룹에서 모든 마우스는 이들의 종양 성장으로 인해 안락사시켰다. 대조적으로, 200 또는 100 μ g의 CAS-024로 처리된 마우스 그룹에서 대다수의 종양은 어떠한 감지할만한 종양이 존재않는 시점까지 퇴행되었다. 연구 말기까지, 2개의 최고 용량 그룹 각각에서 11/14 (79%)의 마우스 및 30 μ g 투여 그룹에서 5/14 (36%)의 마우스가 종양 부재로 유지되었다 (각각 huIgG 그룹에 대해 $p < 0.0001$ 및 0.0407).
- [0239] 따라서, CAS-024는 SCID 마우스에서 확립된 피하 사람 종양(DOHH2) 이종이식체의 성장에 대한 용량 의존성 억제 효과를 나타내었다. 2개의 최고 용량 계획 (IP 주사당 100 또는 200 μ g; 300 또는 600 μ g의 누적 용량, 이는 각각 약 16.7 또는 33 mg/kg에 상응함)은 유사한 억제 효과를 가졌고 종양 성장 억제, 생존 연장 및 완전한 종양 퇴행 유도의 관점에서 시험된 당해 계획이 가장 효과적이었다.
- [0240] **실시예 8**
- [0241] **SCID 마우스의 확립된 사람 종양(DOHH2) 이종이식체 모델에서 단일 제제로서 CAS-024 및 RITUXAN®의 효능**
- [0242] 당해 연구의 목적은 SCID 마우스의 확립된 사람 종양(DOHH2) 이종이식체의 모델에서 단일 제제로서 CAS-024 및 리툭산의 효능을 조사하기 위한 것이다. 상기된 바와 같이, DOHH2는 여포성 림프종을 갖는 환자로부터 유래한 CD20⁺CD37⁺ 사람 B-림프구 세포주이다.
- [0243] 5백만 DOHH2 세포를 6.5주령인 암컷 CB-17SCID 마우스(Harlan, Somerville, NJ)의 옆구리로 피하 주사하였다. 종양 접종 후 8일째, 감지할 수 있는 종양이 다수의 마우스에서 명백하였다. 종양 보유 마우스는 동등한 평균 종양 용적을 갖는 4개의 그룹(그룹당 n=15; 각각의 그룹에 대해 5마리 마우스의 3개 케이지)으로 나누었다. 당해 분류 날짜는 연구의 0일로서 정의하였다. 종양 직경은 한쌍의 캘리퍼로 측정하고 종양 용적은 하기의 식을 사용하여 계산하였다: $V = 1/2[\text{길이} \times (\text{너비})^2]_3$. 기본 평균 종양 용적은 228 mm³이었고, 중간 기본 종양 크기는 227 mm³이었고 당해 범위는 181 내지 272 mm³이었다. 마우스 (처리 그룹당 15마리)는 200 μ g 사람 IgG, CAS-024, 또는 Rituxan®를 함유하는 PBS 0.2ml의 IP 주사를 통해 0일, 4일 및 8일째 처리하였다(3개의 처리 후 총 600 μ g). huIgG, CAS-024, 및 Rituxan®
- IP 처리된 그룹에 대해, 용액을 유사한 용적으로 제조하고 튜브의 내용물은 제거가능한 표지상에 기록하였다. 마우스를 처리하거나 평가하지 않은 조사자가 각각의 튜브상에 색 코드를 부착시키고 실험 노트북에 당해 코드 및 튜브 내용물의 실체를 기록하였다.
- [0244] 마우스를 육안 검사로 매일 모니터하였다. 체중은 주마다 측정하였고 종양 직경은 처리 그룹에 대해 맹검 관찰자(상기 참조)에 의해 주마다 적어도 3회(월, 수, 금)에 측정하였다. 종양 용적은 상기된 바와 같이 계산하였다. 모든 마우스가 각각의 그룹에 생존한 마지막 날의 종양 용적을 또한 하기의 식을 사용하여 0일과 비교되는 종양 용적으로 표시하였다:
- $$\text{목적하는 날짜에서의 상대적 종양 용적} = \frac{(\text{목적하는 날짜에서의 용적} - 0일째 용적)}{0일째 용적}$$
- [0245]
- [0246] 마우스는 이들의 종양 용적이 1500 mm³ (또는 금요일에 1200 mm³) 이상에 도달하는 경우 안락사시켰다. 사망은 본 발명의 종양 프로토콜에서 종점이 아니고 달리 특정되지 않는 경우, 마우스의 "생존"은 미리결정된 한계치에 도달하는 이의 종양 용적으로 인해 안락사시킨 시점까지 측정하였다. (당해 프로토콜은 마우스의 종양 용적이 상기된 파라미터를 초과하는 경우, 종양 괴양화가 발생하는 경우, 당해 종양이 마우스의 이동을 억제하는 경우 또는 체중 손실이 체중의 20%를 초과하는 경우 마우스를 안락사시킬 것을 요구한다.)
- [0247] 모든 통계학적 분석은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 평균 종양 용적 및 평균 상대적 종양 용적에서 유의적인 차이는 시험 후 던(Dunn)의 다중 비교 사후시험과 함께 비모수 데이터에 대한 일원배치 ANOVA(Kruskal-Wallis 시험)를 사용하여 측정하였다. 시간 경과에 따른 마우스의 생존에서의 유의적인 차이는 생존 곡선을 비교하기 위한 로그-랭크 시험과 함께 Kaplan-Meier 생존 분석을 사용하여 측정하였다. 종양 부재

마우스의 빈도에서의 유의적인 차이는 피서의 정확 검정을 사용하여 측정하였다(p 값 <0.05 는 유의적인 것으로 간주하였다).

[0248] 마우스는 종양 용적이 상기된 바와 같이 한계에 도달하는 경우 안락사시켰다. CAS-024 처리 그룹에서 한마리의 마우스는 $>20\%$ 의 체중 손실로 인해 45일째 안락사시켰다. 당해 마우스는 당해 시점에 어떠한 명백한 SC 종양을 갖지 않았고 생존 분석에 대해 검열된 데이터로서 처리하고(종양 성장으로 인해 45일째 안락사되지 않음) 연구 말기에 종양 부재 빈도의 비교에 포함시키지 않았다. 어떠한 다른 마우스도 사망하지 않았고 체중 손실, 종양 궤양화 또는 손상된 이동으로 인해 안락사되지 않았다. 독성 또는 체중 손실의 어떠한 명백한 징후가 어떠한 처리 그룹에서도 관찰되지 않았다(데이터는 나타내지 않음).

[0249] CAS-024 및 리툭산 처리된 마우스는 처리에 대해 신속한 반응을 나타내었다. CAS-024- 및 Rituxan®-처리된 그룹의 평균 종양 용적은 4일째에(약물의 단일 주사 후) 사람 IgG 처리된 그룹의 용적보다 유의적으로 낮았고 11일에 걸쳐 낮게 유지되었다. 11일에 걸쳐 CAS-024 및 Rituxan®

처리된 그룹간에 평균 종양 용적 또는 평균 상대적 종양 용적에서 어떠한 유의적인 차이도 없었다. huIgG 처리된 마우스는 11일째에 시작하여 안락사시켰고; 따라서 종양 용적의 비교는 이후 시점에서 수행되지 않았다.

[0250] huIgG로 처리된 마우스에서의 종양은 급속하게 성장하였고 당해 그룹내 모든 마우스는 15일까지 안락사되었다. 대조적으로, 15일까지, CAS-024 및 리툭산 처리된 그룹에서 대다수의 종양은 어떠한 감지할만한 종양도 존재하지 않는 지점까지 퇴행되었다. 명백하게, 처리에 대한 반응은 CAS-024 처리된 그룹에서만 지속적이었다. 연구 말기까지, 모든 리툭산-처리된 마우스는 이들의 종양 성장으로 인해 안락사된 반면 CAS-024 처리된 그룹내 10/14 (71 %)의 마우스는 종양 부재로 남았다. 표 9 참조. 따라서, 연구 말기에, CAS-024 처리된 그룹에서 생존 곡선 및 종양 부재 마우스의 빈도는 huIgG 대조군 그룹 및 Rituxan®

처리된 그룹과는 유의적인 차이가 있었다. 도 6은 CAS-024가 통계학적으로 여포성 림프종의 당해 동물 모델의 생체내 치료에서 리툭산보다 우수함을 보여준다.

표 11

평균 생존 시간 및 종양 부재 마우스의 빈도

처리 그룹	처리 일자 및 누적 용량	평균 생존 시간 (일) ^a	로그 랭크 시험으로 부터의 p값 ^b	사망 (종양 크기 회생 제외)	81일째의 종양 부재 마우스 ^c	피서의 정확 검정 (종양 부재 빈도의 비교) ^b
HuIgG	0, 4, 8일 600 µg	13	---	0/15	0/15 (0%)	NA
CAS-024 IP	0, 4, 8일 600 µg	정의되지 않음 ^{d,e}	<0.0001	1/15 ^f	10/14 (71%)^f	<0.0001
Rituxan® IP	0, 4, 8일 600 µg	43	<0.0001	0/15	0/15 (0%)	NA

^a "생존"은 마우스를 종양 성장으로 인해 안락사시킨 날까지 측정하였다. CAS-024 투여 그룹에서 한마리의 마우스 외에는 (참조 (f)), 어떠한 마우스도 미리결정된 한계치에 도달하는 종양 용적 이외의 다른 이유 때문에 안락사되지 않았다.

^b 각각의 그룹은 HuIgG 처리된 대조군 그룹과 비교하였다.

^c "종양 부재" 마우스는 어떠한 감지할만한 SC 종양을 갖지 않았다; 종양 세포 부재의 확인은 조직 검사에 의해 확인되지 않았다.

^d 평균 생존 시간은 $>50\%$ 의 마우스가 관찰 기간 말기에 생존하는 경우 정의되지 않는다.

^e 굵은 표시 값은 HuIgG 대조군의 값과는 유의적으로 상이하다.

^f 한마리의 마우스는 $>20\%$ 의 체중 손실로 인해 45일째 안락사시켰다. 당해 마우스는 당해 시점에 어떠한 명백한 SC 종양을 갖지 않았고 81일째 종양 부재 마우스의 비교를 위한 그룹에서 배제하였다.

[0251]

[0252] 결론적으로, CAS-024 및 리툭산은 SCID 마우스에서 사람 종양(DOHH2) 이종이식체 모델에서 단일 제제로서 효과적이었다. 2개의 제제는 대다수의 마우스에서 초기 종양 퇴행을 유발했지만, 장기 종양 퇴행은 단지 종양이 최적의 항-CD20 처리 후 재발함으로써 CAS-024로 처리된 마우스 그룹에서만 관찰되었다. 결과적으로, CAS-024, 사

람화된 항-CD37 SMIP가 임상전 종양 이중이식체 모델에서 상당한 효능을 보여주고 당해 모델은 Rituxan®

치리가 시간 경과에 따라 실패함을 보여주는 모델을 포함한다. 이들 결과는 따라서 B 세포 림프종 및 백혈병 환자의 CAS-024 치리가 Rituxan®

치리에 실패한 환자에서 이롭고 실행가능한 대용 치료법임을 시사한다.

[0253] 실시예 9

[0254] 화학치료제와 병용된 CAS-024의 시험관내 평가

[0255] CAS-006이 화학치료제 플루다라빈과 함께 시험관내에서 만성 림프구성 백혈병(CLL) 세포를 사멸시키는데 공동상승작용하는 것으로 입증된 바 있다(문헌참조: 미국 특허원 제2007/0059306호). CLL 세포가 시험관내 세포 배양물에서 활성적으로 분열하지 않기 때문에, 당해 데이터는 세포 증식이 화학치료제와의 이의 공동상승작용을 위해 CAS-006 또는 CAS-024의 아포토시스 촉진 효과에 요구되지 않음을 나타낸다. 본 연구의 목적은 따라서 CAS-024 및 다양한 화학치료제가 시험관내 세포 배양물에 활성적으로 성장하고 분열하는 맨틀 세포 림프종(MCL) 세포주 Rec-1에 대해 효과적이지의 여부 및 CAS-024와 화학치료제(약물)의 병용이 다양한 화학치료제에 대한 맨틀 세포 림프종 세포의 반응을 탈감작시키거나 증진시키는지의 여부를 측정하기 위한 것이다. 시험된 화학치료제는 비호지킨 림프종 및 기타 림프구성 악성종양을 치료하기 위해 사용되는 독소루비신, 빈크리스틴 및 플루다라빈이다.

[0256] 맨틀 세포 림프종을 갖는 환자로부터 확립된 Rec-1 세포, CD37+ 사람 B 세포주는 독소루비신, 빈크리스틴 또는 플루다라빈의 존재 또는 부재하에 가교결합된 CAS-024에 반응하는 성장 억제에 대해 시험되었다(도 7 참조). CAS-024는 당해 단백질을 가교결합시키기 위해 항-사람 IgG F(ab)'₂과 전향온처리하였다. 다양한 농도의 독소루비신, 빈크리스틴 또는 플루다라빈의 존재 또는 부재하에 세포를 배지 단독 또는 다양한 농도의 가교결합된 CAS-024 단백질을 함유하는 배지와 함께 배양하였다. 배양물을 96시간 동안 항온배양하고 성장 억제를 ATP 생존 세포 검출 시스템(즉, 생존 세포는 ATP 방출에 의해 정량됨)을 사용하여 평가하였다.

[0257] 문헌[참조: Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27, 1984]의 평균 효과/병용 지수(CI) 방법을 데이터 분석을 위해 사용하였다. 미리 규정된 투여 수준에서 각각의 약물 병용물에 할당된 수치는 상이한 약물 병용물간에 정량적 약물/약물 상호작용 비교를 가능하게 하였다. 결과는 병용 지수(CI) 대 효과 수준으로서 표현하였고 여기서 효과 수준은 세포 성장의 % 억제를 나타내었다. 각각의 효과 수준에 대한 평균 CI ± SEM은 3개 실험에 대한 평균으로 나타내었다. CI < 1.0은 공동상승작용으로 간주되었고, CI = 1.0은 부가적 작용으로 간주되었고, CI > 1.0은 길항작용으로 간주되었다. 제공된 값은 3개의 독립적 분석을 평균화한 각각의 효과 수준에 대한 평균 ± SEM이다.

