



등록특허 10-2763158



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월04일
(11) 등록번호 10-2763158
(24) 등록일자 2025년01월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2875 (2013.01)
A61P 1/04 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7034024
- (22) 출원일자(국제) 2019년04월24일
심사청구일자 2022년04월22일
- (85) 번역문제출일자 2020년11월25일
- (65) 공개번호 10-2021-0005169
- (43) 공개일자 2021년01월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/028987
- (87) 국제공개번호 WO 2019/209995
국제공개일자 2019년10월31일
- (30) 우선권주장
62/662,605 2018년04월25일 미국(US)
62/756,494 2018년11월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2009064854 A2*

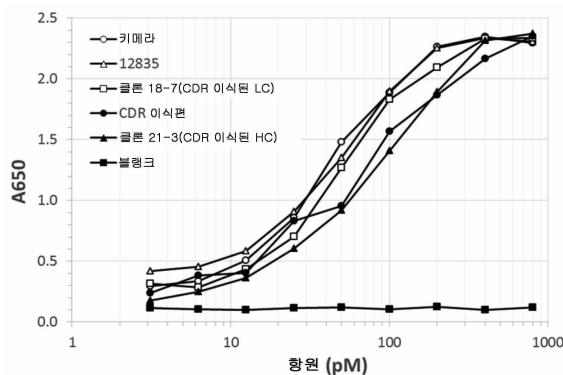
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 홍성재

(54) 발명의 명칭 **최적화된 항TL1A 항체****(57) 요약**

본원에서는 염증성 장 질환(IBD), 예컨대, 크론병(CD) 및 궤양성 대장염(UC) 치료를 위한 인간화된 항TL1A 항체 및 약학적 조성물을 기술한다.

대 표 도 - 도5

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/524 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/71 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

왓킨스 제이 몬티

미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 캐롤 파크 드라

이브 9410

맥널리 패트리사

미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 캐롤 파크 드라

이브 9410

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2), 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서,

(a) HCDR1이 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

(b) HCDR2가 서열번호: 554 내지 564 또는 574 내지 577 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

(c) HCDR3가 서열번호: 565 내지 568 또는 579 내지 581 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는

중쇄 가변 영역; 및

(ii) 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2), 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서,

(a) LCDR1이 서열번호: 569 또는 570 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

(b) LCDR2가 서열번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

(c) LCDR3가 서열번호: 572로 기재된 아미노산 서열을 포함하는

경쇄 가변 영역을 포함하는, 종양 괴사 인자 유사 단백질 1A(TL1A)에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, HCDR2가 서열번호: 554로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, HCDR2가 서열번호: 555로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 4

제2항에 있어서, HCDR3가 서열번호: 565로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항에 있어서, HCDR3가 서열번호: 566으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 6

제4항에 있어서, LCDR1이 서열번호: 569로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 (i) 키메라 항체 또는 키메라 항원 결합 단편이거나, 또는 (ii) 인간화된 항체 또는 인간화된 항원 결합 단편인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 8

제7항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 인간화된 항체 또는 인간화된 항원 결합 단편인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 IgG 항체인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 Fab, F(ab)₂, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이, TL1A 유도성의, T 림프구로부터의 인터페론 감마 분비를 억제하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는, 염증성 장 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 크론병을 치료하는 데 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 대장염을 치료하는 데 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산.

청구항 17

제16항의 핵산을 포함하는 세포.

청구항 18

제17항에 있어서, 세포가 진핵 세포인 세포.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2018년 4월 25일 출원된 미국 가출원 제62/662,605호; 및 2018년 11월 6일 출원된 미국 가출원 제62/756,494호의 이익을 주장하고, 상기 가출원들은 본원에서 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003]

염증성 장 질환(IBD: inflammatory bowel disease)이란, 위장관에서 염증성 병태를 유발하는 장 장애의 집합체를 지칭한다. IBD의 기본 유형은 궤양성 대장염(UC) 및 크론병(CD: Crohn's disease)이다. 이들 질환은 널리 퍼져있으며, 전세계적으로 UC 진단을 받은 사람은 약 186만 명에 달하고, 전세계적으로 CD 진단을 받은 사람은 약 130만 명에 달한다.

[0004]

이들 형태들은 각각 CD 및 UC 환자의 하위집단에 존재하는 중증 형태의 IBD의 특징이 되는 다양한 준임상적(subclinical) 표현형을 갖는다. 상기의 한 병태는 폐쇄성 크론병으로서, 이는 장벽내 흉터 조직(섬유협착증(fibrostenosis)) 또는 부종을 일으킬 수 있는 장기간의 염증으로부터 발생할 수 있다. 상기 두 결과 모두 협착, 또는 폐쇄를 유발할 수 있고, 섬유성 또는 염증성 협착증으로서 알려져 있다. 중증 협착증은 장 폐색을 일으킴으로써 복통, 팽만감, 오심 및 배변 불능을 유발할 수 있다. 또 다른 예로서, 장 폐쇄 또는 내부 관통성 누공, 또는 그 둘 모두를 특징으로 하는 관통성 질환표현형은 흔히 예컨대, 복강내 폐혈증을 비롯한, IBD와 연관된 합병증을 유발한다.

[0005]

불행하게도, IBD 환자가 이용가능한 요법은 그 수가 한정되어 있으며, 새로운 치료제 개발은 임상 시험에서 차선의 결과로 인해 곤란을 겪고 있다. 예컨대, 스테로이드 및 종양 괴사 인자(TNF: tumor necrosis factor) 억제제와 같은, 현행 항염증성 요법이 IBD 치료를 위한 제1선의 치료법으로서 사용되고 있다. 불행하게도, 상당수의

환자들은 현행 항염증성 요법, 특히, TNF-알파 억제제에 대해 반응을 보이지 않거나, 또는 반응 상실을 경험하고 있다. 환자가 효과가 없는 항염증성 요법으로 치료받고 있는 동안, 질환은 악화된다. 협착성형술(장 성형술) 또는 절제(장 제거) 형태의 수술이 제1선의 요법에 반응하지 않는 환자를 위한 유일한 치료 옵션이다. IBD에 대한 수술 치료는 침습적이고, 예상컨대, 수술을 받은 환자 중 ⅓은 예컨대, 문합부 누출, 감염, 및 출혈과 같은 수술 후 위험을 유발한다.

[0006] IBD의 발병기전은 유전적으로 감수성인 숙주에서의 특정 환경적 인자에 의해 유발될 수 있는 비제어된 면역 반응을 포함하는 것으로 간주된다. 치료에 대한 가변 반응 및 그와 연관된 부작용과 조합된, 이질적인 질환발병기전 및 임상 경과가 상기 질환치료에 대한 표적화된 치료 접근법이 최상의 치료 접근법임을 제안한다. 그러나, IBD 환자, 특히, 현행 IBD 요법(예컨대, 항TNFa 억제제)에 대해 비반응성이 있는 환자가 이용가능한 표적화된 요법은 거의 없다. 따라서, IBD 발병기전에 관여하는 효소를 특이적으로 표적화하는 IBD를 치료하는 신규한 치료제가 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) 미국등록특허 제7,700,739호

(특허문헌 0002) 미국특허출원 공개공보 제2015/0299720호

(특허문헌 0003) 국제출원 공개공보 제2006/017173호

발명의 내용

[0007] 본 개시내용은 본원에 개시된 준임상적 표현형을 특징으로 하는 중간 내지 중증 형태의 IBD(불응성 질환, 협착성 질환, 관통성 질환)를 포함하는, IBD 치료에 유용한 항체를 제공한다. 본원에 기술된 항체는 다른 종양 폐사 인자 리간드 1A(TL1A: tumor necrosis factor ligand 1A) 결합 항체와 비교하여 우수한 치료적 측면을 갖는다. 무엇보다도, 본원에 기술된 항체는 높은 결합 친화성은 그대로 유지하면서, 인간 생식계열 프레임워크에 대해 높은 서열 상동성을 갖고, 박테리아 및 포유동물 배양물에서 높은 수준으로 발현되고, 예컨대, 탈아미드화 부위와 같이, 분해 증가 및 치료 효과 감소를 일으키는 서열 경향은 더 적게 갖고 있다.

[0008] TL1A 및 TL1A를 코딩하는 핵산(종양 폐사 인자 리간드 슈퍼페밀리 구성원 15(*TNFSF15*: Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 15)은 엔트레즈 진(Entrez Gene): 9966; 유니프로트KB(UniProtKB): 095150으로 제공된다. TL1A는 TCR 자극의 존재하에서 CD8 (+) 세포독성 T 세포 뿐만 아니라, Th1, Th2, 및 Th17 세포의 증식 및 이펙터 기능을 자극하는 염증유발성 분자이다. TL1A는 선천 및 적응 면역 반응을 중개하고, Th1, Th2, 및 Th17 이펙터 세포 기능을 증강시킴으로써 적응 면역을 조정함으로써 IBD의 발병기전, 및 염증이 생긴 조직의 T 세포 죽적 및 면역병리에 관여하는 것으로 간주된다.

[0009] *TNFSF15* 유전자로 확인된 다형성을 함유하는 특정 유전자형은 IBD(예컨대, UC 또는 CD)의 발생 위험과 연관이 있으며, 따라서, 그를 예측할 수 있거나, 또는 IBD의 준임상적 표현형이다. TL1A mRNA 발현인 발현은 상기 위험 유전자형을 보유하는 IBD 진단을 받은 환자에서 높게 나타난다. 그러므로, TL1A 발현 및/또는 활성을 억제하는 것이 IBD(예컨대, UC 및 CD)를 비롯한, 다양한 T 세포 의존성 자가면역 질환에서 유망한 치료 전략법이 된다.

[0010] 한 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 554 내지 564 또는 574 내지 577 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 565 내지 568 또는 578 내지 581 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569 또는 570 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 571 내지 573 또는 582 내지 585 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3을 포

함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1; (b) 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2; (c) 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3; (d) 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4; (e) 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1; (f) 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2; (g) 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3; 및 (h) 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 ELISA에 의해 측정할 때, L8 클론과 비교하여 더 강력한 친화도로 또는 2x 강력한 친화도로 인간 TL1A에 결합하고, 여기서, L8 클론은 서열번호: 491로 기재된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 및 서열번호: 490으로 기재된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 또는 인간화된 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fab, F(ab)₂, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542 또는 543으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 544로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은, TL1A 유도성의, T 림프구로부터의 인터페론 감마 분비를 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 성분이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료에서 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 핵산에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 세포는 핵산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 진핵 세포이다. 특정 실시양태에서, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO: Chinese Hamster Ovary) 세포이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 개체는 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 진단을 받거나, 또는 이것을 앓고 있는 것으로 의심되는 것인, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염을 앓는 개체를 치료하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편을 배양 배지 내로 분비시키는 데 충분한 조건하에서 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 세포를 배양 배지 중에서 인큐베이션하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 배양 배지에 대해 적어도 1회의 정제 단계를 수행하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다.

[0011] 또 다른 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 559로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 567로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 573 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도

90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1; (b) 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2; (c) 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3; (d) 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4; (e) 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1; (f) 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2; (g) 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3; 및 (h) 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 503과 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호: 502와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 ELISA에 의해 측정할 때, L8 클론과 비교하여 더 강력한 친화도로 또는 2x 강력한 친화도로 인간 TL1A에 결합하고, 여기서, L8 클론은 서열번호: 491로 기재된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 및 서열번호: 490으로 기재된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 또는 인간화된 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fab, F(ab)₂, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542 또는 543으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 544로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은, TL1A 유도성의, T 림프구로부터의 인터페론 감마 분비를 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 성분이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료에서 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 핵산에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 세포는 핵산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 진핵 세포이다. 특정 실시양태에서, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 개체는 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 진단을 받거나, 또는 이것을 앓고 있는 것으로 의심되는 것인, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염을 앓는 개체를 치료하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편을 배양 배지 내로 분비시키는 데 충분한 조건하에서 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 세포를 배양 배지 중에서 인큐베이션하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 배양 배지에 대해 적어도 1회의 정제 단계를 수행하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는, 염증성 장

질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 563으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 568로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열 번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 572 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1; (b) 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2; (c) 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3; (d) 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4; (e) 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1; (f) 서열 번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2; (g) 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3; 및 (h) 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 511과 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호: 510과 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 ELISA에 의해 측정할 때, L8 클론과 비교하여 더 강력한 친화도로 또는 2x 강력한 친화도로 인간 TL1A에 결합하고, 여기서, L8 클론은 서열번호: 491로 기재된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 및 서열번호: 490으로 기재된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 또는 인간화된 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fab, F(ab)₂, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542 또는 543으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 544로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은, TL1A 유도성의, T 림프구로부터의 인터페론 감마 분비를 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 성분이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료에서 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 핵산에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 세포는 핵산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 진핵 세포이다. 특정 실시양태에서, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 개체는 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 진단을 받거나, 또는 이것을 앓고 있는 것으로 의심되는 것인, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염을 앓는 개체를 치료하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 것이다. 특정 실

시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 방법을 기술한다. 특정 실시 양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편을 배양 배지 내로 분비시키는 데 충분한 조건하에서 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 세포를 배양 배지 중에서 인큐베이션하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 배양 배지에 대해 적어도 1회의 정제 단계를 수행하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다.

[0013]

또 다른 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 555로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 566으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열 번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 572 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시 양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1; (b) 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2; (c) 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3; (d) 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4; (e) 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1; (f) 서열 번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2; (g) 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3; 및 (h) 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실 시양태에서, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 493과 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호: 492 와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 ELISA에 의해 측정할 때, L8 클론과 비교하여 더 강력한 친화도로 또는 2x 강력한 친화도로 인간 TL1A에 결합하고, 여기서, L8 클론은 서열번호: 491로 기재된 중쇄 가변 영역 아미노 산 서열, 및 서열번호: 490으로 기재된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 또는 인간화된 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fab, F(ab)₂, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 가변 단편 (scFv), 또는 나노바디를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542 또는 543으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단 편은 서열번호: 542로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 544로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실 시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은, TL1A 유도성의, T 림프구로부터의 인터페론 감마 분비를 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 성분이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 염증성 장 질환,

크론병, 또는 대장염 치료에서 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 핵산에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 세포는 핵산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 진핵 세포이다. 특정 실시양태에서, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 개체는 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 진단을 받거나, 또는 이것을 앓고 있는 것으로 의심되는 것인, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염을 앓는 개체를 치료하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편을 배양 배지 내로 분비시키는 데 충분한 조건하에서 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 세포를 배양 배지 중에서 인큐베이션하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 배양 배지에 대해 적어도 1회의 정체 단계를 수행하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다.

[0014]

또 다른 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 558로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 566으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 572 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1; (b) 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2; (c) 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3; (d) 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4; (e) 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1; (f) 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2; (g) 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3; 및 (h) 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 501과 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호: 500과 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 ELISA에 의해 측정할 때, L8 클론과 비교하여 더 강력한 친화도로 또는 2x 강력한 친화도로 인간 TL1A에 결합하고, 여기서, L8 클론은 서열번호: 491로 기재된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 및 서열번호: 490으로 기재된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 또는 인간화된 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fab, F(ab)₂, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542 또는 543으

로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 544로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은, TL1A 유도성의, T 림프구로부터의 인터페론 감마 분비를 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 성분이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료에서 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 핵산에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 세포는 핵산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 진핵 세포이다. 특정 실시양태에서, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 개체는 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 진단을 받거나, 또는 이것을 앓고 있는 것으로 의심되는 것인, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염을 앓는 개체를 치료하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편을 배양 배지 내로 분비시키는 데 충분한 조건하에서 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 세포를 배양 배지 중에서 인큐베이션하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 배양 배지에 대해 적어도 1회의 정제 단계를 수행하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다.

[0015]

또 다른 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 564로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 568로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 572 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1; (b) 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2; (c) 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3; (d) 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4; (e) 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1; (f) 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2; (g) 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3; 및 (h) 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 98% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함한다. 특정 실시양태에서, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 515와과 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호: 514

와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 ELISA에 의해 측정할 때, L8 클론과 비교하여 더 강력한 친화도로 또는 2x 강력한 친화도로 인간 TL1A에 결합하고, 여기서, L8 클론은 서열번호: 491로 기재된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 및 서열번호: 490으로 기재된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 또는 인간화된 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fab, F(ab)₂, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542 또는 543으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 544로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은, TL1A 유도성의, T 림프구로부터의 인터페론 감마 분비를 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 성분이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료에서 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 핵산에 의해 코딩된다. 특정 실시양태에서, 세포는 핵산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 진핵 세포이다. 특정 실시양태에서, 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 개체는 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 진단을 받거나, 또는 이것을 알고 있는 것으로 의심되는 것인, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염을 앓는 개체를 치료하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물은 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 T 림프구에 의한 인터페론 감마 분비를 방해 또는 감소시키는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편을 배양 배지 내로 분비시키는 데 충분한 조건하에서 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 세포를 배양 배지 중에서 인큐베이션하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 배양 배지에 대해 적어도 1회의 정제 단계를 수행하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염 치료제를 제조하는 방법을 기술한다.