[0258] 빈크리스틴 또는 플루다라빈과 CAS-024의 병용은 공동상승작용(CI < 1.0)하고 CAS-024와 독소루비신의 병용은 부가적 작용(CI는 1.0과 유의적인 차이가 없었다)이었다. CAS-024와 화학치료제 병용의 어떠한 것도 모든 효과 수준에 있어서 길항작용(CI > 1.0)하지 않았다. 따라서, 각각의 시험된 3개의 화학치료제와 CAS-024의 병용은 약물 유도된 성장 억제에 대해 표적 세포를 탈감작시키지 않았고 표적 세포 성장에 대한 공동상승작용적 또는 부가적 억제 효과를 유도하였다. 바람직한 양태는 빈크리스틴 또는 플루다라빈과 CAS-024(서열번호 253)의 병용물일 것이다. 이들 데이터는 확립된 화학치료제의 효능이 CAS-024와 병용되는 경우 증가함을 나타낸다.

[0259] 실시예 10

[0260] 예비 임상 단계 1/2 결과

[0261] 본원에 제공된 바와 같이, 예비 임상 연구는 CD37 SMIP 분자가 CLL에 사용되는 다른 치료학적 항체와 비교하여 만성 림프구성 백혈병(CLL) 세포에 대해 상당히 큰 직접적인 천연 킬러(NK) 세포 매개된 사멸을 매개함을 입증하였다. 따라서, 단계 1/2, 개방 표지, 투여 상승 연구는 재발된 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 갖는 환자에게 개시하였다.

[0262] 적당한 기관 기능을 갖고 혈소판이 30,000/mm³을 초과하는, 재발된/난치성 CLL 또는 소형 림프구성 림프종(SLL)을 갖는 환자가 적합하다. 6회 투여 및 2개의 상이한 스케줄(코호트 1-10)이 연구되거나 연구될 것이다. 계획된 투여 범위는 4회 투여(코호트 1-6 및 9)를 위해 1주에 1회 0.03 mg/kg 내지 10 mg/kg IV이다. 제2 스케줄(코호트 7, 8, 및 10)은 3.0, 6.0 또는 10.0 mg/kg을 첫주 1일, 3일 및 5일째에 이어서 매주 3회 투여하여 시

험한다. 투여 상승 및 탈상승은 통상적인 독성 기준 역효과(CTC AE) 독성 등급을 기초로 한다. 환자는 양성 생물학적 효과가 제1 사이클 후 나타나는 경우 2개 추가의 사이클을 수용할 수 있다.

[0263] **결과:** 지금까지, 22명의 환자들이 입회(코호트 1-7 및 9)하였고 치료를 완료하였다(모두가 사전에 플루다라빈 및 리툽시마브 치료를 받았다). 6명의 환자는 제2 사이클로 진입하고 2명의 환자는 제3 사이클로 진입하였다. 치료받은 환자는 다수의 사전 치료 계획(예를 들어, 코호트 4 환자는 6 내지 10(평균 6)개의 사전 계획을 가졌고 코호트 5는 5 내지 13개(평균 9.5)의 사전 계획을 가졌다)에 적용되었다. 10명중 8명은 고위험 게놈성 특징 [del(17p13.1), n=5 및 del(11q22.3), n=3]을 갖는다. 어떠한 투여 제한 독성 또는 심각한 부작용이 발생하지 않았다. 약한(등급 1-2) 주입 독성이 3명의 환자에서 관찰되었다. 0.3 mg/kg 투여량으로 시작하여, 모든 8명의 환자는 del(17p13.1)을 갖는 환자를 포함하는 생물학적 활성의 증거를 입증하였다. 2명의 환자는 백혈병 진피가 부분적으로 제거되었고 말초 림프구 수의 평균 감소가 64%이었다 (도 5 참조). 1명의 환자는 치료 3개월 후 어떠한 심각한 부작용 및 연속 반응 없이 말초 림프구가 99% 감소하였다(도 6 참조). 1명의 환자는 헤모글로빈의 증가가 40%이었고 CT 스캔에 의해 측정된 바와 같이 림프절 크기가 36% 감소하였으며 치료 3개월 후 계속 반응하였다(도 7 참조). 2명의 환자는 혈소판 수가 상당히 증가하였다.

[0264] **결론:** 지금까지, 당해 CD37 SMIP 분자는 최소 주입 독성 및 투여 제한 독성이 관찰되지 않는 널리 허용되는 치료법이다. 또한 림프구 수가 급격히 감소된 환자는 중앙 용해 증후군의 징후를 나타내지 않기 때문에 임의의 보체가 관여된 것처럼 보인다. 고위험 게놈 CLL을 갖는 환자에서 정상적인 중앙 림프구 혈액 수의 고무적인 감소, 림프절/비장의 감소, 백혈병 진피의 제거 및/또는 골수 질환의 부분적 제거 및/또는 정상적인 조혈세포 기능의 개선이 이미 낮은 불포화 투여량의 CD37 SMIP 분자에서 관찰되었다.

[0265] 실시예 11

[0266] 벤다무스틴과 병용된 CAS024의 시험관내 효능

[0267] 본 연구는 Rec-1(맨틀 세포 림프종 세포주) 및 SU-DHL-6(확산 대형 세포 림프종 주) 세포에 대한 CAS024, 벤다무스틴 및 CAS024과 벤다무스틴의 병용물의 효과를 측정하기 위한 것이다.

[0268] CD37을 발현하는 하기의 사람 세포주를 사용하였다: Rec-1 및 SU-DHL-6 (이 둘다는 제조원(DSMZ, Braunschweig, Germany)으로부터 구입). 벤다무스틴(TREANDA®

)은 제조원(University of Washington Pharmacy (Seattle, WA))에서 구입하였고 PBS에 용해시키고 사용할 때까지 -20℃에서 보관하였다.

[0269] Rec-1 및 SU-DHL-6 세포는 96웰 블랙-측면 블랙 바닥 플레이트에서 100 μ L 배지중에 1×10^4 세포/웰로 분주하였다. 세포를 항-사람 IgG F(ab)'₂으로 전향온처리된 다양한 농도의 CAS024로 처리하고 플레이트를 연속 희석액의 벤다무스틴의 존재하에 37℃ 및 5% CO₂에서 96시간 동안 항온처리하였다. 각각의 웰내 최종 용적은 150 μ L였다. 항온처리 후, 플레이트를 실온으로 냉각시키고 100 μ L/웰의 ATPlite 검출 시약 (Perkin Elmer, Boston, MA)으로 표지시켰다. 당해 분석은 생존 세포에 대한 마커로서 세포성 ATP를 측정한다. 샘플은 Topcount NXT (Perkin Elmer, Waltham, MA) 플레이트 판독기를 사용하여 발광 검출에 의해 분석하였다. Prism (버전 4.0, Graphpad Software, San Diego, CA)에서 4-파라미터 곡선 적합 및 비처리된 배양물과 비교하여 50% 억제율을 유도하는 농도로서 정의된 IC₅₀을 사용하여 데이터가 감소되었다.

[0270] 공동상승작용 측정을 위해, 평균 효과/병용 지수(CI) 방법은 데이터 분석을 위해 사용하였다[참조: Chou and Talalay]. 미리 규정된 투여 수준에서 각각의 약물 병용에 할당된 수치는 상이한 약물 병용물간에 정량적 약물/약물 상호작용 비교를 가능하게 하였다. CI 값은 상호작용을 3가지 카테고리로 할당한다: 공동상승작용, 부가적 작용, 및 길항작용(각각 CI<1.0, =1, 또는 >1.0). 표지화 및 데이터 감소 후, 병용 지수(CI) 값은 Calcsyn 소프트웨어 패키지를 사용하여 측정하였다(Biosoft, Cambridge, UK). 2개 별도의 실험 결과는 벤다무스틴과 CAS024의 병용이 표적 세포 성장에 대해 공동상승작용적 억제 효과를 유도함을 보여준다(도 11 참조). 벤다무스틴과 CAS024의 병용물이 또한 공동상승작용적으로 SU-DHL-6 세포 성장을 억제하였음을 보여주는 유사한 결과가 수득되었다.

[0271] 또 다른 알킬화제, 클로람부실과 CAS-024의 병용 효과는 또한 상기된 방법 및 도 12에 나타난 농도를 사용하여 측정하였다. 벤다무스틴과 달리 CAS-024와 병용된 클로람부실은 SU-DHL-6 세포 성장에 대해 공동상승작용적 억제 효과를 유도하지 않았다 (도 13 참조)

- [0272] 실시예 12
- [0273] 사람 종양 이종이식체 모델에서 벤다무스틴과 병용된 CAS024의 효능
- [0274] 본 연구는 SCID 마우스에서 피하 DOHH2 사람 종양 이종이식체에 대해 각각 개별적으로 투여된 제제에 대한 벤다무스틴과 병용된 CAS024의 효능을 비교하기 위한 것이다.
- [0275] 종양 이종이식체의 확립 및 치료 그룹으로의 분류. 상기된 바와 같이, DOHH2는 여포성 림프종을 갖는 환자로부터 유래하는 $CD20^{+}CD37^{+}$ 사람 B-림프구성 세포주이다. 5백만 DOHH2 세포를 암컷 CB-17 SCID 마우스의 옆구리로 피하 주사하였다. 종양 접종 후 8일째, 감지할 수 있는 종양이 다수의 마우스에서 명백하였다. 종양 보유 마우스는 동등한 평균 종양 용적을 갖는 5개의 그룹(그룹당 $n=15$; 각각의 그룹에 대해 5마리 마우스의 3개 케이지)으로 나누었다. 당해 분류 날짜는 0일로서 정의하였다. 종양 직경은 한쌍의 캘리퍼로 측정하고 종양 용적은 하기의 식을 사용하여 계산하였다: $V=1/2[\text{길이} \times (\text{너비})^2]$. 기본 평균 종양 용적은 231 mm^3 이었고, 중간 기본 종양 크기는 229 mm^3 이었고 당해 범위는 201 내지 261 mm^3 이었다.
- [0276] 시험관내 처리. 마우스 그룹에 $10 \mu\text{g huIgG}$ (0, 4, 8일 IV), $10 \mu\text{g CAS024}$ (0, 4, 8일 IV), 10 mg/kg 벤다무스틴(0, 2, 4, 7, 9일 IP), 또는 $10 \mu\text{g CAS024}$ (0, 4, 8일 IV) 및 10 mg/kg 벤다무스틴(0, 2, 4, 7, 9일 IP)을 함유하는 PBS 0.2ml을 주사하여 처리하였다.
- [0277] 모니터링 및 종점. 마우스는 육안 검사로 매일 모니터링하였다. 체중은 주마다 측정하였고 종양 직경은 치료 그룹에 대한 맹검 관찰자(상기 참조)에 의해 주당 적어도 3회(월, 수, 금) 측정하였다. 종양 용적은 상기와 같이 계산하였다.
- [0278] 마우스는 이들의 종양 용적이 1500 mm^3 (또는 금요일에 1200 mm^3) 이상에 도달하는 경우 안락시켰다. 사망은 당해 연구에서 종점이 아니고 달리 언급되지 않는 경우, 마우스의 "생존"은 미리 측정된 한계치에 도달하는 이의 종양 용적으로 인해 안락사시킨 시점까지 측정하였다. 이들의 종양 용적이 상기된 파라미터를 초과하는 경우, 종양의 궤양화가 발생하는 경우, 종양이 마우스의 이동을 억제하는 경우 또는 체중 손실이 20%를 초과하는 경우 마우스를 안락사시켰다.
- [0279] 통계학적 분석. 모든 통계학적 분석은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 평균 종양 용적 및 평균 상대적 종양 용적에서 유의적인 차이는 던(Dunn)의 다중 비교 사후 시험과 함께 비모수 데이터에 대한 일원배치 ANOVA(Kruskal-Wallis 시험)를 사용하여 측정하였다. 시간 경과에 따른 마우스의 생존에서의 유의적인 차이는 생존 곡선을 비교하기 위한 로그-랭크 시험과 함께 Kaplan-Meier 생존 분석을 사용하여 측정하였다. 종양 부재 마우스의 빈도에서의 유의적인 차이는 피셔의 정확 검정을 사용하여 측정하였고, $p\text{-값} < 0.05$ 는 유의적인 것으로 간주하였다.
- [0280] 벤다무스틴 처리된 그룹에서 지지분한 외피 및 설사가 약 6일경에 시작하여 나타났다. 10일째에 CAS024 + 벤다무스틴 처리 그룹에서 한마리의 마우스가 $\geq 20\%$ 체중 손실로 인해 안락사되었다. 당해 마우스는 생존 곡선 분석을 위한 검열된 데이터로서 처리하였다. 독성에 대한 어떠한 임상적 징후도 CAS024 단독의 처리 그룹에서 관찰되지 않았다.
- [0281] 모든 처리는 huIgG와 비교하여 DOHH2의 성장에 대해 억제 효과를 입증하였다. 13일째(모든 마우스가 생존한 마지막 날인) 모든 처리 그룹의 평균 종양 용적 및 평균 상대적 종양 용적은 마우스의 huIgG 대조군 그룹과는 통계학적으로 상이하였다(도 14A 및 4B). 평균 종양 용적 및 평균 상대적 종양 용적에서의 유의적인 차이가 또한 벤다무스틴과 CAS024 + 벤다무스틴 병용 치료 그룹 간에 나타났다. 임의의 2개의 다른 치료 그룹간에는 평균 종양 용적 또는 평균 상대적 종양 용적에서 어떠한 유의적인 차이도 없었다. 4개 그룹의 시간 경과에 따른 평균 종양 용적은 도 15에 나타났다.
- [0282] huIgG로 처리된 마우스에서의 종양은 급속하게 성장하였고 당해 그룹에서 모든 마우스는 17일까지 안락사되었다. 도 16에서 보여지고 표 12 및 13에서 요약된 바와 같이, 임의의 치료 그룹으로 투여된 마우스의 생존은 huIgG 치료된 그룹(모든 그룹에 대해 $p \leq 0.0001$)과 비교하여 연장되었다. 또한 모든 3개의 치료 그룹과 서로의 생존 곡선간에 유의적인 차이가 있었고 CAS024/벤다무스틴 병용물이 단일 제제보다 우수하였다.
- [0283] huIgG-처리된 어떠한 마우스도 연구 말기(34일)에 생존하지 못하였다 (따라서 어떠한 것도 종양 부재가 아니었다)(도 17 및 표 12). 다른 그룹에서 종양 부재 마우스의 빈도는 CAS024 및 벤다무스틴 처리 그룹에서 0/15(0%)이었고 CAS024 + 벤다무스틴 병용 치료 그룹에서는 2/14 (14%)이었다. 임의의 치료 그룹간에 종양 부재 마우스

스의 빈도수에는 유의적인 차이가 없었다.