[0016]

또 다른 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 또는 541 중 어느 하나로부터의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호: 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538, 또는 540 중 어느 하나로부터의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편으로서; 여기서, CDR은 카바트(Kabat), 코티아(Chothia), 또는 IMGT 방법 또는 이들의 조합에 의해 정의되는 것인, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 특정 실시양태에서, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 또는 541 중 어느 하나와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호: 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538, 또는 540 중 어느 하나와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 ELISA에 의해 측정할 때, L8 클론과 비교하여 더 강력한 친화도로 또는 2x 강력한 친화도로 인간 TL1A에 결합하고, 여기서, L8 클론은 서열번호: 491로 기재된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 및 서열번호: 490으로 기재된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 또는 인간화된 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fab, F(ab)₂, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542 또는 543으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 542로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 544로

기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 성분이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본원에서 질환 또는 병태와 연관된 위험 변이체를 갖는 개체에게 유효량의, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 질환 또는 병태는 염증성 장 질환(IBD), 크론병 (CD), 또는 대장염 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 질환 또는 병태와 연관된 위험 변이체를 갖는 개체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 기술한다. 특정 실시양태에서, 개체는 복수의 위험 변이체를 갖는다. 특정 실시양태에서, 복수의 위험 변이체는 적어도 3, 4, 5, 또는 10개의 위험 변이체이다. 특정 실시양태에서, 복수의 위험 변이체의 위험 변이체는 질환 또는 병태의 준임상적 표현형과 연관이 있다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 병태는 중증 형태의, IBD, CD, 또는 대장염 중 적어도 하나이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 예시적인 실시양태는 참조된 도면에 도시되어 있다. 본원에 개시된 실시양태 및 도면은 한정적이라기보다는 예시적인 것으로 간주되어야 한다.

도 1은 키메라 5C3D11 Fab 발현 및 항원 결합의 정성 평가로서 수행된 필터 리프트 검정법의 결과를 도시한 것이다. 필터의 섹션 A는 중쇄 5C3D11의 발현을 보여주는 것이고, 필터의 섹션 B는 경쇄 5C3D11의 발현을 보여주는 것이고, 필터의 섹션 C는 인간 TL1A 항원에 결합하는 5C3D11 Fab의 결합을 보여주는 것이다.

도 2는 효소 결합 면역흡착 검정법(ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay)에 의한 인간 TL1A에의 키메라 5C3D11 및 인간화된 클론 12835 항체의 결합을 도시한 것이다.

도 3은 인간 TL1A에 대한 키메라 5C3D11의 높은 감수성 및 높은 결합 강도를 입증하는 포획 필터 리프트 검정법의 결과를 도시한 것이다.

도 4a는 인간 TL1A에의, CDR 이식된 항체 클론 18-7, 21-3 및 인간화된 클론 12835의 결합을 보여주는 ELISA의 결과를 도시한 것이다.

도 4b는 인간 TL1A에의 인간화된 클론 12835의 결합과 비교하여 인간 TL1A에의 CDR 이식된 항체 L8의 결합을 보여주는 ELISA의 결과를 도시한 것이다.

도 5는 가용성 인간 TL1A 항원에의, 고정화된 Fab들(키메라 5C3D11, 인간화된 클론 12835, 클론 18-7, 클론 21-3, 및 CDR 이식편 클론 L8)의 강력한 결합을 입증하는 ELISA의 결과를 도시한 것이다.

도 6a는 CDR 이식편(클론 L8)과 비교하여, 인간 TL1A에의, 중쇄 CDR3 돌연변이 H3-7(V102M) - 서열번호: 44, 38, H3-7(V102K) - 서열번호: 43, 38, 및 H3-7(V102Q) - 서열번호: 45, 38을 갖는 항TL1A 항체 및 인간화된 클론 12835의 친화성 증가를 입증하는 ELISA의 결과를 도시한 것이다.

도 6b는 CDR 이식편 클론 L8과 비교하여, 인간 TL1A에의, 중쇄 CDR3 돌연변이 H3-7(V102W) - 서열번호: 46, 38을 갖는 항TL1A 항체 및 인간화된 클론 12835의 친화성 증가를 입증하는 ELISA의 결과를 도시한 것이다.

도 7a는 CDR 이식편 클론 L8과 비교하여, 인간 TL1A에의, 경쇄 CDR3 돌연변이 L3-4(S92D) - 서열번호: 47, 40, L3-4(S92E) - 서열번호: 48, 40, L3-4(S92H) - 서열번호: 49, 40, L3-4(S92N) - 서열번호: 50, 40을 갖는 항TL1A 항체 및 인간화된 클론 12835의 친화성 증가를 입증하는 ELISA의 결과를 도시한 것이다.

도 7b는 CDR 이식편 클론 L8과 비교하여, 인간 TL1A에의, 경쇄 CDR3 돌연변이 L3-4(S92Q) - 서열번호: 51, 40을 갖는 항TL1A 항체 및 인간화된 클론 12835의 친화성 증가를 입증하는 ELISA의 결과를 도시한 것이다.

도 8a, 8b 및 8c는 고정화된 인간 TL1A에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-46*02 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합을 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 9a 및 9b는 고정화된 인간 TL1A에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-3*01 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합을 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 10a 및 10b는 가용성, 바이오티닐화된 인간 TL1A에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-46*02 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 고정화된 Fab의 결합을 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 11a 및 11b는 가용성, 바이오티닐화된 인간 TL1A에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-46*02 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 고정화된 Fab의 결합을 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 12a 및 12b는 가용성, 바이오티닐화된 인간 TL1A에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-46*02 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 고정화된 Fab의 결합을 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 13a 및 13b는 가용성, 바이오티닐화된 인간 TL1A에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-3*01 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 고정화된 Fab의 결합을 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 14a 및 14b는 막 결합된 인간 TL1A에의, 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합을 입증하는 것이다.

도 15a 및 15b는 TRAIL에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-46*02 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합 부재를 도시한 것이다.

도 16a 및 16b는 LIGHT에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-46*02 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합 부재를 도시한 것이다.

도 17a 및 17b는 Fas에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-46*02 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합 부재를 도시한 것이다.

도 18은 TRAIL에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-3*01 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합 부재를 도시한 것이다.

도 19는 LIGHT에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-3*01 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합 부재를 도시한 것이다.

도 20은 Fas에의, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-3*01 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 Fab의 결합 부재를 도시한 것이다.

도 21a 및 21b는 고정화된 인간 TL1A에의, IgG1 중쇄(변형) 및 카파 경쇄 불변 영역(21A), 또는 IgG2 중쇄 및 카파 경쇄 불변 영역(21B)을 갖는 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 결합을 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 22a 및 22b는 IgG1 중쇄(변형) 및 카파 경쇄 불변 영역(22A), 또는 IgG2 중쇄 및 카파 경쇄 불변 영역(22B)을 갖는 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 고정화된 중쇄 및 경쇄 가변 영역에의 가용성, 바이오티닐화된 인간 TL1A의 결합을 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 23은 막 결합된 형태의 인간 TL1A에의, IgG1 중쇄(변형) 및 카파 경쇄 불변 영역, 또는 IgG2 중쇄 및 카파 경쇄 불변 영역을 갖는 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 결합 유지를 입증하는 것이다.

도 24a, 24b 및 24c는 TNFSF 패밀리 구성원들 Fas(**24a**), TRAIL(**24b**), 또는 LIGHT(**24c**)에의, IgG1 중쇄(변형) 및 카파 경쇄 불변 영역, 또는 IgG2 중쇄 및 카파 경쇄 불변 영역을 갖는 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 결합 부재를 입증하는 ELISA를 도시한 것이다.

도 25는 IgG1 중쇄(변형) 및 카파 경쇄 불변 영역을 갖고, 인간 중쇄 생식계열 IGH1-46*02 및 인간 경쇄 생식계열 IGKV3-20*01 상에 이식된 5C3D11 CDR 변이체를 포함하는 인간화된 Ig 구성체에 의한, 전혈 중 시노몰구스 TL1A 유도 IFN-γ 생산 억제를 입증하는 것이다.

도 26a, 26b 및 26c는 본원에 기술된 항체에 의한, 인간 전혈로부터의 TL1A 유도 IFN-γ 생산 억제를 도시한 것이다. 3명의 상이한 공여자(**26a**), (**26b**), 및 (**26c**)로부터의 결과가 제시되어 있고, 항체 농도(나노몰)는 x축 상에 제시되어 있다.

도 27a, 27b 및 27c는 본원에 기술된 항체에 의한, 시노몰구스 원숭이 전혈로부터의 TL1A 유도 IFN-γ 생산 억제를 도시한 것이다. 3마리의 상이한 공여자(**27a**), (**27b**), 및 (**27c**)로부터의 결과가 제시되어 있고, 항체 농도(나노몰)는 x축 상에 제시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 종양 과사 인자 유사 단백질 1A(TL1A)는 중증 형태의 대장염 및 크론병(CD)을 비롯한, 중증 염증성 장 질환(IBD)의 발생 및 중증도와 연관이 있다. 추가로, 임상전 및 인간 유전적 연관 데이터는 TL1A가 크론병에서 잠재적인 치료 표적임을 제안한다. 본 개시내용은 TL1A에 대한 최적화된 항체를 기술하고, IBD 치료를 위한 신규한 치료제를 제공한다.
- [0020] 한 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 554 내지 564 또는 574 내지 577 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 565 내지 568 또는 578 내지 581 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569 또는 570 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 571 내지 573 또는 582 내지 585 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 기술한다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 또는 541 중 어느 하나와 적어도 약 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호: 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538, 또는 540 중 어느 하나와 적어도 약 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 기술한다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 항체는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내의 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통하여 표적, 예컨대, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 또는 상기의 조합들을 인식하고, 그에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항체가 원하는 생물학적 활성을 보이는 한, 항체는 온전한 다중클론 항체, 온전한 단일클론 항체, 항체 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편), 단일 쇄 Fv(scFv: single chain Fv) 돌연변이체, CDR 이식된 항체, 다중특이적 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정 부위를 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 각각, 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뷔로 지칭되는, 그의 중쇄 불변 도메인의 아이덴티티에 기초하여, 5개의 주요 부류 면역글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 또는 그의 서브부류(이소타입)(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 중 임의의 것일 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린은 상이하고, 널리 공지된 서브유닛 구조 및 3차원 입체형태를 갖는다. 항체는 네이키드 항체이거나, 또는 다른 분자, 예컨대, 독소, 방사성동위원소 등에 접합된 것일 수 있다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 본원에 제공된 항체의 Fc 영역 내로 도입되어 Fc 영역 변이체를 생성할 수 있다. 본원의 Fc 영역은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역이다. Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에 아미노산 변형(예컨대, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예컨대, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 감소된 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 또는 감소된 보체 고정 능력을 갖는다. 이는, 표적 기능 억제가 요구되지만, 하류 면역 반응의 활성화는 원치않는 부작용을 일으킬 수 있는 것인 상황하에서 바람직하다. 일부 Fc 영역에는 자연적으로 이펙터 기능이 없고(예컨대, IgG2, 서열번호: 543), 일부 Fc 영역은 이펙터 기능을 감소시키는 돌연변이(예컨대, 변형된 IgG1, 서열번호: 542)를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 감소된 이펙터 기능을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 서열번호: 543에 기재된 IgG2 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 서열번호: 542에 기재된 변형된 IgG1 불변 영역을 포함한다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 이펙터 기능 모두가 아닌 일부를 갖는 변이체이며, 이를 통해 항체는, 항체의 생체내 반감기는 중요하지만, 특정 이펙터 기능(예컨대, 보체 및 ADCC)은 불필요하거나, 또는 유해한 경우의 적용에 바람직한 후보물질이 된다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정법은 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체(FcR: Fc receptor) 결합 검정법은, 항체가 Fc γ R 결합에 결합이 있지만 (이에, 가능하게는 ADCC 활성이 없을 수도 있지만), FcRn 결합 능력은 보유하는 것을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하는 시험관내 검정법의 비제한적인 예는 미국 특허 제5,500,362호 및 제5,821,337호에 기술되어 있다. 대안적으로, 비방사성 검정 방법이 사용될 수 있다(예컨대, ACTI™ 및 CytoTox 96® 비방사성 세포독성 검정법). 상기 검정법에 유용한 이펙터 세포로

는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC: peripheral blood mononuclear cell), 단핵구, 대식세포, 및 자연살해(NK: Natural Killer) 세포를 포함한다.

[0026] 항체는 증가된 반감기 및/또는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에의 개선된 결합을 가질 수 있다(예컨대, US 2005/0014934 참조). 상기 항체는 Fc 영역의 FcRn에의 결합을 개선시키는 하나 이상의 치환을 그 안에 갖는 Fc 영역을 포함할 수 있고, EU 넘버링 체계에 따라 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 하나 이상의 것에 치환을 갖는 것을 포함한다(예컨대, 미국 특허 제7,371,826호 참조). Fc 영역 변이체의 다른 예 또한 고려된다(예컨대, 문헌 [Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)]; 미국 특허 제5,648,260호 및 제5,624,821호; 및 WO94/29351 참조). 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 Fc 영역의 변경 결과로서 증가된 혈청 반감기를 갖는다. 특정 실시양태에서, 변경은 IgG1에의 M252Y/S254T/T256E 돌연변이, 또는 IgG1에의 M428L/N434S 돌연변이를 포함한다.

[0027] 일부 실시양태에서, 항체는 항체의 항원 결정 가변 영역을 갖는 항체의 일부분을 지칭하는 항원 결합 단편을 포함한다. 항체 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 선형 항체, 단일 쇄 항체, 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0028] 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 최소 비인간(예컨대, 뮤린) 서열을 함유하는, 특이적 면역글로불린을 갖는 비인간(예컨대, 뮤린) 항체 형태, 키메라 면역글로불린, 또는 그의 단편을 지칭한다. 비제한적인 예에서, 인간화 항체는 가변 영역에 약 40% 미만의 비인간 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 인간화 항체는 전장의 항체 서열 중 약 20% 미만의 비인간 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 인간화 항체는 상보성 결정 영역(CDR: complementarity determining region)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는, 비인간 종(예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 햄스터)의 CDR로부터의 잔기에 의해 대체된 것인 인간 면역글로불린이다.

[0029] 일부 실시양태에서, 키메라 항체는, 면역글로불린 분자의 서열이 2개의 종으로부터 유래된 것인 항체를 지칭한다. 비제한적인 예로서, 경쇄 및 중쇄, 둘 모두의 가변 영역은 원하는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는, 한 포유동물 종(예컨대, 마우스, 래트, 토끼 등)으로부터 유래된 항체의 가변 영역에 상응하고, 불변 영역은 상기 종에서의 면역 반응을 유도하는 것을 회피하기 위해 또 다른 종(보통 인간)으로부터 유래된 항체 중의 서열과 상동성이다.

[0030] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약"이라는 용어는 언급된 양의 10% 이내라는 것을 의미한다.

[0031] 본원에서 사용되는 바와 같이, "위험 변이체"란, 표현형(예컨대, 염증성 장 질환, 크론병, 대장염, 또는 그의 준임상적 표현형)이 발생될 개체의 위험을 증가시키는 개체의 임의의 유전자 서열, 전형적으로, DNA 서열을 의미한다. 위험 변이체로는 제한 없이, 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP: single nucleotide polymorphism), 임의 길이의 indel, 짧은 탠덤 반복부(STR: short tandem repeat), 및 염색체 전위, 중복, 또는 결실을 포함한다. 상기 위험 변이체는 중증 형태의 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염과 연관된 상기와 같은 변이체를 포함한다. 상기 위험 변이체는 개체가 염증성 장 질환, 크론병, 또는 대장염에 대한 임의의 현행 요법을 이용하는 치료법에 대해 불응성일 수 있음을 나타낼 수 있는 상기와 같은 변이체를 포함한다. 본원에서 고려되는 바와 같이, 위험 변이체는 본원에 기술된 항체 중 임의의 것을 이용하는 치료 결정을 알리는 데 사용될 수 있다.

[0032] "초가변 영역" 또는 "HVR(hypervariable region)"과 동의어인, "상보성 결정 영역," 및 "CDR"이라는 용어는, 항원 특이성 및/또는 결합 친화성을 부여하는, 항체 가변 영역 내의 비인접 아미노산 서열을 지칭하는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 각 중쇄 가변 영역에 3개의 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) 및 각 경쇄 가변 영역에 3개의 CDR(CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3)이 존재한다. "프레임워크 영역" 및 "FR(framework region)"은 중쇄 및 경쇄의 가변 영역의 비CDR 부분을 지칭하는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 각 전장의 중쇄 가변 영역에 4개의 FR(FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및 FR-H4), 및 각 전장의 경쇄 가변 영역에 4개의 FR(FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및 FR-L4)이 존재한다. 주어진 CDR 또는 FR의 정확한 아미노산 서열 경계부는 문헌 [Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD] ("카바트" 넘버링 방식), [Al-Lazikani et al., (1997) *JMB* 273:927-948] ("코티아" 넘버링 방식); [MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)], ["Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," *J. Mol. Biol.* 262, 732-745.] ("컨택트(Contact)" 넘버링 방식); [Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," *Dev Comp Immunol*, 2003 Jan;27(1):55-77] ("IMGT" 넘버링 방식); [Honegger A and Pluckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin

variable domains: an automatic modeling and analysis tool," *J Mol Biol.*, 2001 Jun 8;309(3):657-70] ("Aho" 넘버링 방식); 및 [Whitelegg NR and Rees AR, "WAM: an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB," *Protein Eng.* 2000 Dec;13(12):819-24] ("AbM" 넘버링 방식)에 기술된 것을 비롯한, 널리 공지된 다수의 방식을 사용하여 쉽게 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체의 CDR은 카바트, 코티아, IMGT, Aho, AbM, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 방법에 의해 정의될 수 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 단백질에 특이적으로 결합하는 항체라는 것은 항체가 비관련 단백질을 포함하는 대안적 물질과 반응하거나, 또는 회합하는 것보다 더욱 빈번하게, 더욱 신속하게, 더욱 긴 지속 기간 동안, 더욱 큰 친화도로고, 또는 상기의 일부 조합으로 반응하거나, 또는 회합한다는 것을 시사하는 것이다.