표 12

관찰 시기 말기에 평균 생존 시간 및 종양 부재 마우스의 빈도

처리 그룹 ^a	처리 일자	평균 생존 시간 (일) ^a	연구 말기에 종양 부재 빈도
hulgG	0, 4, 8일	15	0/15 (0%)
CAS024 10 µg	0, 4, 8일	17 ^b	0/15 (0%)
벤다무스틴 10 mg/kg	0, 2, 4, 7, 9일	17	0/15 (0%)
CAS024 + 벤다무스틴	0, 4, 8 0, 2, 4, 7, 9일	24	2/14 (14%) ^d

^a마우스의 "생존"은 종양 성장으로 인해 안락사된 날짜까지 측정하였다. CAS024 + 벤다무스틴 콤보 그룹에서 한마리의 마우스가 $\geq 20\%$ 체중 손실로 인해 10일째에 안락사되었다. 당해 마우스는 생존 곡선을 계산하는 경우 검열된 데이터로서 처리하였다. 어떠한 다른 마우스도 미리 결정된 한계치에 도달하는 이의 종양 용적 이외의 다른 이유때문에 안락사되지 않았다.

^b굵은 표시의 값은 지시된 그룹의 생존 곡선이 hulgG 대조군의 곡선과 유의적으로 상이함을 나타낸다(모든 처리 그룹에 대해 $p < 0.0001$; 로그 랭크 시험).

^c"종양 부재" 마우스는 어떠한 감지할만한 SC 종양을 갖지 않는다. 종양 세포의 부재는 조직 검사에 의해 확인되지 않았다. 연구는 34일째에 종료하였다.

^dCAS024 + 벤다무스틴 콤보 그룹에서, 한마리의 마우스를 $\geq 20\%$ 체중 손실로 인해 10일째에 안락사시켰다. 어떠한 다른 마우스도 독성 이유 때문에 안락사되지 않았다.

[0284]

표 13

처리된 그룹간의 생존 곡선의 비교를 위한 p값

생존 곡선의 비교를 위한 p값 (로그 랭크 시험)				
	hulgG	TRU-016	벤다무스틴	TRU-016 + 벤다무스틴
hulgG	NA	<0.0001	<0.0001	<0.0001
TRU-016	<0.0001 ^a	NA	0.0050	0.01
벤다무스틴	<0.0001	0.0050	NA	<0.0001
TRU-016 + 벤다무스틴	<0.0001	0.01	<0.0001	NA

[0285]

[0286] 본 연구는 벤다무스틴과 병용된 CAS024가 제제 단독으로 나타내는 것보다 크게 SCID 마우스에서 DOHH2 종양의 성장에 대한 억제 효과를 나타냄을 보여준다.

[0287] 상기된 바와 같은 다양한 양태는 추가의 양태를 제공하기 위해 조합될 수 있다. 본원 명세서 및/또는 출원 데이

터 쉬트에 언급된 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허원, 외국 특허, 외국 특허원 및 비특허 공보는 이의 전반적인 내용이 본원에 참조로서 인용된다. 당해 양태의 측면은 추가의 양태를 제공하기 위해 다양한 특허, 출원 및 공보의 개념을 사용할 필요가 있는 경우 변형될 수 있다.

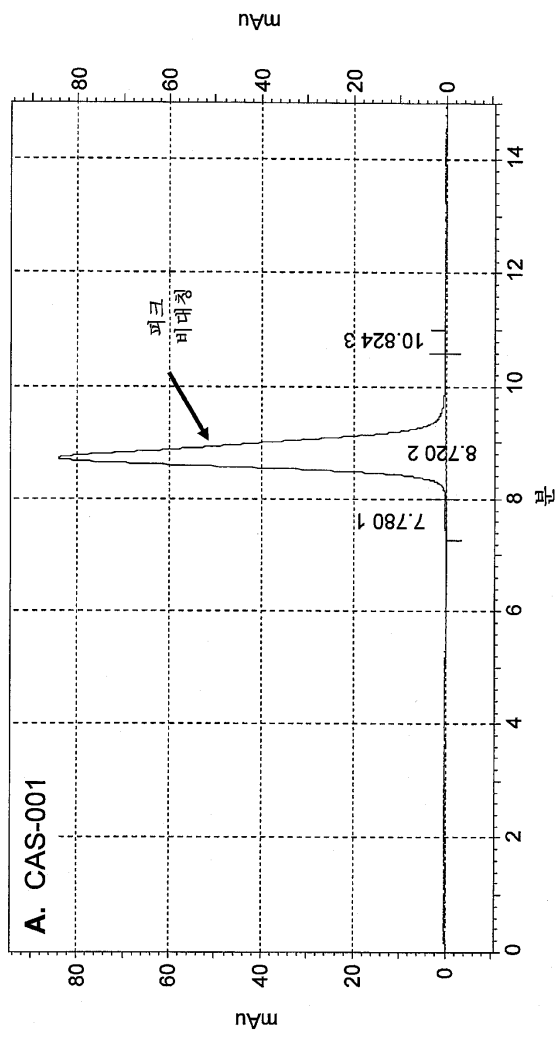
[0288] 상기 상세한 설명의 관점에서 이들 및 기타 변화가 당해 양태에 가해질 수 있다. 일반적으로, 하기의 특허청구 범위에서, 사용되는 용어는 본원 명세서 및 특허청구범위에 기재된 양태로 특허청구범위를 제한하려는 것으로 해석되지 말아야 하고 당해 특허청구범위에서 청구하는 것과 완전한 동등한 범위의 모든 가능한 양태를 포함하는 것으로 해석되어야만 한다. 따라서, 당해 특허청구범위는 본원에 의해 제한되지 않는다.

도면

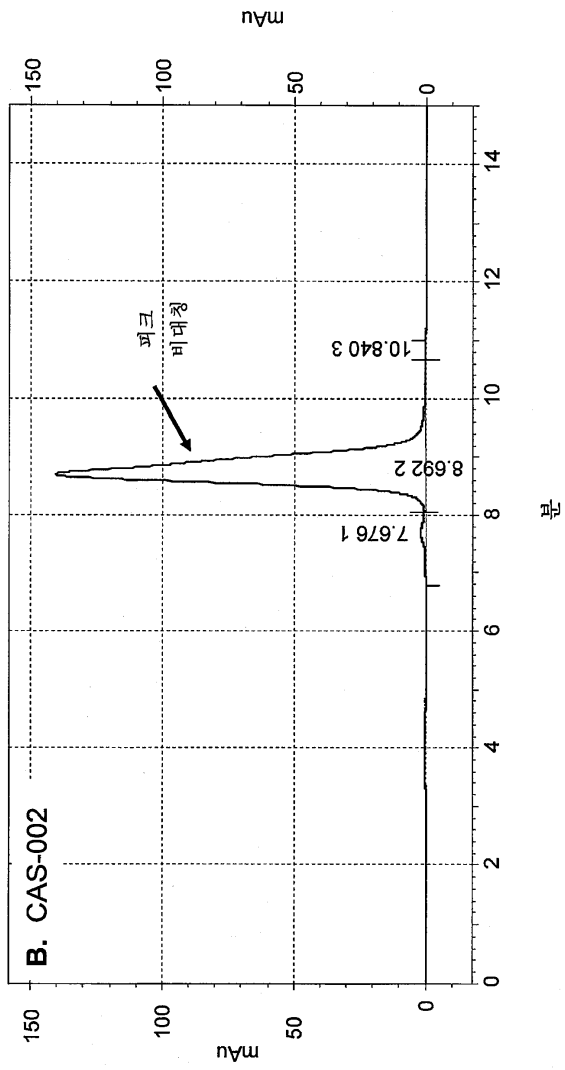
도면1

증쇄	
G28-1FR1.....CDR1.....FR2.....CDR2
CAS-024	AVQLQSGPESKPGASVKISKASGYSFT GYNM NVKNNKSGLEWIG NIDPYGGTTYNRRFKG
퀵센서스	EVQLVQSGAEVKPGESLKISKSGYSFT GYNM WVRQMPKGLEWVG NIDPYGGTTYNRRFKG
	-VQL-QSG-E--KPG-S-KISK-SGYSFT GYNM WV-Q--GK-LEW-G NIDPYGGTTYNRRFKG
G28-1FR3.....CDR3.....FR4.....
CAS-024	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYICAR SVGPMDY WGQGTSTVTYSS
퀵센서스	QVTISADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMVYICAR SVGPFDS WGQGTSTVTYSS
	--T---DKS-STAY-Q--SL---D-A-YICAR SVGP-D- WGQGT-VTYSS
경쇄	
G28-1FR1.....CDR1.....FR2.....CDR2
CAS-024	DIQMTQSPASISASVGETVTITC RTSENVSYLA WYQQKQKSPQLLYS FAKTLAE
퀵센서스	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASENVSYLA WYQQKPGQAPRLIY FAKTLAE
	-I--TQSPATLS-S-GE--T-C R-SENVSYLA WYQQK-G--P-LL-- FAKTLAE
G28-1FR3.....CDR3.....FR4.....
CAS-024	GVPSRFSGSGGTQFSLKISSLPEDSGSYFC QHHSNDNPWT FQGTGRVEIK
퀵센서스	GIPIRFSGSGGTDFTLTISLSEPEDEFAVYC QHHSNDNPWT FQGTGRVEIK
	G-P-RFSGSGGT-F-L-ISSL-PED---Y-C QHHSNDNPWT FQGTGRVEIK