[0034] 일부 실시양태에서, "폴리펩티드," "펩티드," 및 "단백질"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 임의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭한다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 비아미노산이 개재될 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로 또는 고의로; 예를 들어, 이황화 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형에 의해, 예컨대, 또 다른 폴리펩티드와의 융합 및/또는 예컨대, 표지화 성분과의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다. 아미노산의 하나 이상의 유사체(예를 들어, 비천연 아미노산 등) 뿐만 아니라, 당업계에 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드 또한 본 정의 내에 포함된다.

[0035] 일부 실시양태에서, 본원에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같이, "폴리뉴클레오티드," 또는 "핵산"은 임의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 테옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기, 및/또는 그의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 중합체 내로 도입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 메틸화된 뉴클레오티드 및 그의 유사체 또는 비뉴클레오티드 성분을 포함할 수 있다. 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 중합체의 조립 이전 또는 이후에 부여될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 예컨대, 표지화 성분과의 접합에 의해, 중합화 이후에 추가로 변형될 수 있다.

[0036] 참조 폴리펩티드 서열과 관련하여 서열 동일성(%)은, 어떤 보존적 치환도 서열 동일성의 일부로는 간주하지 않으면서, 최대 서열 동일성(%)을 달성하도록 서열을 정렬하고, 필요할 경우, 캡을 도입한 후의, 참조 폴리펩티드 서열 중의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 중 아미노산 잔기의 비율이다. 아미노산 서열 동일성(%) 결정을 위한 정렬은 공지된 다양한 방식으로, 예를 들어, 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어를 이용함으로써 달성될 수 있다. 비교되는 전장의 서열에 걸쳐 최대 정렬을 달성하도록 하는 필요한 알고리즘을 포함하는 서열 정렬에 적절한 파라미터가 결정될 수 있다. 그러나, 본원에서는 그러한 목적을 위해, 아미노산 서열 동일성(%) 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제넨테크, 인크.(Genentech, Inc.)에 의해 만들어진 것이고, 소스 코드는 미국 저작권청(U.S. Copyright Office: 미국 20559 위싱턴 D.C.)에 사용자 문서와 함께 파일링되었고, 이는 미국 저작권 등록 번호(U.S. Copyright Registration No.) TXU510087 하에 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 제넨테크, 인크.(미국 캘리포니아주 샤우쓰 샌프란시스코)로부터 공개적으로 이용 가능하거나, 또는 소스 코드로부터 컴파일링할 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함하는, UNIX 운영 체제에서의 사용을 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고, 변하지 않는다.

[0037] 아미노산 서열 비교를 위해 ALIGN-2가 사용되는 상황하에서, 주어진 아미노산 서열 B에 대해, 그와, 또는 그와의 대비로 주어진 아미노산 서열 A의 아미노산 서열 동일성%(이는 대안적으로 주어진 아미노산 서열 B에 대해, 그와, 또는 그와의 대비로 특정 아미노산 서열 동일성%)을 갖거나, 또는 그를 포함하는 주어진 아미노산 서열 A라는 어구로 표현될 수 있다)은 하기와 같이 계산된다: $100 \times \frac{\text{분율 X/Y}}{\text{Y}}$ (여기서, X는 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한, A 및 B의 상기 프로그램 정렬에서 동일한 매치로 점수화된 아미노산 잔기의 개수이고, 여기서, Y는 B 중 아미노산 잔기의 총 개수이다). 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, B 대비 A의 아미노산 서열 동일성%은 A 대비 B의 아미노산 서열 동일성%과 동일하지 않다는 것을 이해할 것이다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 아미노산 서열 동일성% 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 앞 문단에서 기술된 바와 같이 수득된다.

[0038] 일부 실시양태에서, "개체" 또는 "괴험체"라는 용어는 상호교환적으로 사용되고, 특정 치료의 수용자가 되는, 인간, 비인간 영장류, 설치류, 및 가축 및 게임 동물을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 임의의 동물을 지칭한다. 영장류는 침팬지, 시노몰구스 원숭이, 거미 원숭이, 및 마카크, 예수스(Rhesus)를 포함한다.

설치류는 마우스, 래트, 우드척, 흰담비, 토끼, 및 햄스터를 포함한다. 가축 및 게임 동물로는 소, 말, 돼지, 사슴, 들소, 물소, 고양이 종, 예컨대, 집 고양이, 개 종, 예컨대, 개, 여우, 늑대, 조류 종, 예컨대, 닭, 예뮤, 타조, 및 어류, 예컨대, 송어, 메기 및 연어를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 피험체는 치료를 필요로 하는 병태에 대해 이전에 진단을 받은 바 있거나, 또는 그러한 병태로 고생하거나, 또는 앓고 있는 것으로 확인된 피험체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 피험체는 인간이다. 다양한 다른 실시양태에서, 병태에 대해 이전에 진단을 받은 바 있거나, 또는 그러한 병태로 고생하거나, 또는 앓고 있는 것으로 확인된 피험체는 병태에 대해 치료를 받은 적이 있거나, 또는 치료를 받은 적이 없을 수 있다. 추가의 다른 실시양태에서, 피험체는 또한 이전에 병태를 앓고 있는 것으로 진단받은 적인 없는 피험체(즉, 병태에 대한 하나 이상의 위험 인자를 보이는 피험체)일 수 있다. 특정 병태에 대한 치료를 "필요로 하는 피험체"는 상기 병태를 앓는 피험체, 상기 병태를 앓고 있는 것으로 진단받은 피험체, 또는 상기 병태가 발생할 위험이 있는 피험체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 피험체는 본원에 기술된 질환 또는 병태 진단을 받은 "환자"이다.

[0039] 일부 실시양태에서, "치료 유효량"이라는 용어는 피험체 또는 포유동물에서 질환 또는 장애를 "치료하는" 데 효과적인 항체, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 소형 유기 분자, 또는 다른 약물의 양을 지칭한다. 일부 경우에서, 치료 유효량의 약물이 질환 또는 장애의 증상의 중증도를 감소시킨다. 일부 경우에서, 질환 또는 장애는 염증성 장 질환(IBD), 크론병(CD), 또는 궤양성 대장염(UC)을 포함한다. 일부 경우에서, IBD, CD, 및/또는 UC는 중증이거나, 또는 의학적으로 불응성 형태의 IBD, CD, 및/또는 UC이다. IBD, CD, 및/또는 UC의 증상의 비제한적인 예로는 설사, 발열, 피로감, 복통, 복부 경련, 염증, 궤양, 오심, 구토, 출혈, 혈변, 식욕 감퇴, 및 체중 감소를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료하다" 또는 "치료하는"이라는 용어는 치료적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치, 둘 모두를 지칭하며, 이 경우, 목적은 표적화된 병적 상태를 예방 또는 저속화(저하)시키거나, 병적 상태를 예방하거나, 우수한 전체 생존을 추구 또는 수득하거나, 또는 비록 치료가 최종적으로는 성공하지 못하더라도, 개체에서 병태가 발생할 수 있는 기회를 낮추고자 하는 것이다. 본원에 제공된 일부 측면에서, 치료를 필요로 하는 피험체는 이미 질환 또는 병태를 앓고 있는 피험체 뿐만 아니라, 질환 또는 병태가 쉽게 발생할 수 있는 피험체 또는 질환 또는 병태를 예방하고자 하는 피험체를 포함한다. 질환 또는 병태는 염증성 질환 또는 병태, 섬유협착성 또는 섬유성 질환, 티오피린 독성 또는 티오피린 독성과 관련된 질환, 항TNF 요법, 스테로이드 또는 면역조정제에 대한 무반응을 포함할 수 있다.

항TL1A 항체

[0042] 다양한 실시양태는 TL1A에 결합하는 항체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 항체는 가용성 TL1A에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 막 결합 TL1A에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 4개의 중쇄 프레임워크 영역(HCFR: heavy chain framework region) 및 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR: heavy chain complementarity-determining region): HCFR1, HCDR1, HCFR2, HCDR2, HCFR3, HCDR3, 및 HCFR4를 포함하는 중쇄; 및 4개의 경쇄 프레임워크 영역(LCFR: light chain framework region) 및 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR: light chain complementarity-determining region): LCFR1, LCDR1, LCFR2, LCDR2, LCFR3, LCDR3, 및 LCFR4를 포함하는 경쇄를 갖는 항TL1A 항체를 제공한다. 항TL1A 항체는 본원에 제공된 임의 영역, 예를 들어, 하기 표 1, 2, 3, 실시예, 및 서열번호: 1 내지 54, 490 내지 588에 제공된 것과 같은 임의 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 하기 표 2, 또는 19 내지 22에 제시된 바와 같은 하나 이상의 CDR 돌연변이를 포함하는, 예컨대, 본원에 제공된 것과 같은, 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 하기 표 19 내지 22에 제시된 서열을 포함하는 하나 이상의 CDR을 포함한다.