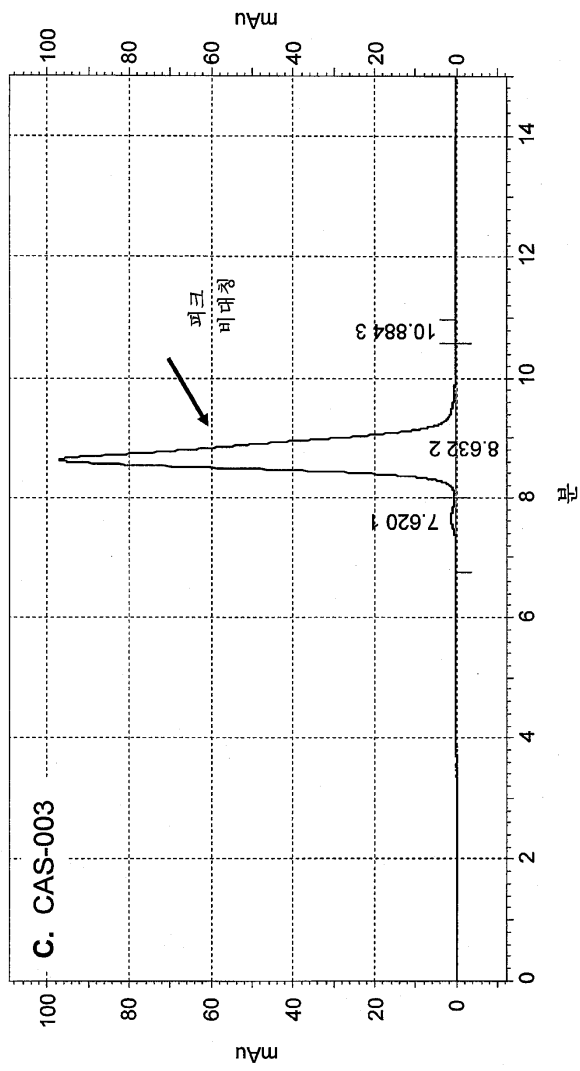
도면2a



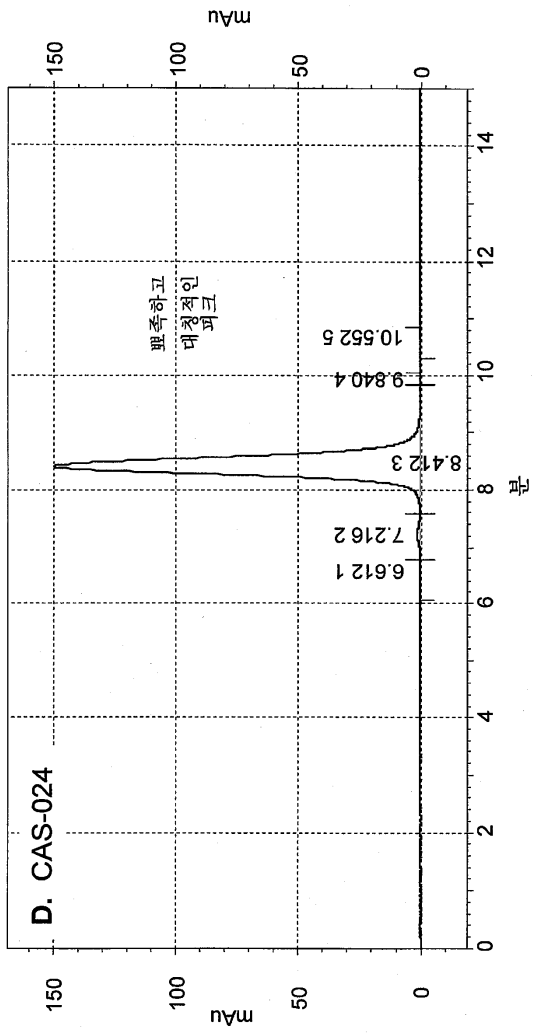
도면2b



도면2c

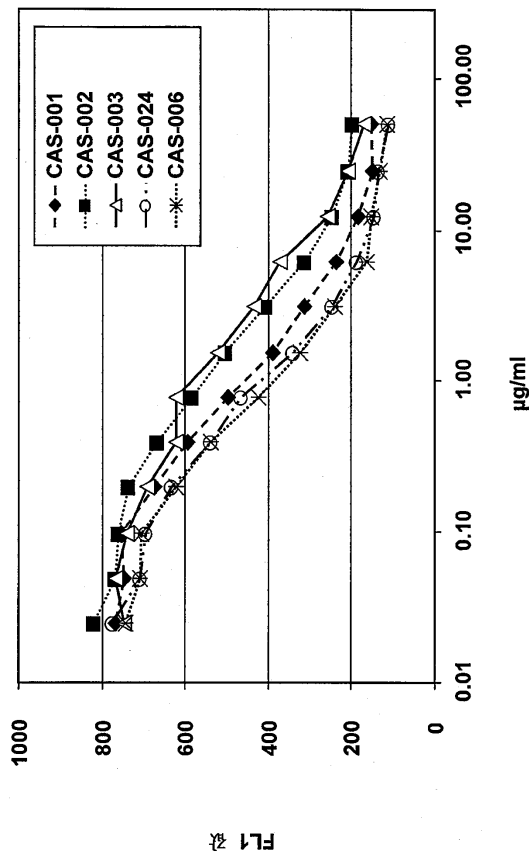


도면2d

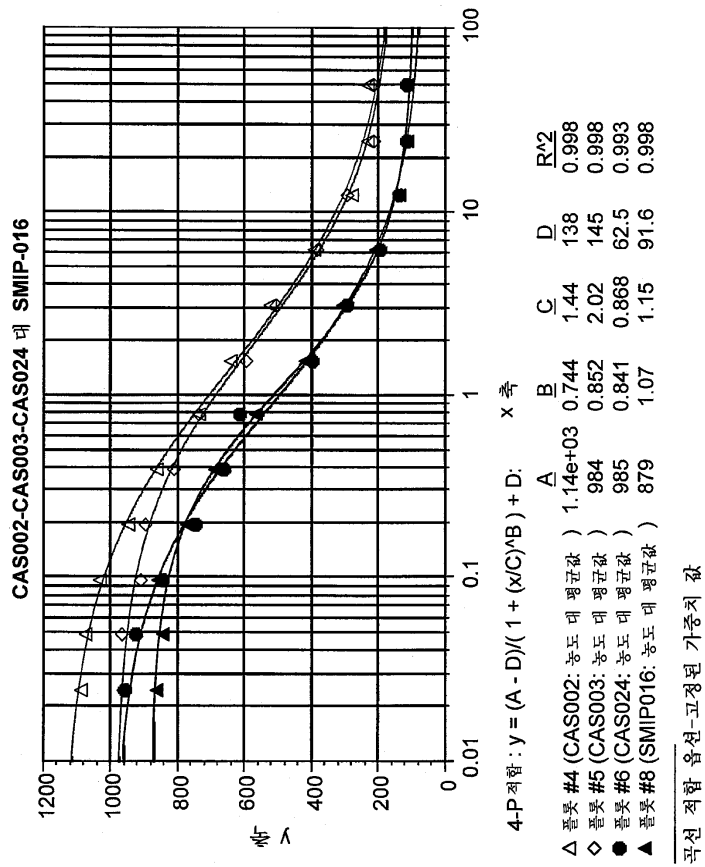


도면3

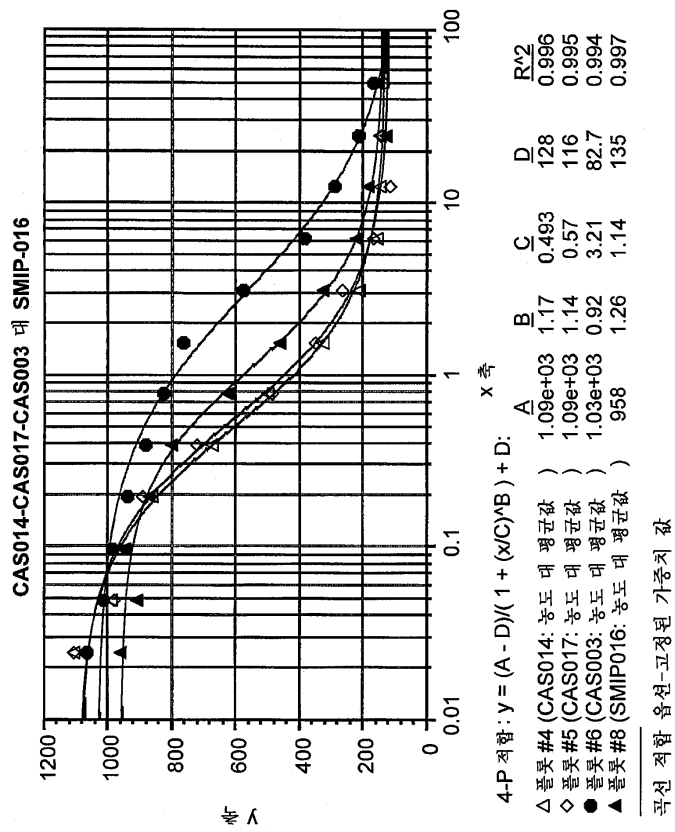
FMAT-블루 표지된 CAS-006과의 경쟁



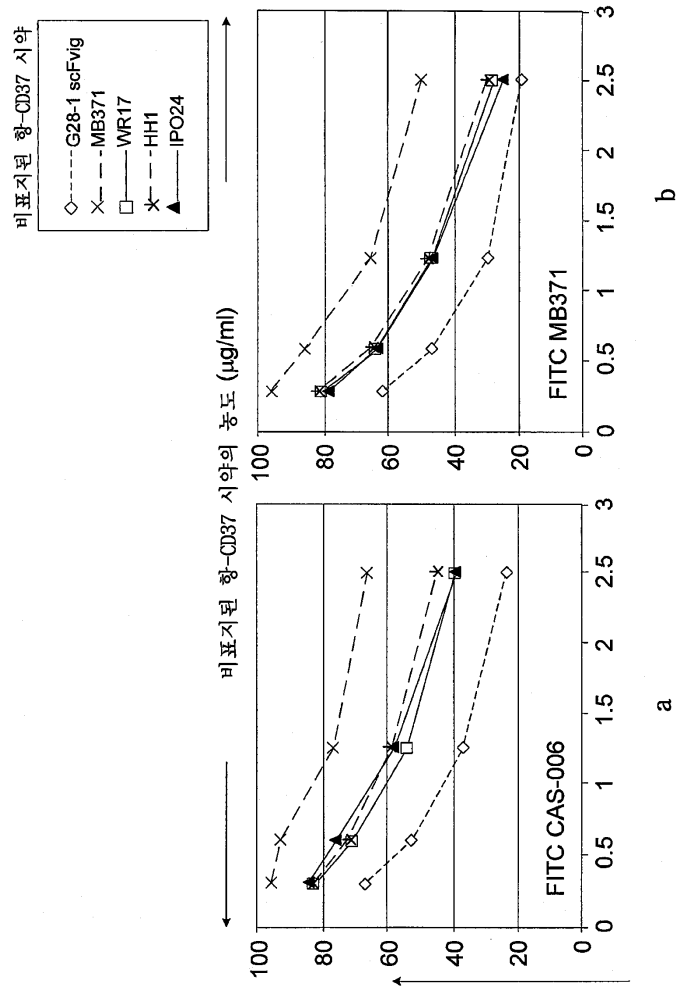
도면4a



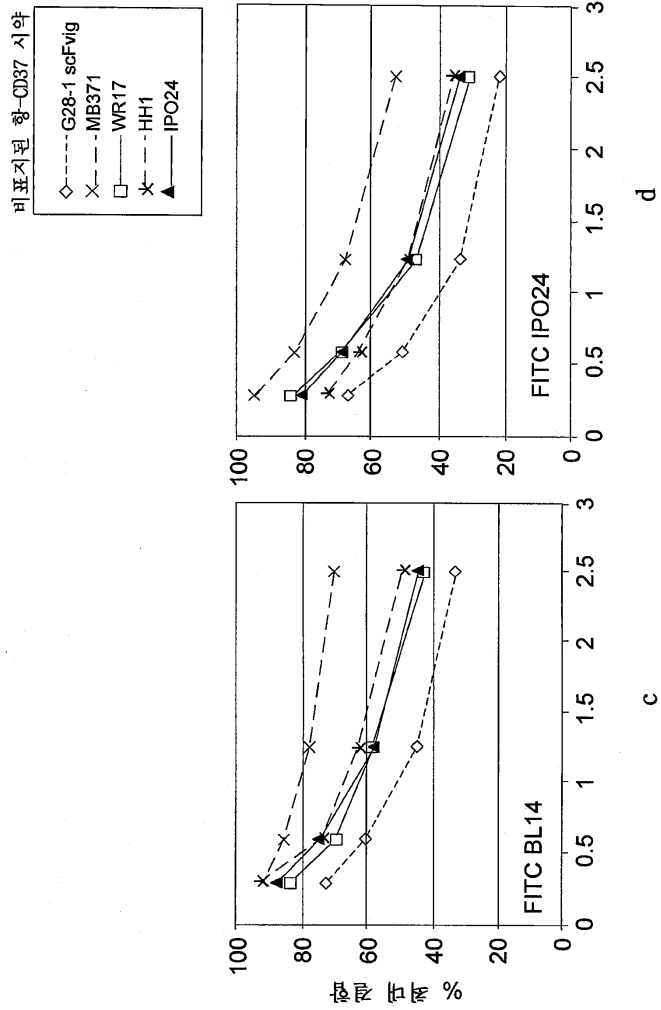
도면4b



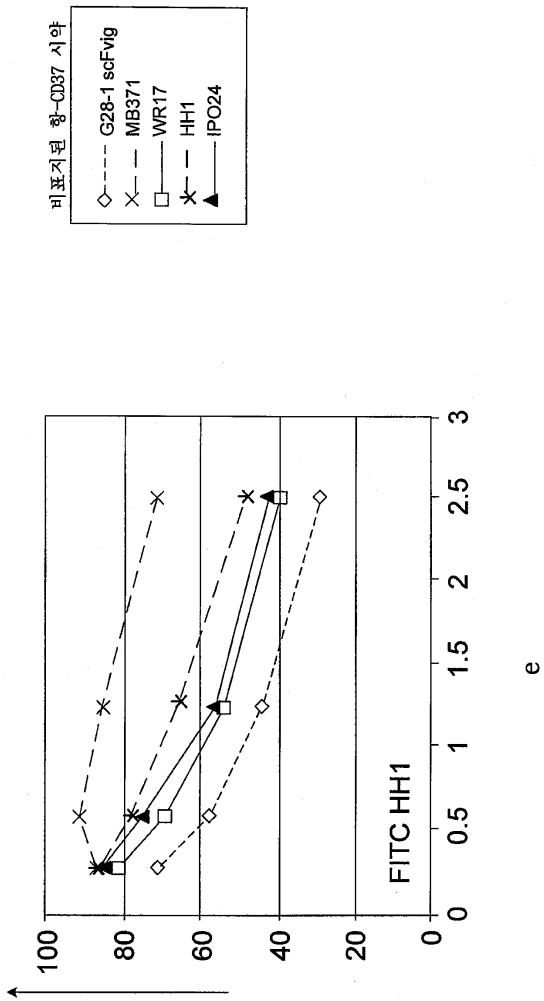
도면5ab



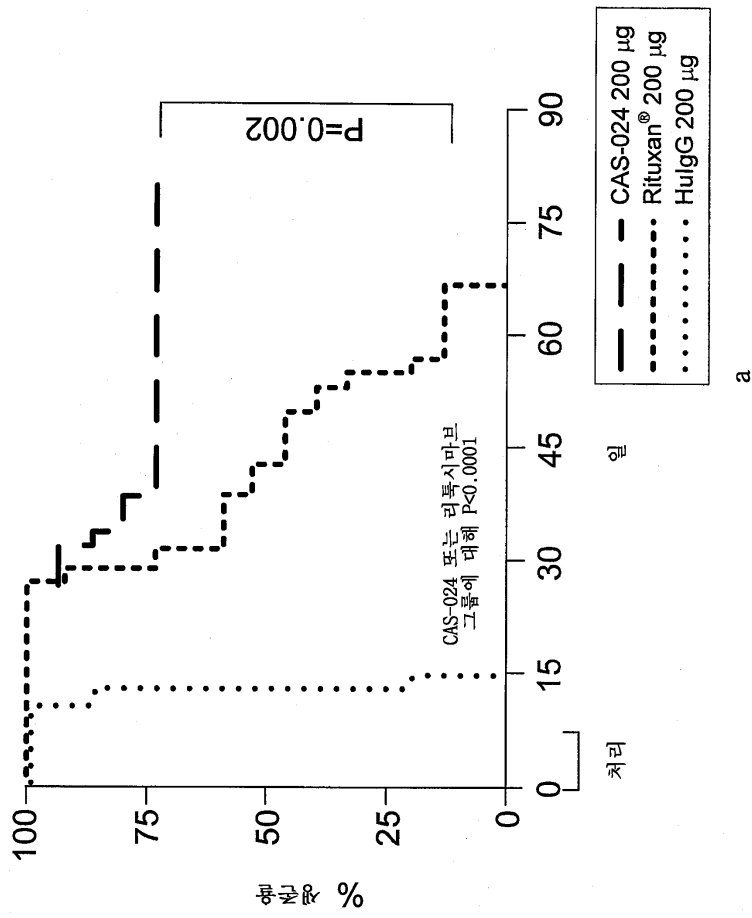
도면5cd



도면5e



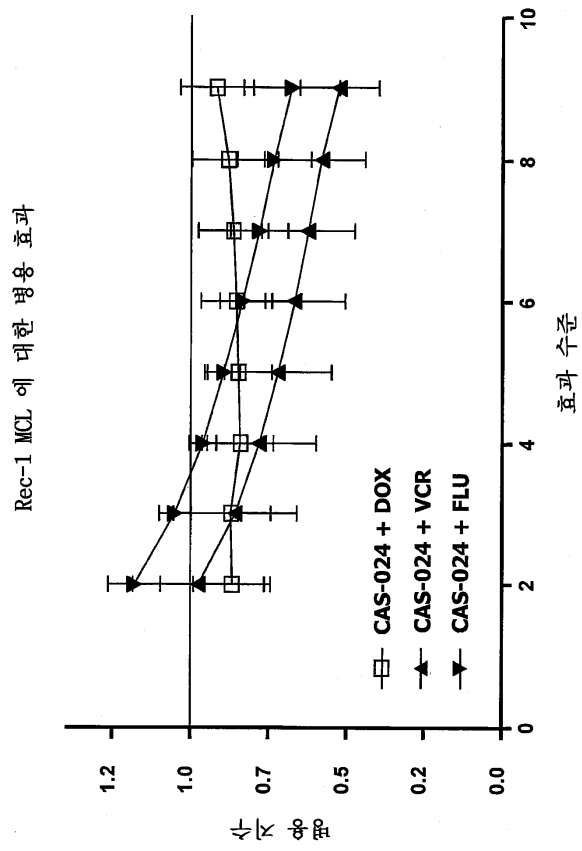
도면6a



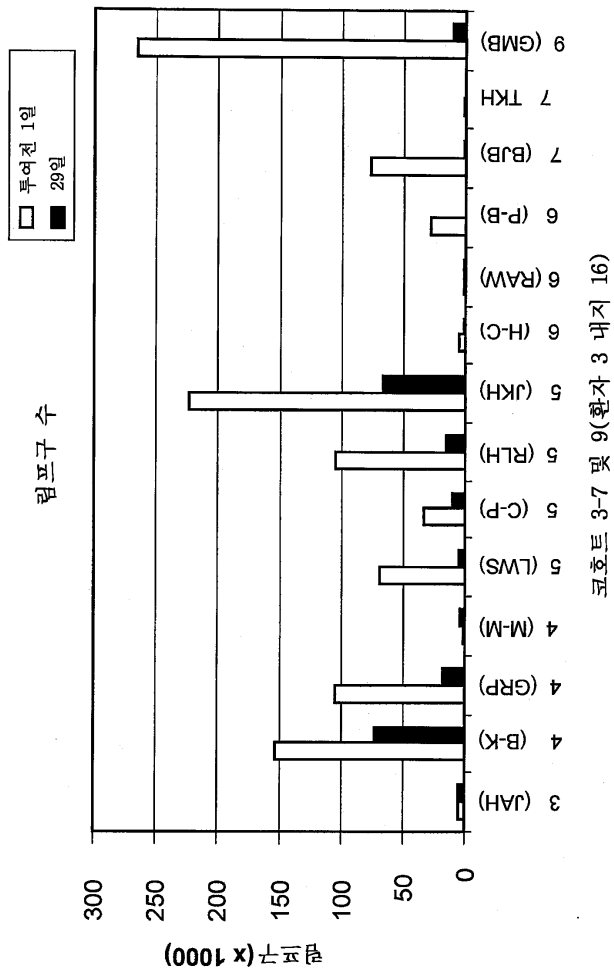
도면6b



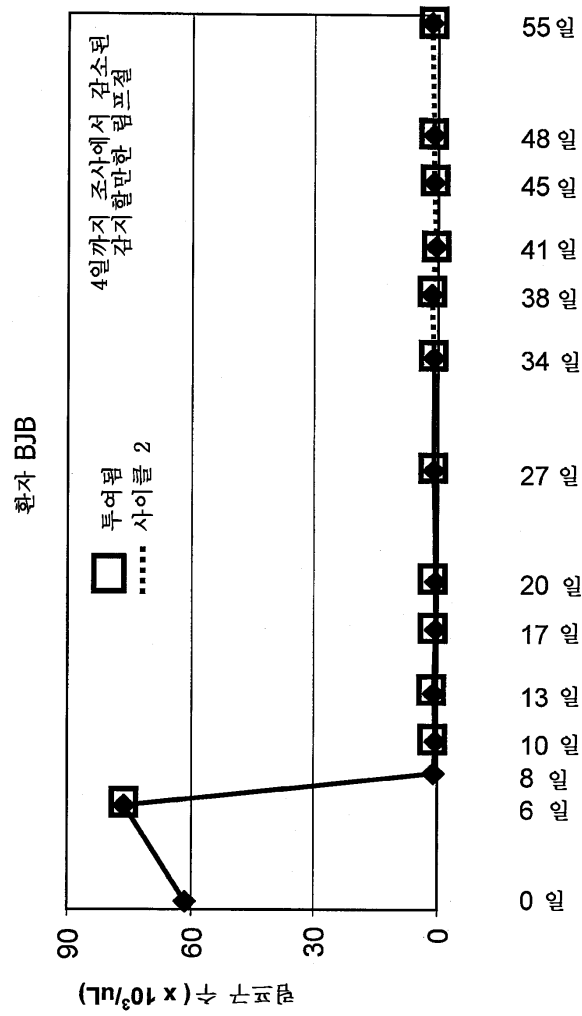
도면7



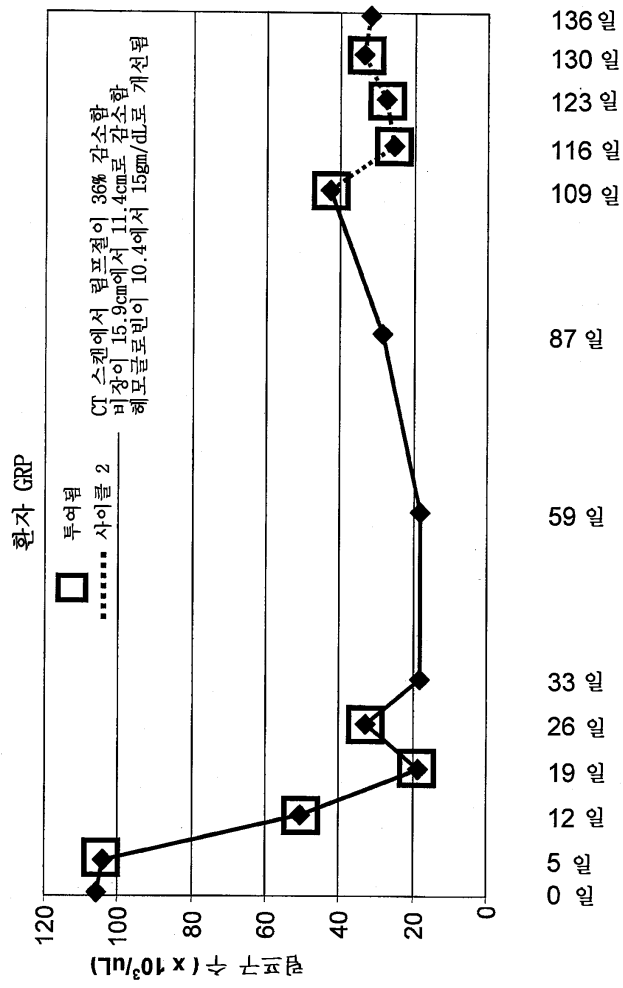
도면8



도면9

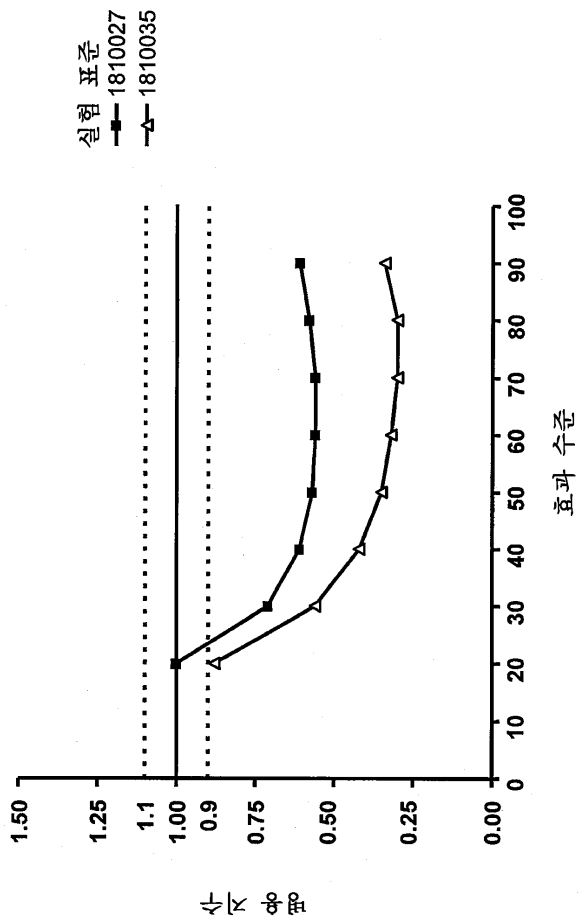


도면10

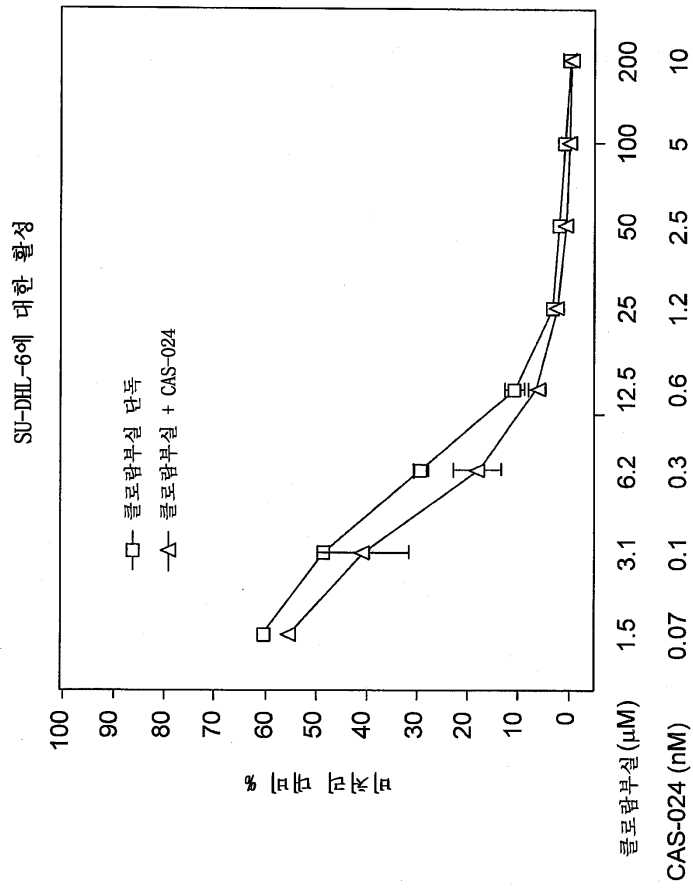


도면11

Rec-1에 대한 CAS-024+벤다무스틴의 병용 지수값

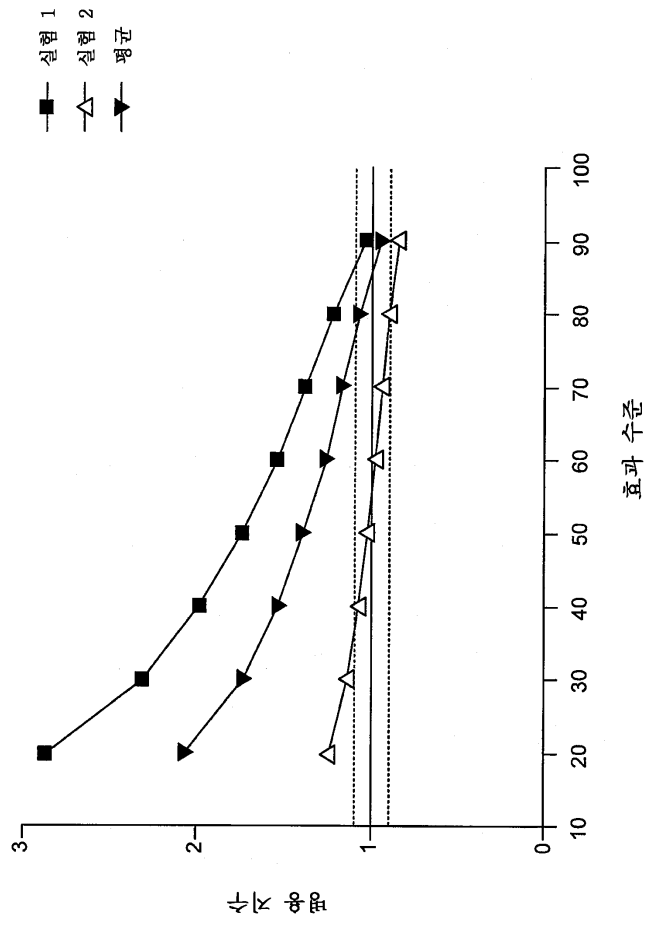


도면12

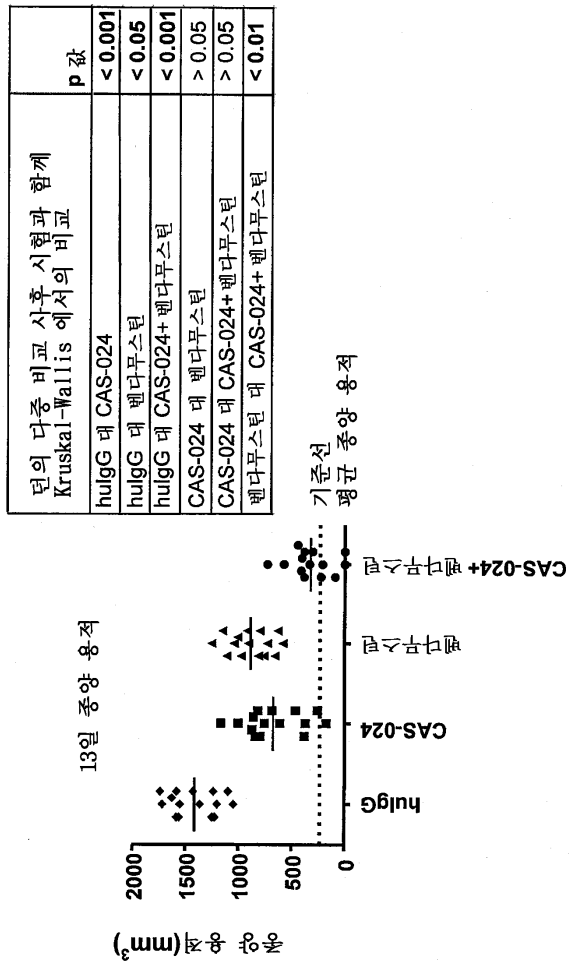


도면13

SU-DHL-6에 대한 CAS-024 및 클로람부실의 병용 분석

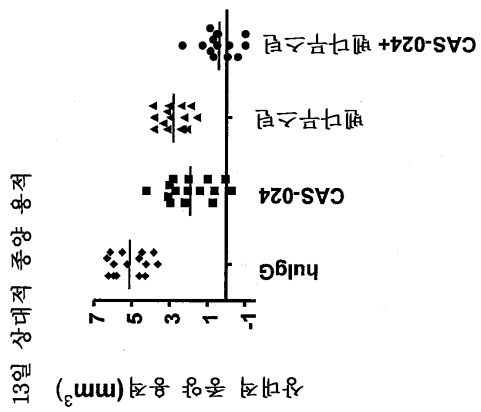


도면14a

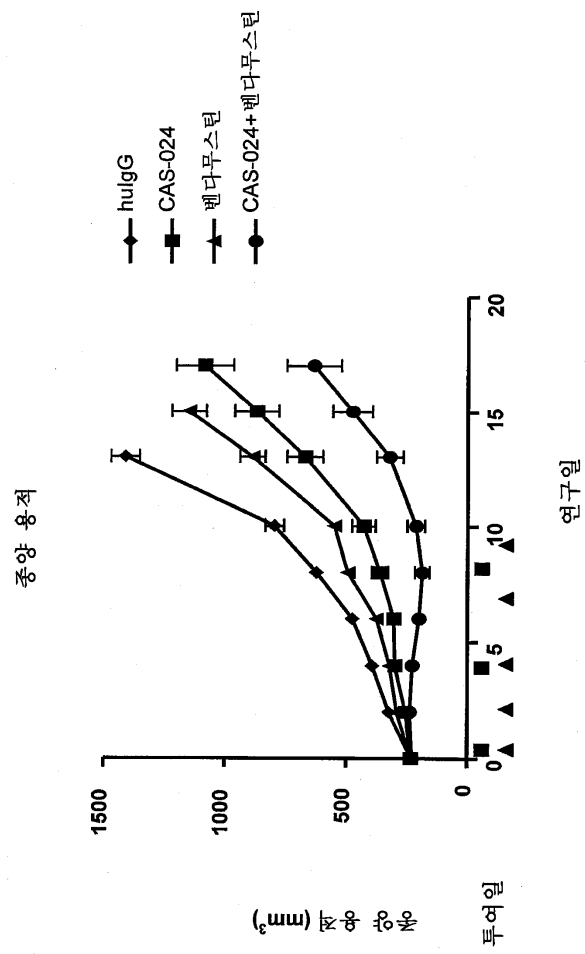


도면14b

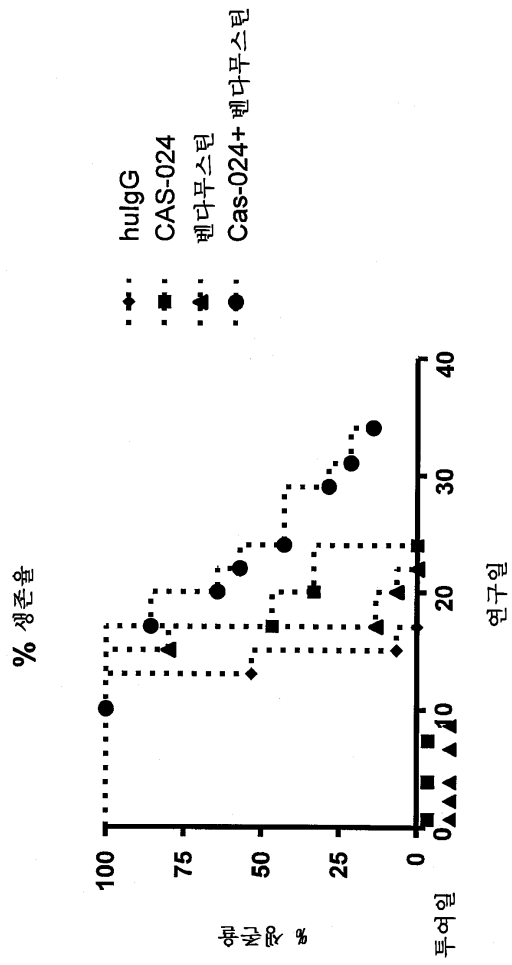
던의 다중 비교 사후 시험과 함께 Kruskal-Wallis 예서의 비교	p 값
hulG 대 CAS-024	< 0.001
hulG 대 벤다무스틴	< 0.05
hulG 대 CAS-024+ 벤다무스틴	< 0.001
CAS-024 대 벤다무스틴	> 0.05
CAS-024 대 CAS-024+ 벤다무스틴	> 0.05
벤다무스틴 대 CAS-024+ 벤다무스틴	< 0.01



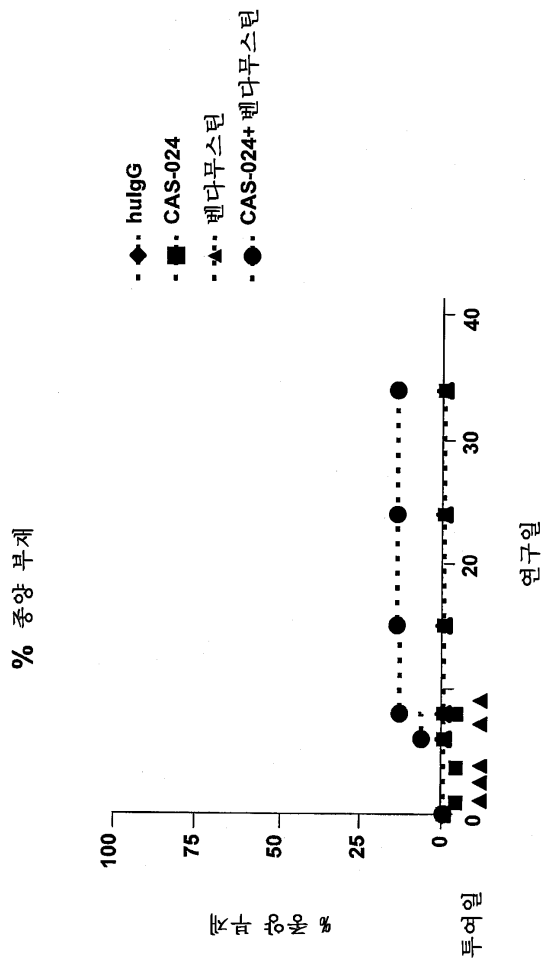
도면15



도면16



도면17



서열 목록

- <110> Trubion Pharmaceuticals, Inc.
- <120> CD37 immunotherapeutic and combination
with bifunctional chemotherapeutic thereof
- <130> 910180.420PC
- <150> US 61/190,067
- <151> 2008-04-11
- <160> 269
- <170> KopatentIn 1.71
- <210> 1
- <211> 1510
- <212> DNA
- <213> Artificial sequence
- <220><223> CD37 specific binding protein

<400> 1

aagcttgccg ccatggattt tcaagtgcag attttcagct tcctgctaata cagtgtctca	60
gtcataattg ccagaggagt cgacatccag atgactcagt ctccagcctc cctatctgca	120
tctgtgggag agactgtcac catcacatgt cgaacaagtg aaaatgttta cagttatttg	180
gcttggtatc agcagaaaca gggaaaatct cctcagctcc tggctctctt tgcaaaaacc	240
ttagcagaag gtgtgccatc aagggtcagt ggcagtggat caggcacaca gttttctctg	300
aagatcagca gcctgcagcc tgaagattct ggaagttatt tctgtcaaca tcattccgat	360
aatccgtgga cgttcgggtg aggcaccgaa ctggagatca aaggtggcgg tggctcgggc	420
ggtgggtgggt cgggtggcgg cggatcgtca gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag	480
tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt tcctgcaagg cttctggtta ctcatcact	540
ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat	600
attgatcctt attatgggtg tactacctac aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg	660
actgtagaca aatcctccag cacagcctac atgcagctca agagtctgac atctgaggac	720
tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc	780
tcagtcaccg tctcttcaga tctggagccc aaatcttctg acaaaactca cacatctcca	840
ccgtgcccag cacctgaact ctgggtgga cgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc	900
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc	960
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	1020
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc	1080
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gactacaagt gcaaggtctc caacaaagcc	1140
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag	1200
gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc	1260
ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcaaccg	1320
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggtcctt ctctctctac	1380
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg	1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1500
tgagtctaga	1510

<210> 2

<211> 496

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 2

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu

85 90 95

Lys Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln

100 105 110

His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu

180 185 190

Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr

225 230 235 240
 Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Ser Val Thr Val Ser Ser Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 260 265 270
 His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 275 280 285

 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 290 295 300
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 305 310 315 320
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 325 330 335
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 340 345 350

 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 355 360 365
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 370 375 380
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 385 390 395 400
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 405 410 415

 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 420 425 430
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 435 440 445
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 450 455 460
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 465 470 475 480

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

485

490

495

<210> 3

<400> 3

000

<210> 4

<400> 4

000

<210> 5

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 5

atggaagccc cagctcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggctcct catctatatt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagttttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgcccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420

gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480

ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540

cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600

actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660

accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctctgat 780

caggagccca aatctttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840

ctgggtggac cgtcagttct cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 900

cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 960

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1080

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1200
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca 1260
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320
 cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcattgagc tctgcacaac 1440

cactacacgc agaagagcct ctcctgtct cgggtaaat ga 1482

<210> 6

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 6

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu

130 135 140

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

145 150 155 160
 Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

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

 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
 260 265 270
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 275 280 285
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

 290 295 300
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 305 310 315 320
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 325 330 335
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 340 345 350
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

 355 360 365
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 370 375 380
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

420 425 430

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

435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

465 470 475 480

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

485 490

<210> 7

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 7

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggtcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagacct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgcccaa	360
gggaccaagg tggaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
gggagctctg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatgtgtgt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgaca gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gcctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctctgat	780

caggagccca aatctttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840
ctgggtggac cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca 1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320
cctcccgtagc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcattgagc tctgcacaac 1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 8

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 8

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu

130 135 140
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
145 150 155 160

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

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

180 185 190
Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys

195 200 205
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr

245 250 255
Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser

260 265 270
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

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

305 310 315 320
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

325 330 335
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

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

355 360 365
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

370 375 380
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

435 440 445
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 9

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 9

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctcaggcga aagagccacc	120
ctctctgccc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggtc ctaggtcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggtc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcggggt gtggtggatc tggaggaggt	420
gggaccgggt aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagt cgaaaaagcc cggagagtct	480

ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc cgggtcactgt ctctctgat 780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840

ctgggtggac cgtcagtcctt cctcttcccc caaaaacca aggacaccct catgatctcc 900
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca 1260

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccagc 1320
cctcccgatg tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1440
cactacagc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 10

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 10

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 11

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 11

atggaagccc cagctcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctctgcc gaacaagtca aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
 aggttcagt gtagtgatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgcccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
 gggaccgggt aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480
 ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540

cgccagatgc ccgggaaagg cctcagtggt atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtactatct cgcgcgacaa gtccatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat 780
 caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840
 ctgggtggac cgicagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900
 cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 960

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1080
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1200
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca 1260
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320
 cctcccgtagc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgagc tctgcacaac 1440
 cactacagc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 12

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 12

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

				20				25				30			
Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Asn
35				40				45							
Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
50				55				60							
Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65				70				75				80			
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
85				90				95							
Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
100				105				110							
Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly
115				120				125							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu
130				135				140							
Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser
145				150				155				160			
Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn
165				170				175							
Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
180				185				190							
Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys
195				200				205							
Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu
210				215				220							
Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
225				230				235				240			
Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
245				250				255							
Val	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser
260				265				270							

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 13

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 13

atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aagtgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggc ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
gggaccgggt aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cgccagatgc cgggaaagg cctcagtggt atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctctgat	780
caggagccca aatctttctg caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	900
cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctcccgtagc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga	1482

<210> 14

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 14

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
 260 265 270
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 275 280 285
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 290 295 300

 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 305 310 315 320
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 325 330 335
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 340 345 350
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 355 360 365

 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 370 375 380
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 385 390 395 400
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 405 410 415
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 420 425 430

 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 435 440 445
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 450 455 460
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 465 470 475 480

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

485

490

<210> 15

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 15

atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gagcaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagatcttg cagttttatc ctgtcaacat catccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagatct cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctctgat	780
caggagccca aatctttctg caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagttct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	900
cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gcccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctcccgatg tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 16

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 16

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

20 25 30
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn

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

50 55 60
Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala

65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

85 90 95
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser

100 105 110
Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu

130 135 140
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser

145 150 155 160
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

165 170 175
Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr

245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

420 425 430