[0043] 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체는 표 19 내지 22에 기재된 것에 상응하는 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 484로 기재된 아미노산 서열(DTYMH)을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 485로 기재된 아미노산 서열(PASGH)을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 486으로 기재된 아미노산 서열(SGGLPD)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 487로 기재된 아미노산 서열(ASSSVSYMY)을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호: 488로 기재된 아미노산 서열(ATSNLAS)을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 489로 기재된 아미노산 서열(GNPRT)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0044] 특정 실시양태에서, 본원에서는 (a) 서열번호: 553으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호: 554 내지 564 또는 574 내지 577 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (c) 서열번호: 565 내지 568 또는 578 내지 581 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569 또는 570 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호:

HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (d) 서열번호: 569로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열 번호: 488로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 572 중 어느 하나로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 기술한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 서열번호: 515와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 514와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 기술한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 카파 경쇄 불변 영역 및 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 카파 경쇄 불변 영역 및 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0050] 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 또는 541 중 어느 하나로부터의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538, 또는 540 중 어느 하나로부터의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서, CDR은 카바트 방법, IMGT 방법, 코티아 방법 또는 이들의 조합에 의해 정의된다. 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호: 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 또는 541 중 어느 하나와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538, 또는 540 중 어느 하나와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0051] 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열번호: 545에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 1; (b) 서열번호: 484로 기재된 아미노산 서열(DTYMH)을 포함하는 HCDR1; (c) 서열번호: 546에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 2; (d) 서열번호: 485로 기재된 아미노산 서열(PASGH)을 포함하는 HCDR2; (e) 서열번호: 547 또는 586 내지 588에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 3; (f) 서열번호: 486으로 기재된 아미노산 서열(SGGLPD)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 HCDR3; 및 (g) 서열번호: 548에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인간 중쇄 프레임워크 영역 4를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (h) 서열번호: 549에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 1; (i) 서열번호: 487로 기재된 아미노산 서열(ASSSVSYMY)을 포함하는 LCDR1; (j) 서열번호: 550에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 2; (k) 서열번호: 488로 기재된 아미노산 서열(ATSNLAS)을 포함하는 LCDR2; (l) 서열번호: 551에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 3; (m) 서열번호: 489로 기재된 아미노산 서열(GNPRT)을 포함하는 LCDR3; 및 (n) 서열번호: 552에 기재된 것과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인간 경쇄 프레임워크 영역 4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

표 1

표 1. 예시적인 항TL1A 항체

클론	HC - DNA	HC - 단백질	LC - DNA	LC - 단백질	유런 FR 복귀 돌연변이
유런 5C3D11	서열번호: 1	서열번호: 3	서열번호: 4	서열번호: 6	NA
유런 5C3D11 (코돈 쳐작화)	서열번호: 2	서열번호: 3	서열번호: 5	서열번호: 6	NA
키메라 5C3D11	서열번호: 2	서열번호: 3	서열번호: 5	서열번호: 6	NA
12835 (인간화 5C3D11)	서열번호: 25	서열번호: 26	서열번호: 27	서열번호: 28	9
18-7 (CDR- 이식된 LC)	서열번호: 35	서열번호: 36	서열번호: 37	서열번호: 38	2
21-3 (CDR- 이식된 HC)	서열번호: 39	서열번호: 40	서열번호: 41	서열번호: 42	2
L8 (CDR 이식편)	서열번호: 39	서열번호: 40	서열번호: 37	서열번호: 38	0

[0052]

표 2

표 2. 예시적인 항TL1A CDR 서열

CDR	서열 번호	서열	정의
H1	150	GFX ₁ X ₂ X ₃ DX ₄ X ₅ X ₆ H	X ₁ = D 또는 E X ₂ = I, L, P, 또는 V X ₃ = G, Q, S, 또는 V X ₄ = A, S, T X ₅ = F 또는 Y X ₆ = I, L, 또는 M
H2	12	RX ₁ X ₂ PX ₃ X ₄ X ₅ HX ₆ KX ₇ X ₈ PKFX ₉ X ₁₀	X ₁ = I 또는 L X ₂ = D 또는 E X ₃ = A 또는 E

[0053]

			X ₄ = G 또는 S X ₅ = A 또는 G X ₆ = I, L, T, 또는 V X ₇ = I, L, M, S, T, V, 또는 Y X ₈ = D, I, N, R, 또는 S X ₉ = Q 또는 R X ₁₀ = A, D, E, G, H, K, L, M, N, P, R, S, T, 또는 V
H3	152	X ₁ X ₂ GX ₃ PX ₄ X ₅	X ₁ = L 또는 S X ₂ = A 또는 G X ₃ = A, L, 또는 M X ₄ = D 또는 E X ₅ = K, M, Q, R, S, T, V, 또는 W
L1	18	X ₁ ASSSVX ₂ X ₃ X ₄ X ₅	X ₁ = G, R, 또는 W X ₂ = I 또는 S X ₃ = F 또는 Y X ₄ = L 또는 M X ₅ = R 또는 Y
L2	21	A X ₁ X ₂ X ₃ LX ₄ S	X ₁ = K 또는 T X ₂ = E, P, 또는 S X ₃ = L, N, 또는 P X ₄ = A 또는 T
L3	155	X ₁ QX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ PRX ₆	X ₁ = H, N, Q, 또는 S X ₂ = F, H, I, P, R, S, W, 또는 Y X ₃ = D, E, H, N, Q, S, 또는 V X ₄ = A, D, G, Q, 또는 S X ₅ = D, F, H, K, L, M, N, Q, R, S, 또는 T

[0054]

[0055]

다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 3과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 6과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 26과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 28과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 36과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 38과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 40과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 42과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 40과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 503과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 502와 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 511과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 510과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 493과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 501과 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 492와 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A의 동일한 영역에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열번호: 515와 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 514와 적어도 약 90%, 92%, 95%, 98%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체가 특이적으로 결합하는 TL1A의 영역과 중복되는 TL1A의 영역에 특이적으로 결합한다.

[0056]

다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체 또는 단편은 TL1A에 대하여 적어도 약 $1E^{-7}$, $1E^{-8}$, $1E^{-9}$, $1E^{-10}$, 또는 $1E^{-11}$ 의 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에서, 결합 친화도는 약 $1E^{-9}$ 내지 약 $1E^{-11}$ 이다.

[0057]

다양한 실시양태는 참조 항체, 예컨대, 본원에 기술된 임의의 항TL1A 항체와 같은 TL1A 단백질 또는 그의 일부와 동일한 영역에 결합하는 항TL1A 항체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 참조 항체는 서열번호: 150, 12, 및 152의 중쇄 CDR 및 서열번호: 18, 21, 및 155의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0058]

항TL1A 항체(즉, 시험 항체)가 본원에 기술된 항체와 같은 TL1A 단백질 또는 그의 일부와 동일한 영역에 결합하는지 여부를 결정하는 비제한적인 방법은 제공한다. 예시적인 실시양태는 경쟁 검정법을 포함한다. 예를 들어, 상기 방법은 시험 항체가 참조 항체와 TL1A 단백질 또는 그의 일부 사이의 결합과 경쟁할 수 있는지 여부를 결정하거나, 또는 참조 항체가 시험 항체와 TL1A 단백질 또는 그의 일부 사이의 결합과 경쟁할 수 있는지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 예시적인 방법은 항TL1A 항체가 TL1A와 또 다른 항TL1A 항체 사이의 결합과 경쟁할 수 있는지 여부를 평가하기 위해 표면 플라스몬 공명을 사용하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 표면 플라스몬 공명은 경쟁 검정법에서 사용된다. 비제한적인 방법은 실시예에 기술되어 있다.

[0059]

본원에 기술된 TL1A 항체는 인간 TL1A의 특이적 영역 또는 에피토프에 결합한다. 이들 영역은 본원에서 T 텁프 구로부터의 인터페론 감마 분비를 억제하는 데 유용한 것으로 입증되어 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서는

본원에 기술된 항체와 TL1A에의 결합에 대해 경쟁하는 항체를 개시한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 항체가 결합하는 TL1A의 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 개시한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 항체가 결합하는 TL1A의 에피토프와 중복되는 별개의 에피토프에 결합하는 항체를 개시한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 TL1A의 동일한 에피토프에 결합하거나, 하나 이상의 아미노산 잔기만큼 TL1A의 에피토프와 중복되거나, 또는 서열번호: 503의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 502의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 단편과 TL1A의 에피토프에의 결합에 대하여 경쟁하는 항체를 개시한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 TL1A의 동일한 에피토프에 결합하거나, 하나 이상의 아미노산 잔기만큼 TL1A의 에피토프와 중복되거나, 또는 서열번호: 511의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 510의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 단편과 TL1A의 에피토프에의 결합에 대하여 경쟁하는 항체를 개시한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 TL1A의 동일한 에피토프에 결합하거나, 하나 이상의 아미노산 잔기만큼 TL1A의 에피토프와 중복되거나, 또는 서열번호: 501의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 500의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 단편과 TL1A의 에피토프에의 결합에 대하여 경쟁하는 항체를 개시한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 TL1A의 동일한 에피토프에 결합하거나, 하나 이상의 아미노산 잔기만큼 TL1A의 에피토프와 중복되거나, 또는 서열번호: 515의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호: 514의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 단편과 TL1A의 에피토프에의 결합에 대하여 경쟁하는 항체를 개시한다.

항체 생성 방법

[0060] 다양한 실시양태는 폴리펩티드 또는 뉴클레오티드 서열을 사용하여 생성되는 항체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 항체 또는 인간화 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 항체 단편이다. 예를 들어, 항체는 Fab, scFv, 또는 (Fab)₂이다. 일부 실시양태에서, 항체는 키메라 항체이다.

[0061] [0062] 본원에 기술된 항체는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 특이적 결합에 대하여 검정될 수 있다. 사용될 수 있는 면역검정법으로는 예컨대, BIA코어(BIAcore) 분석, FACS 분석, 면역형광, 면역세포화학법, 웨스턴 블로트, 방사성면역검정법, ELISA, "샌드위치" 면역검정법, 면역침강 검정법, 침강 반응, 젤 확산 침강소 반응, 면역화산 검정법, 응집 검정법, 보체 고정 검정법, 면역방사계측 검정법, 형광성 면역검정법, 및 단백질 A 면역검정법과 같은 기술을 이용하는 경쟁적 및 비경쟁적 검정 시스템을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 상기와 같은 검정법은 예컨대, 문헌 [Ausubel et al., eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York]에 제공되어 있다.

[0063] 다양한 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A 수용체의 길항체, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, DR3 및 TR6/DcR3이다. 특정 실시양태에서, 항체는 결합된 TL1A 수용체의 하나 이상의 활성의 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%를 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간 혈액 중 인터페론 감마 방출에 의해 측정되는 바, TL1A 활성화를 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체는 약 1 나노몰 내지 약 100 피코몰의 IC₅₀으로 인간 혈액 중 인터페론 감마 방출을 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체는 약 500 피코몰 내지 약 100 피코몰의 IC₅₀으로 인간 혈액 중 인터페론 감마 방출을 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체는 약 500 피코몰의 IC₅₀으로 인간 혈액 중 인터페론 감마 방출을 억제한다. 특정 실시양태에서, 항체는 약 250 피코몰의 IC₅₀으로 인간 혈액 중 인터페론 감마 방출을 억제한다.

[0064] 다양한 실시양태에서, 단일클론 항체는, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 숙주 동물을 상기 기술된 바와 같이 면역화시켜 립프구에 의한, 면역화 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 생산을 유도하는 것인 하이브리도마 방법(문헌 [(Kohler and Milstein (1975) Nature 256:495)]과 같이, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제조된다. 하이브리도마는 선택된 항원에 대해 특이적인 단일클론 항체를 생산한다. 단일클론 항체는 시험관내 또는 생체 내에서 증식될 때, 당업계에 공지된 기술에 의해 배양 배지로부터 또는 복수액으로부터 정제된다.

[0065] 일부 실시양태에서, 단일클론 항체는 미국 특허 제4,816,567호에 기술된 바와 같이, 재조합 DNA 방법을 사용하여 제조된다. 단일클론 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 성숙한 B 세포 또는 하이브리도마 세포로부터 단리

된다. 이어서, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드는 적합한 발현 벡터로 클로닝되고, 이는 숙주 세포(예컨대, *E. coli* 세포, 시미안 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소CHO) 세포, 또는 골수종 세포)로 형질감염되었을 때, 단일클론 항체를 생성한다. 단일클론 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드(들)는 다수의 상이한 방식으로 재조합 DNA 기술을 사용하여 추가로 변형될 수 있고, 이로써, 대안적 항체를 생성할 수 있다.

[0066] 다양한 실시양태에서, 상이한 부분은 상이한 동물 종으로부터 유래된 것인 분자인 키메라 항체, 예컨대, 뮤린 단일클론 항체로부터 유래된 가변 영역 및 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 항체(예컨대, 인간화 항체)가 생성될 수 있다. 키메라 항체는 다양한 기술, 예컨대, 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 81:851-855 (1984)]; [Neuberger et al., Nature 312:604-608 (1984)]; [Takeda et al., Nature 314:452-454 (1985)]에 기술된 것을 사용하여 제조될 수 있다.

[0067] 일부 실시양태에서, 항TL1단일클론 항체는 인간 피험체에게 투여되었을 때, 항원성 및 HAMA(인간 항마우스 항체) 반응을 감소시키기 위한, 인간화 항체이다. 인간화 항체는 당업계에 공지된 다양한 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 항체는 (1) 출발 항체 경쇄 및 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오티드 및 예측 아미노산 서열을 결정; (2) 인간화 항체를 디자인하고, 예컨대, 인간화 프로세스 동안 어떤 항체 프레임워크 영역을 사용할지를 결정; (3) 실제 인간화 방법/기술; 및 (4) 인간화 항체의 형질감염 및 발현에 의해 인간화된다(예컨대, 미국 특허 제5,585,089호; 제6,835,823호; 제6,824,989호 참조). 다양한 실시양태에서, 인간화 항체는 인간에서의 사용을 위해, 기능적 활성을 유지하면서, 잠재적인 면역원성을 감소시키도록 추가로 최적화될 수 있다.

[0068] 인간화 항체는 또한 면역화시, 내인성 면역글로불린 생산 부재하에서 인간 항체의 완전한 레퍼토리를 생산할 수 있는, 인간 면역글로불린 유전자좌를 함유하는 트랜스제닉 마우스에서 제조될 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제5,545,807호; 제5,545,806호; 제5,569,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 및 제5,661,016호에 기술되어 있다. 인간화 항체는 또한 큰 동물, 예컨대, 예를 들어, 토끼 및 마우스에서 친화도 성숙 인간 유사 다중 클론 항체 생산을 가능하게 하는 신규한 유전자 조작 접근법에 의해 수득될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제6,632,976호 참조).

[0069] 완전 인간화 항체는 먼저, 인간 유래 프레임워크 서열에 포매된, 비인간, 예컨대, 설치류 유래 CDR을 함유하는 가변 영역 아미노산 서열을 디자인함으로써 생성될 수 있다. 비인간 CDR은 원하는 특이성을 제공한다. 따라서, 일부 경우에서, 이들 잔기는 본질적으로 변함이 없는 재성형화된 가변 영역의 디자인에 포함된다. 그러므로, 일부 경우에서, 변형은 항체의 특이성 및 친화성 변화는 대해서는 최소로 이루어지고, 면밀히 주시되도록 제한되어야 한다. 한편, 이론상 프레임워크 잔기는 임의의 인간 가변 영역으로부터 유래될 수 있다. 인간 프레임워크 서열은, 허용가능하거나, 또는 심지어는 개선된 친화성을 보이는 재성형화된 항체를 생성할 수 있도록 하기 위해, 동등하게, 재성형화된 가변 영역을 생성하는 데 적합하고, 항체 친화성을 유지시키는 데에도 적합한 것으로 선택되어야 한다. 인간 프레임워크는 생식계열 기원일 수 있거나, 또는 비생식계열(예컨대, 돌연변이화된 또는 친화도 성숙화된) 서열로부터 유래될 수 있다. 당업자에게 널리 공지된 유전자 조작 기술, 예를 들어, 제한하는 것은 아니지만, 인간 항체의 라이브러리의 파지 디스플레이, 트랜스제닉 마우스, 인간-인간 하이브리도마, 하이브리드 하이브리도마, B 세포 불멸화 및 클로닝, 단일 세포 RT-PCR 또는 HuRAB 기술이 인간 프레임워크 및 비인간 CDR을 함유하는 하이브리드 DNA 서열을 이용하여 인간화 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. "인간화 항체"를 수득하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다(예컨대, 미국 특허 제5,861,155호, 미국 특허 제6,479,284호, 미국 특허 제6,407,213호, 미국 특허 제5,624,821호, US2003166871, US20020078757, 문헌 [Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA, 86:10029-10032 (1989)] 및 [Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991)]).

[0070] 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당업계에 공지된 다양한 기술을 이용하여 직접 제조할 수 있다. 시험관내에서 면역화된, 또는 표적화된 항원에 대한 항체를 생산하는 면역화된 개체로부터 단리된 불멸화된 인간 B 림프구가 생성될 수 있다(예컨대, 문헌 [Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985)]; [Boerner et al., 1991, J. Immunol., 147 (1):86-95]; 및 미국 특허 제5,750,373호 참조). 인간 항체는 파지 라이브러리로부터 선택될 수 있다. 항체 파지 라이브러리의 생성 및 사용 기술은 미국 특허 제5,969,108호, 제6,172,197호, 제5,885,793호, 제6,521,404호; 제6,544,731호; 제6,555,313호; 제6,582,915호; 제6,593,081호; 제6,300,064호; 제6,653,068호; 제6,706,484호; 및 제7,264,963호; 및 문헌 [Rothe et al., 2007, J. Mol. Bio., doi:10.1016/j.jmb.2007.12.018]에 기술되어 있다.