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

435 440 445
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

450 455 460
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

465 470 475 480
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485 490

<210> 17

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 17

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga gactgtcacc 120

atcacatgtc gaacaagtga aaatgtttac agttatttgg cttggtatca gcagaaacag 180
ggaaaatctc ctcatctcct ggtctctttt gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca 240
aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcagcag cctgcagcct 300
gaagattctg gaagttattt ctgtcaacat cattccgata atccgtggac gtccggtgga 360
ggcacccaac tggagatcaa aggtggcggg ggtcggggcg gtggtgggtc gggcggcggc 420
ggagctagcg aggtgcagct ggtgcagctt ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480
ctgaggatct cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540

cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctcgagc 780
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840
ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 900
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccatt cgagaaaacc 1140
atctccaaag ccaaggga gcccagagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcacgt ggacaagagc 1380

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtct gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 18

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 18

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu

130 135 140

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

145 150 155 160
 Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
 165 170 175
 Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
 180 185 190
 Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
 195 200 205
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 210 215 220

 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
 260 265 270
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285

 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350

 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 19

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 19

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggtcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtagtggatc tggaggaggt	420
ggagctagcg cgttccagct gcagcagtct ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca	480
gtgaagatth cctgcaagcg ttctggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc	660
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca	720
agatcggtcg gcctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcgagc	780

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840
 ggtggaccgt cagtccttct ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 900
 acccctgagg tcacatgctg ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
 aactggtagc tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 20

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 20

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100	105	110	
Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly			
115	120	125	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ala			
130	135	140	
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser			
145	150	155	160
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn			
165	170	175	
Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly			
180	185	190	
Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys			
195	200	205	
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met			
210	215	220	
Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
225	230	235	240
Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr			
245	250	255	
Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro			
260	265	270	
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
275	280	285	
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
290	295	300	
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
305	310	315	320
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
325	330	335	
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			
340	345	350	

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 21

<211

> 1479

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 21

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggtcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420

ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tgggccagcc tgggaggtcc 480
 ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
 cgccagatgc cgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatgttgtt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagcgc 780

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840
 ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 900
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 22

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 22

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr

245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

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

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

340 345 350

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

355 360 365
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

370 375 380

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

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

405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

420 425 430

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

435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485 490

<210> 23

<211> 1503

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 23

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggt 60

gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt 120

tcctgcaagg ctcttggtta ctcatcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat 180
aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 300
atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc 360
ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcttctgg tggcgggtggc 420
tcgggcggtg gtgggtcggg tggcggcgga tcaggaggag gcgggagtg tagcgaaatt 480
gtgttgacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc 540

tgccgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac ttagcctggt accaacagaa acctggccag 600
gtccttaggc tctcatcta ttttgcaaaa accttagcag aaggaattcc agccaggttc 660
agtggcagtg gatccgggac agacttcact ctaccatca gcagcctaga gcctgaagat 720
tttgagttt attactgtca acatcattcc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc 780
aaggtggaaa tcaaaggctc gagcgagccc aaatcttctg acaaaactca cacatctcca 840
ccgtgcccag cacctgaact cctgggtgga ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc 900
aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 960

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1080
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1140
ctccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggagccccg agaaccacag 1200
gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260
ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctcttac 1380

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1500
tga 1503

<210> 24

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 24

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1

5

10

15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser

35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Glu Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe

245 250 255

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

260 265 270
 Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

 275 280 285
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 290 295 300
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 305 310 315 320
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 325 330 335
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

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

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

 465 470 475 480
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 485 490 495
 Ser Pro Gly Lys
 500

<210> 25

<211> 1488

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 25

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataattgcc	60
agaggagtcg aaattgtgtt gacacagtct ccagccaccc tgtctttgtc tccaggcgaa	120
agagccaccc tctcctgccg aacaagtga aatgtttaca gctacttagc ctggtaccaa	180
cagaaacctg gccaggctcc taggctcttc atctattttg caaaaacctt agcagaagga	240
attccagcca gggttcagtg cagtggatcc gggacagact tcactctcac catcagcagc	300
ctagagcctg aagattttgc agtttattac tgtcaacatc attccgataa tccgtggaca	360
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa ggtggcggtg gctcggcgcg tggtggatct	420
ggaggaggtg gagctagcgc ggtccagctg cagcagctcg gacctgagtc ggaaaagcct	480
ggcgcttcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggttact cattcactgg ctacaatatg	540
aactgggtga agcagaataa tggaaagagc cttgagtga ttggaaatat tgatccttat	600
tatggtggta ctacctaca cgggaagttc aagggaagg ccacattgac ttagacaaa	660
tcctccagca cagcctacat gcagctcaag agtctgacat ctgaggactc tgcagtctat	720
tactgtgcaa gatcggtcgg ccctatggac tactggggtc aaggaaacctc agtcaccgtc	780
tcctcgagcg agcccaaate ttctgacaaa actcacacat ctccaccgtg cccagcacct	840
gaactcctgg gtggaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg	900
atctcccga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag	960
gtcaagttca actggtactg ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
tggtgtaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1200
ccatccccgg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc	1260
tatccaagcg acatgcctg ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagca gctcaccgtg	1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg	1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga	1488

<210> 26

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 26

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu

180 185 190

Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg

195 200 205

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr
 210 215 220
 Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr

 225 230 235 240
 Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 260 265 270
 Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 275 280 285
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

 290 295 300
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 305 310 315 320
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 325 330 335
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 340 345 350
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

 355 360 365
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 370 375 380
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 385 390 395 400
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 405 410 415
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

 420 425 430
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 435 440 445
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

450 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 465 470 475 480
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485 490 495

<210> 27

<211> 1503

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 27

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt 120
 tcctgcaagg cttctgggta ctcatcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat 180
 aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
 aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 300

 atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc 360
 ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcttctgg tggcggtggc 420
 tcgggcggtg gtgggtcggg tggcggcgga tcaggaggag gcgggagtgc tagcgaaatt 480
 gtgttgacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc 540
 tgccgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac ttagcctggt accaacagaa acctggccag 600
 gctcctaggc tctcatcta ttttgcaaaa accttagcag aagggaattcc agccaggttc 660
 agtggcagtg gatccgggac agacttcaact ctcaccatca gcagcctaga gcctgaagat 720

 tttgcagttt attactgtca acatcattcc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc 780
 aaggtggaaa tcaaaggctc gagcgagccc aaatcttctg acaaaactca cacatgccca 840
 ccgtgcccag cactgaact cctgggtgga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 900
 aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 960
 cacgaagacc ctgaggtaaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020
 aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1080
 gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggcttc caacaaagcc 1140

 ctcccagccc ccacgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggagccccg agaaccacag 1200

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260
ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggtcctt cttcctctac 1380
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1500
tga 1503

<210> 28

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 28

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser

35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Glu Ile

145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe
195 200 205

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

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp
225 230 235 240

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser
260 265 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

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

405 410 415
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly Lys
500

<210> 29

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 29

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgcccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggagctagcg cggtcagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca 480
gtgaagattt cctgcaagcg ttctggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc 660
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca 720

agatcggctcg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctctgagc 780
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840
ggtggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 900
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtgc 960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 30

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 30

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110
 Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

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

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

 245 250 255
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
 260 265 270
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

420 425 430

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

435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485 490

<210> 31

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 31

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggtcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420

ggagctagcg cgggccagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca 480
gtgaagattt cctgcaagcg ttctgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgacctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc 660
acagcctaca tgcagctcaa gactctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca 720
agatcggtcg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctctgagc 780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactctg 840

ggtggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 900
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggtt ctatccaagc 1260

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 1320
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 32

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 32

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Ala
130 135 140

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser
145 150 155 160

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
210 215 220

Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

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

305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335

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

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 33

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 33

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggt 60
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggtcctt catctatattt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360

gggaccaagg tggaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtgtggatc tggaggaggt 420

ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggccagcc tgggagggtc 480

ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540

cgccagatgc cgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgaccta ttatgtgtgt 600

actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660

accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctcagc 780

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840

ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 900

accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccagc aagaccctga ggtcaagttc 960

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140

atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggett ctatccaagc 1260

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 1320

cccgtgctgg actccgacgc ctcttctctt ctctacagca agctaccgt ggacaagagc 1380

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 1440

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 34

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 34

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1

5

10

15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
 35 40 45
 Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60
 Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110
 Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 130 135 140
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
 145 150 155 160
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
 165 170 175
 Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
 180 185 190
 Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
 195 200 205
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 210 215 220
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

260 265 270
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

 290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 485 490

<210> 35

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 35

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt    60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc    120
ctctctgccc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct    180
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc    240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct    300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa    360
gggaccaagg tggaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt    420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggtcagcc tgggaggtcc    480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc    540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgacctta ttatggtggg    600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc    660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca    720

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagac    780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg    840
ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg    900
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc    960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag    1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat    1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc    1140

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg    1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc    1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgct    1320
cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc    1380
aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac    1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga    1479

```

<210> 36

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 36

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr

 245 250 255
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
 260 265 270
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 485 490

<210> 37

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 37

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaacttca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360

gggaccaagg tggaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtgtggatc tggaggaggt 420

ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tggccagcc tggagggtcc 480

ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540

cgccagatgc cgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatgttggt 600

actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660

accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagagc 780

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840

ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 900

acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 960

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140

atctccaaag ccaaagggca gccccagaaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgctt 1320

cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 38

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 38

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
 Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
 195 200 205

 Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 210 215 220
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
 260 265 270

 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335

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

 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 39

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 39

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctctgccc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaatcaa aggtggcgggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tgggtccagcc tggagggtcc	480
ctgagactct ccigtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgacctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggctactgt ctctcgagc	780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	840
ggtggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg	900
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1020

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 40

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 40

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu

130 135 140

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

385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 485 490
 <210> 41
 <211> 1476
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CD37 specific binding protein
 <400> 41

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgcccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtcc	480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctcgcagc 780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840
ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 900
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtgc 960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 42

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 42

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110
 Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

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

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

 245 250 255
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
 260 265 270
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

420 425 430

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

435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485 490

<210> 43

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 43

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggtcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420

ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtcc 480
 ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
 cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagagc 780
 gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840

ggtggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 900
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcacctg ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 44

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 44

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

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

305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335

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

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 45

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 45

atggaagccc cagctcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccgga 60
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gagcaagtca aagtgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggtcctt catctatattt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360

gggaccaagg tggaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtgtgtggatc tggaggaggt 420

gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480

ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540

cgccagatgc cgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatactta ttatgttggt 600

actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660

accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccg tggtcactgt ctctctgat 780

caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840

ctgggtggac cgtcagcttt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900

cggacccctg aggtcacatg cgtggtgggt gacgtgagcc acgaagaccg tgaggtaag 960

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg 1080

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1200

cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg ctctatcca 1260

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcatgagc tctgcacaac 1440

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 46

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 46

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1

5

10

15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45
 Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60
 Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110
 Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
 130 135 140
 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
 145 150 155 160
 Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
 165 170 175
 Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
 180 185 190
 Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
 195 200 205
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 210 215 220
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser

260 265 270
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 275 280 285
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

 290 295 300
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 305 310 315 320
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 325 330 335
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 340 345 350
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

 355 360 365
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 370 375 380
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 385 390 395 400
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 405 410 415
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

 420 425 430
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 435 440 445
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 450 455 460
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 465 470 475 480
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 485 490

<210> 47

<211> 1500

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 47

```

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tctgtctact ctggctccca    60
gataaccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc    120
gaaagagcca ccctctcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtag    180
caacagaaac ctggccaggc tcttaggtc ctcacttatt ttgcaaaaac cttagcagaa    240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc    300

agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg    360
acattcgcc aagggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gcggtcggg cgggtgtgga    420
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag    480
cccggagagt ctctgaagat ttctgttaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat    540
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctcagat ggatgggcaa tattgatcct    600
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac    660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgcatg    720

tattactgtg cacgtcagt cggccctttc gactactggg gccagggcac cctggtcact    780
gtctctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc    840
gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc    900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac    960
cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag    1020
ccgcgaggag agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac    1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc    1140

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc    1200
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtaaaa    1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac    1320
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc    1380
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag    1440
gtcttcgaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga    1500

```

<210> 48

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 48

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240
Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255
Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

465	470	475	480
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	485	490	
<210> 49			
<400> 49			
000			
<210> 50			
<400> 50			
000			
<210> 51			
<211> 1381			
<212> DNA			
<213> Artificial sequence			
<220><223> CD37 specific binding protein			
<400> 51			
aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tctgtctact ctggctccca	60		
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtctttt gtctccaggc	120		
gaaagagcca cctctctctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac	180		
caacagaaac ctggccaggc tcttaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240		
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc	300		
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360		
acattcggcc aagggaacaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga	420		
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag	480		
cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccggtt actcattcac tggtacaaat	540		
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggccctcagat ggatgggcaa tattgatcct	600		
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac	660		
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg	720		
tattactgtg cacgctcagt cggccctttc gactcctggg gccagggcac cctggtcact	780		
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc	840		
gcacctgaac tcttgggtgg accgtcagtc ttctcttctc ccccaaaacc caaggacacc	900		
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	960		
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1020		

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140
cccacgcaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200

ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtca gccigacctg cctgggtcaaa 1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaagctc 1380
a 1381

<210> 52

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 52

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
130 135 140

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
145 150 155 160
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175
Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190
Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240
Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255
Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

385											390											395											400
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys																		
					405					410					415																		
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln																		
					420					425					430																		
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly																		
					435					440					445																		
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln																		
					450					455					460																		
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn																		
465					470					475					480																		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																					
					485					490																							
<210>	53																																
<400>	53																																
000																																	
<210>	54																																
<400>	54																																
000																																	
<210>	55																																
<400>	55																																
000																																	
<210>	56																																
<400>	56																																
000																																	
<210>	57																																
<400>	57																																
000																																	
<210>	58																																
<400>	58																																
000																																	
<210>	59																																
<400>	59																																

000

<210> 60

<400> 60

000

<210> 61

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 61

Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 62

Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 63

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 63

Gly Tyr Met Asn Met

1 5

<210> 64

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 64

Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 65

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

1 5 10 15

Gly

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 66

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 67

Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 68

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser

1 5

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 69

Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 70

<400> 70

000

<210> 71

<400> 71

000

<210> 72

<400> 72

000

<210> 73

<400> 73

000

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<400> 75

000

<210> 76

<400> 76

000

<210> 77

<400> 77

000

<210> 78

<400> 78

000

<210> 79

<211> 1500

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 79

```

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tctgtctact ctggctccca    60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtctttt gtctccaggc    120

gaaagagcca cctctctctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtag    180
caacagaaac ctggccaggc tcttaggtct ctcactctatt ttgcaaaaac cttagcagaa    240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtggg tccgggacag acttcactct caccatcagc    300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg    360
acattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga    420
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag    480
cccggagagt ctctgaagat ttcctgtaag ggatccggtt actcattcac tggtacaat    540

atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctctgagt ggatgggcaa tattgatcct    600
tattatgggt gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac    660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgcatg    720
tattactgtg cagctcagt cgccctttc gacctctggg gcagaggcac cctggtcact    780
gtctctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc    840
gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc    900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac    960

cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctgaggag tgcataatgc caagacaaag    1020
ccgctggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac    1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc    1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc    1200
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa    1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac    1320

```

tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 1380

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctcgggtaa atgattctaga 1500

<210> 80

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 80

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

420 425 430
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 81

<211> 1494

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 81

aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag cttctcttcc tectgtact ctggctccca	60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccaggc	120
gaaagagcca cctctctctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac	180
caacagaaac ctggccaggc tcttaggtc ctcacttatt ttgcaaaaac ctagcagaa	240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag attcactct caccatcagc	300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360
acattcggcc aaggggacaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga	420
tctggaggag gtggggctag cgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag	480
cccggagagt ctctgaagat ttctgttaag ggatccggtt actcattcac tagctacaat	540
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcttgaggt ggatgggcaa tattgatcct	600
tattatgggtg gtactaacta cgcccagaag ttccagggcc aggtcactat ctccgccgac	660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg	720
tattactgtg cagctcagt cggcctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact	780
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgccca	840
gcacctgaac tcttgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	960
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1020

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140

cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200

ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gccigacctg cctgggtcaaa 1260

ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320

tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta cagcaagctc 1380

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 82

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 82

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu

130	135	140	
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser			
145	150	155	160
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Asn			
	165	170	175
Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly			
	180	185	190
Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
	195	200	205
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu			
	210	215	220
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala			
225	230	235	240
Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr			
	245	250	255
Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser			
	260	265	270
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
	275	280	285
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	290	295	300
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
305	310	315	320
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	325	330	335
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	340	345	350
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
	355	360	365
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	370	375	380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 385 390 395 400
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 405 410 415
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 435 440 445
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 450 455 460
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 465 470 475 480
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 83

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 83

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc	120
gaaagagcca ccctctctcg ccgagcaagt gagaatgttt acagctactt agcctggtac	180
caacagaaac ctggccaggc tcttaggtc ctcacttatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240
gggattccag ccagattcag tggcagtggg tccgggacag acttcactct caccatcagc	300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360
acattcggcc aagggaccaa ggtggaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtgtgga	420
tctggaggag gtgggagcgg aggaggagct agcgaggtgc agctgggtga gtctggagca	480
gaggtgaaaa agcccggaga gtctctgaag atttcctgta agggatccgg ttactcattc	540
actggtaca atatgaactg ggtgcgccag atgcccgga aaggcctcga atggatgggc	600
aatattgatc cttattatgg tggctactacc tacaaccgga agttcaaggg ccaggtcact	660
atctccgcg acaagtccat cagcaccgcc tacctgcaag gagcagcctg aaggcctcgg	720

acaccgccaat gtattactgt gcacgctcag tcggcccttt cgactcctgg ggccagggca 780

ccctgggtcac tgtctcgagt tgtccaccgt gccagcacc tgaactcctg ggtggaccgt 840

cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg 900

tcacatgcgt ggigggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtgc aactggtacg 960

tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca 1020

cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt 1080

acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag 1140

ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga 1200

ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg 1260

tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg 1320

actccgacgg ctctttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc 1380

aggggaacgt ctctctatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga 1440

agagcctctc cctgtctccg ggtaaatgac tctaga 1476

<210> 84

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 84

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110
 Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 145 150 155 160
 Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
 165 170 175
 Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
 180 185 190
 Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
 195 200 205
 Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
 210 215 220
 Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
 245 250 255
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 260 265 270
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 275 280 285
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 290 295 300
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 305 310 315 320
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 325 330 335
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

340 345 350
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

 385 390 395 400
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 405 410 415
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

450 455 460
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 85

<211> 1494

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 85

aagcttgccg ccattggaagc cccagctcag cttctcttcc tctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc	120
gaaagagcca ccctctcttg ccgaacaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac	180
caacagaaac ctggccaggc tctaggctc ctcattctatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc	300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360
acattcggcc aagggaacaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga	420

tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat 540

atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcctggagt ggatgggcaa tattgatcct 600
tattatgggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg 720
tattactgtg cacgctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact 780
gtctctcttg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgccca 840
gcacatgaac tcttgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960

cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140
cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaagctc 1380

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 86

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 86

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60
 Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

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

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

 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
 260 265 270
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 275 280 285

 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 305 310 315 320
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 325 330 335
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 355 360 365
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 370 375 380
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 385 390 395 400
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 420 425 430
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 435 440 445
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 450 455 460
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 87

<211> 1494

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 87

aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60
 gataccaccg gtgaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120

gaaagagcca ccctctcctg ccgaacaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac 180
caacagaaac ctggccaggc tcttaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240

ggaattccag ccaggttcag tggcagtga tccgggacag acttcactct caccatcagc 300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
acattcggcc aaggggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtgtgga 420
tctggaggag gtggggctag cgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
cccggagagt ctctgaggat ttctgttaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat 540
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcctggagt ggatgggcaa tattgatcct 600
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660

aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg 720
tattactgtg cagctcagt cgccctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact 780
gtctctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc 840
gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 1380
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag 1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 88

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 88

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1

5

10

15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
 35 40 45

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

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

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

 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser

260 265 270
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 275 280 285
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 290 295 300

 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 305 310 315 320
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 325 330 335
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 340 345 350
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 355 360 365

 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 370 375 380
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 385 390 395 400
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 405 410 415
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 420 425 430

 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 435 440 445
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 450 455 460
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 465 470 475 480
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 89

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 89

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccgt gccca 45

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 90

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

1 5 10 15

<210> 91

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 91

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgtccaccgt gccca 45

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 92

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

1 5 10 15

<210> 93

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 93

gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tgtccaccgt gctca 45

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 94

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

1 5 10 15

<210> 95

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 95

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccga gctca 45

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 96

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

1 5 10 15

<210> 97

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 97

gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccga gccca 45

<210> 98

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 98

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro

1 5 10 15

<210> 99

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 99

gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccga gctca 45

<210> 100

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 100

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

<210> 101

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 101

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tctccaccgt gccca 45

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 102

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

1 5 10 15

<210> 103

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 103

gagcccaaat ctgtgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca 45

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 104

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

1 5 10 15

<210> 105

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 105

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccca 45

<210> 106

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 106

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

1 5 10 15

<210> 107

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 107

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca 45

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 108

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

1 5 10 15

<210> 109

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 109

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tctccaccga gccca 45

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 110

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

1 5 10 15

<210> 111

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 111

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tctccaccga gctca

45

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400>

112

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

1 5 10 15

<210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<400> 114

000

<210> 115

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 115

Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro

1 5 10 15

Ser Pro Ser

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 116

Val Pro Pro Pro Pro Pro

1 5

<210> 117

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 117

gagctcaaaa ctctctcgg ggatacgacc catacgtgtc cccgctgtcc tgaaccgaag 60

tcctgcgata cgctccgcc atgtccacgg tgcccagagc ccaaatcatg cgatacgccc 120

ccaccgtgtc cccgctgtcc tgaaccaaag tcatgcgata cccaccacc atgtccaaga 180

tgccca 186

<210> 118

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 118

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

50 55 60

<210> 119

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 119

gagcccaaat cttctgacac acctcccca tgcccacggt gcccc 45

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 120

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

1 5 10 15

<210> 121

<211> 45

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 121

gagcccaaat cttgtgacac acctcccca tccccacggt ccca 45

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 122

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro

1 5 10 15

<210> 123

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 123

gagcccaaat cttctgacac acctcccca tccccacggt ccca 45

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 124

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro

1 5 10 15

<210> 125

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 125

gagcccaaat cttgtgacac acctcccca tccccacggt gccca 45

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400>

126

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro

1 5 10 15

<210> 127

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Hinge region

<400> 127

Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln

1 5 10 15

Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg

20 25 30

Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu

35 40 45

Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro

50	55
<210>	128
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Artificial sequence
<220><223>	CDR
<400>	128
Arg Thr Ser Gln Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala	
1	5 10
<210>	129
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Artificial sequence
<220><223>	CDR
<400>	129
Arg Thr Ser Glu Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala	
1	5 10
<210>	130
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Artificial sequence
<220><223>	CDR
<400>	130
Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala	
1	5 10
<210>	131
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Artificial sequence
<220><223>	CDR
<400>	131
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala	
1	5 10
<210>	132

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 132

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 133

Ser Tyr Met Asn Met

1 5

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 134

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 135

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 136

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 137

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 138

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 139

Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 140

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

20 25 30

<210> 141

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 142

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 142

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 143

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 144

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 144

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr

20 25 30

<210> 145

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 145

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr

20 25 30

<210> 146

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 146

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

20 25 30

<210> 147

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 147

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

1 5 10

<210> 148

<400> 148

000

<210> 149

<400> 149

000

<210> 150

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 150

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

1 5 10

<210> 151

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 151

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

1 5 10

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 155

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 156

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 156

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 157

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 157

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

1 5 10 15

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

<210> 158

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 158

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

1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 159

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 159

His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 160

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 160

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 161

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 162

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 163

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 163

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 164

<400> 164

000

<210> 165

<400> 165

000

<210> 166

<400> 166

000

<210> 167

<400> 167

000

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 168

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 169

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 170

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 170

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 171

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 171

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 172

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 172

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

20

<210> 173

<400> 173

000

<210> 174

<400> 174

000

<210> 175

<211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Framework region
 <400> 175
 Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 176

<400>

> 176

000

<210> 177

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 177

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 178

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 178

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 179

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 179

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 180

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 180

Ala 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

20

<210> 181

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 181

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 182

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 182

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

1 5 10 15

<210> 183

<400> 183

000

<210> 184

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 184

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

1 5 10 15

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 185

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

1 5 10 15

<210> 186

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 186

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

1 5 10 15

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 187

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 188

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 188

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

1 5 10 15

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 191

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

1 5 10 15

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 194

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 195

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 196

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 196

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 197

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 197

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 198

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 198

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<400> 201

000

<210> 202

<400> 202

000

<210> 203

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 203

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 205

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 206

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 206

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 207

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 208

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 208

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 209

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 209

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 210

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Framework region

<400> 210

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 211

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 211

Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr

1 5
 <210> 212
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR
 <400> 212
 Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5
 <210> 213
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR
 <400> 213
 Ser Val Gly Pro Met Asp Val

1 5
 <210> 214
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR
 <400> 214
 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser

1 5
 <210> 215
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR
 <400> 215
 Ser Val Gly Pro Phe Asp Pro

1 5
 <210> 216

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR
 <400> 216
 Ser Val Gly Pro Phe Gln His
 1 5
 <210> 217

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR
 <400> 217
 Ser Val Gly Pro Phe Asp Val
 1 5
 <210> 218

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR
 <400> 218
 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 219

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> CDR
 <400> 219
 Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu
 1 5
 <210> 220

<211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CDR

<400> 220

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 221

<211> 1530

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 221

aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gagaggtgca gctggtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggagag	120
tctctgaaga tttcctgtaa gggctccggt tactcattca ctggctacaa tatgaactgg	180
gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctcgag tggatgggca atattgatcc ttattatggt	240
ggtactacct acaaccggaa gttcaagggc caggtcacta tctccgccga caagtcac	300
agcaccgcct acctgcaatg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgcat gtattactgt	360
gcacgctcag tcggcccttt cgactcctgg ggccagggca ccctggtcac tgtctcctct	420
gggggtggag gctctggtgg cgggtggtct ggccggagtg gatccggtgg cggcggatct	480
ggcgggggtg gctctgaaat tgtgttgaca cagtctccag ccaccctgtc ttgtctcca	540
ggcgaagag ccaccctctc ctgccgagca agtgaaaatg ttacagcta cttagcctgg	600
taccaacaga aacctggcca ggctcctagg ctctcatct attttgcaa aaccttagca	660
gaaggaattc cagccaggtt cagtggcagt ggctccggga cagacttcac tctcaccatc	720
agcagcctag agcctgaaga ttttgagtt tattactgtc aacatcatc cgataatccg	780
tggacattcg gccaaggagc caaggtggaa atcaaagggtg atcaggagcc caaatcttct	840
gacaaaactc acacatctcc accgtgccc gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc	900
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	960
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	1020
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac	1080
cggtgtgtca gcgtctcac cgctctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1140
tgcaaggtct ccaacaaagc cctccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1200

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1260
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggctttctatc caagcgacat cgcctgggag 1320
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1380
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1440
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1500

ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga 1530

<210> 222

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> CD37 specific binding protein

<400> 222

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr

65 70 75 80

Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile

85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala

100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

420 425 430
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

435 440 445
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

450 455 460
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

465 470 475 480
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

485 490 495
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

500

<210> 223

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 223

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Ile Ala Arg Gly Val

20

<210> 224

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 224

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 225

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 225

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser

1 5 10 15

<210> 226

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 226

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser

1 5 10 15

<210> 227

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 227

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser

1 5 10 15

<210> 228

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 228

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly

1 5 10 15

<210> 229

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 229

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

20 25

<210> 230

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 230

Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 231

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 231

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

1 5 10 15

<210> 232

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 232

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

1 5 10 15

Pro

<210> 233

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 233

Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro

<210> 234

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 234

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

1 5 10 15

Cys Pro

<210> 235

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge sequence

<400> 235

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

1 5 10 15

Cys Pro

<210> 236

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable light chain region

<400> 236

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 237

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable light chain region

<400> 237

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 238

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable light chain region

<400> 238

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr 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 Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 His His Ser Asp Asn Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 239

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable light chain region

<400> 239

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 240

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable light chain region

<400> 240

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 241

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable heavy chain region

<400> 241

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

1 5 10 15

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

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

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

115

<210> 242

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable heavy chain region

<400> 242

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

50 55 60
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 243

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable heavy chain region

<400> 243

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

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

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

50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 244

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable heavy chain region

<400> 244

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 245

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable heavy chain region

<400> 245

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

115

<210> 246

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human IgG1 CH2 and CH3 regions

<400> 246

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

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

115

120

125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 247
<211> 473
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CD37 specific binding protein
<400> 247

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 248

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 248

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 Thr Ser Glu Asn Val Tyr 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 Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

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

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

 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
370 375 380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470
<210> 249
<211> 473
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CD37 specific binding protein
<400> 249
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr 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 Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125

 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190

 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255

 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 250

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 250

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

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr 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 Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 His His Ser Asp Asn Pro Trp

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val

 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly

 210 215 220
 Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
290 295 300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
370 375 380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 251

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 251

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
245 250 255

His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
260 265 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
275 280 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
290 295 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305 310 315 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
325 330 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
340 345 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
355 360 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
370 375 380

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
385 390 395 400

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
405 410 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
420 425 430

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
435 440 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
450 455 460

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

465 470 475 480

<210> 252

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400>

> 252

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Ala Val Gln Leu Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro

165 170 175

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

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 253
<211> 483
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CD37 specific binding protein
<400> 253

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

 405 410 415
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

 420 425 430
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

 435 440 445
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 450 455 460
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

465 470 475 480
Pro Gly Lys

<210> 254

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 254

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr 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 Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 His His Ser Asp Asn Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val

115 120 125

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

130 135 140

Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro

165 170 175

Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr

180 185 190

Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser

195 200 205

Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly

210 215 220

Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Asp

225 230 235 240

Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

340 345 350
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

355 360 365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

370 375 380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

385 390 395 400
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

405 410 415
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

420 425 430
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

435 440 445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

450 455 460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge region

<400> 255

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

1 5 10 15

<210> 256

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge region

<400> 256

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

1 5 10 15

<210> 257

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge region

<400> 257

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

1 5 10 15

<210> 258

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge region

<400> 258

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

1 5 10 15

<210> 259

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge region

<400> 259

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro

1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge region

<400> 260

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro

1 5 10 15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Hinge region

<400> 261

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro

1 5 10 15

<210> 262

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 262

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110
 Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
 130 135 140
 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
 145 150 155 160
 Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Asn
 165 170 175
 Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
 180 185 190
 Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 195 200 205
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 210 215 220
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
 260 265 270
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 275 280 285
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 290 295 300
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 305 310 315 320
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

420 425 430

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

435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

465 470 475 480

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

485 490

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 264

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Cys Pro Pro Cys

1

<210> 265

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Gly Thr Cys Tyr

1

<210> 266

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 266

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr 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 Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 His His Ser Asp Asn Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val

115 120 125

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

130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val

 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro

 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr

 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser

 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly

 210 215 220
 Pro Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro

 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

 370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 267

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 267

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr 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 Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100	105	110	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val			
115	120	125	
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser			
130	135	140	
Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val			
145	150	155	160
Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro			
165	170	175	
Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr			
180	185	190	
Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser			
195	200	205	
Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly			
210	215	220	
Pro Met Glu His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp			
225	230	235	240
Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro			
245	250	255	
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
260	265	270	
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
275	280	285	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
290	295	300	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
305	310	315	320
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
325	330	335	
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
340	345	350	

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

355 360 365

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

370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 268

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD37 specific binding protein

<400> 268

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr 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 Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu 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 His His Ser Asp Asn Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val

115 120 125

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

130 135 140

Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro

165 170 175

Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr

180 185 190

Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser

195 200 205

Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly

210 215 220

Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Asp

225 230 235 240

Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 269
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CD37 specific binding protein
 <400> 269
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr 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	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	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	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp
85				90				95							
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
100				105				110							
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val
115				120				125							
Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser
130				135				140							
Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val
145				150				155				160			
Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro
165				170				175							
Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	Gly	Gln	Val	Thr
180				185				190							
Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser
195				200				205							
Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Val	Gly
210				215				220							
Pro	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Asp
225				230				235				240			
Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro
245				250				255							
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
260				265				270							

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470