[0071] 키메라, 인간화된 및 인간 항체는 재조합 발현에 의해 제조될 수 있다. 재조합 폴리뉴클레오티드 구성체는 전형적으로 자연적으로 회합된 프로모터 영역 또는 이종성 프로모터 영역을 비롯한, 항체 쇄의 코딩 서열에 작동가

능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이들 인간화 항체의 아미노산 서열 변이체를 생성하는 것이 바람직할 수 있고, 특히, 상기 아미노산 서열 변이체가 항체의 결합 친화성 또는 다른 생물학적 특성을 개선시키는 경우에 바람직할 수 있다.

[0072] 특정 실시양태에서, 항체 단편은 IBD를 치료 및/또는 호전시키는 데 사용된다. 항체 단편을 제조하는 다양한 기술이 공지되어 있다. 일반적으로, 이러한 단편은 온전한 항체의 단백질용해 분해를 통해 유도된다(예를 들어, 문헌 [Morimoto et al., 1993, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117]; [Brennan et al., 1985, Science, 229:81]). Fab, Fv, 및 scFv 항체 단편은 모두 E. 콜라이 또는 다른 숙주 세포에서 발현되고, 그로부터 분비될 수 있고, 이로써, 다양한 상기 단편이 제조될 수 있다. 항체 단편을 제조하는 다른 기술은 당업자에게 자명할 것이다.

[0073] 본 개시내용에 따라, 기술은 TL1A에 특이적인 단일 쇄 항체 제조를 위해 그에 맞게 적합화될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제4,946,778호 참조). 추가로, 방법은 TL1A, 또는 그의 유도체, 단편, 유사체, 또는 상동체에 대해 원하는 특이성을 갖는 단일클론 Fab 단편을 신속하고, 효과적으로 확인할 수 있도록 Fab 발현 라이브러리의 구성은 위해 그에 맞게 적합화될 수 있다(예컨대, 문헌 [Huse, et al., Science 246:1275-1281 (1989)] 참조). (a) 항체 분자의 펩신 분해에 의해 제조된 F(ab')2 단편; (b) F(ab')2 단편의 이황화 브릿지를 환원시킴으로써 생성된 Fab 단편, (c) 과파인 및 환원제로 항체 분자를 처리함으로써 생성된 Fab 단편, 및 (d) Fv 단편을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 항체 단편은 당업계의 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0074] 본원에서는 또한 TL1A와 항체의 회합을 제공하는 임의 유형의 가변 영역을 포함하는 변형된 항체를 제공한다. 당업자는 변형된 항체는, 불변 영역 도메인 중 하나 이상의 것의 적어도 일부가 예컨대, TL1A 감소와 같은, 원하는 생화학적 특징을 제공하도록 결실되거나, 또는 다르게 변경된 것인 항체(예컨대, 전장의 항체 또는 그의 면역반응성 단편)를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 특정 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄, 둘 모두의 가변 영역은 적어도 부분적인 하나 이상의 CDR 대체에 의해, 및 필요할 경우, 부분적인 프레임워크 영역 대체에 의해 및 서열 변이에 의해 변경된다. 일부 실시양태에서, 대체되는 CDR은 동일 부류, 하위부류의 항체로부터, 상이한 부류의 항체로부터, 예를 들어, 상이한 종으로부터의 항체로부터 및/또는 이들의 조합으로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 항체의 불변 영역은 인간 불변 영역을 포함할 것이다. 본 개시내용과 화합성인, 불변 영역에 대한 변형은 하나 이상의 도메인 중 하나 이상의 아미노산의 부가, 결실, 또는 치환을 포함한다.

[0075] 다양한 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 발현은 원핵 또는 진핵 세포에서 이루어질 수 있다. 적합한 숙주로는 박테리아 또는 진핵성 숙주를 포함하며, 이는 생체내 또는 계내 효소, 곤충, 진균, 조류 및 포유동물 세포, 또는 포유동물, 곤충, 조류 또는 효모 기원의 숙주 세포를 포함한다. 포유동물 세포 또는 조직은 인간, 영장류, 햄스터, 토끼, 설치류, 소, 돼지, 양, 말, 염소, 개 또는 고양이 기원의 것일 수 있지만, 임의의 다른 포유동물 세포도 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 그의 항원 단편은 숙주 내로 형질감염될 수 있다.

[0076] 일부 실시양태에서, 발현 벡터는 본원에 기술된 키메라, 인간화된, 또는 복합 인간 항체 제조를 위해 수용자 세포주 내로 형질감염된다. 다양한 실시양태에서, 포유동물 세포는 항체 단백질 제조를 위한 숙주로서 유용할 수 있으며, 이는 섬유아세포 기원의 세포, 예컨대, Vero(ATCC CRL 81) 또는 CHO-K1(ATCC CRL 61) 세포, HeLa 세포 및 L 세포를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 폴리펩티드를 발현하는 데 사용될 수 있는 예시적인 진핵 세포로는 COS 세포(COS 7 세포 포함); ; 293 세포(293-6E 세포 포함); CHO 세포(CH0-S 및 DG44 세포 포함); PER.C6™ 세포(Cruecell); 및 NSO 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 특정 진핵 세포는 중쇄 및/또는 경쇄에 대해 원하는 변역 후 변형을 일으킬 수 있는 그의 능력에 기초하여 선택된다.

[0077] 당업계에서 온전한 이종 단백질을 분비할 수 있는 다수의 적합한 숙주 세포주가 개발되었고, CHO 세포주, 각종 COS 세포주, HeLa 세포, L 세포 및 다발성 글수종 세포주를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0078] 본원에 기술된 바와 같은 키메라, 인간화된, 또는 복합 인간 항체 구성체, 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 보유하는 발현 벡터는 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 바와 같이, 형질전환, 형질감염, 리포팩션, 접합, 전기 천공, 직접 미세주입, 및 미세사출 충격을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 세포 숙주 유형에 의존하여, 각종의 적합한 수단 중 임의의 것에 의해 적절한 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 이들 세포를 위한 발현 벡터는 발현 제어 서열, 예컨대, 복제 기점 부위, 프로모터, 인핸서, 및 필요한 프로세싱 정보 부위, 예컨대, 리보솜 결합 부위, RNA 스플라이스 부위, 폴리아데닐화 부위, 및 전사 종결인자 서열을 포함할 수 있다.

[0079] 다양한 실시양태에서, 효모 또한 본원에 기술된 항체 분자 또는 펩티드 제조를 위한 숙주로서 사용될 수 있다.

다양한 다른 실시양태에서, 박테리아 균주 또한 본원에 기술된 항체 분자 또는 펩티드 제조를 위한 숙주로서 사용될 수 있다. 박테리아 균주의 예로 E. 콜라이, 바실러스(*Bacillus*) 종, 엔테로박테리아(entero박테리아), 및 각종 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 임의의 적합한 방법에 따라, 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산 분자로 조작된(트랜스제닉) 또는 형질감염된 동물에서 생체내에서 생산될 수 있다. 트랜스제닉 동물을 생산하기 위해, 트랜스진은 수정된 난모 세포 내로 미세주입될 수 있거나, 또는 배아 줄기 세포의 계놈 내로 도입될 수 있고, 상기 세포의 핵이 제핵 난모 세포 내로 전달될 수 있다. 일단 발현되고 나면, 항체는 HPLC 정제, 칼럼 크로마토그래피, 겔 전기영동 등을 비롯한, 당업계의 표준 방법에 따라 정제될 수 있다(일반적으로, 문헌 [Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, NY, 1982) 참조).

[0081] 일단 숙주에서 발현되고 나면, 본 개시내용의 전체 항체, 항체-단편(예컨대, 개별 경쇄 및 중쇄), 또는 다른 면역글로불린 형태는 예컨대, 면역흡착 또는 면역친화성 크로마토그래피, 크로마토그래피 방법, 예컨대, HPLC(고성능 액체 크로마토그래피: high performance liquid chromatography), 황산암모늄 침전, 겔 전기영동, 또는 이들의 임의 조합과 같은 공지된 기술에 의해 회수되고, 정제될 수 있다. 일반적으로, 문헌 [Scopes, PROTEIN PURIF. (Springer-Verlag, NY, 1982)]를 참조한다. 특히 약학적 용도를 위해서는 98% 내지 99% 또는 그 초과로 균질성인 것과 같이, 적어도 약 90% 내지 95%로 균질성인 실질적으로 순수한 면역글로불린이 이롭다. 일단 부분적으로, 또는 원하는 정도로 균질할 때까지 정제되고 나면, 이어서, 인간화된 또는 복합 인간 항체는 치료적으로, 또는 검정 방법, 면역형광 염색 등을 개발 및 수행하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 문헌 [Vols. I & II Immunol. Meth. (Lefkovits & Pernis, eds., Acad. Press, NY, 1979 and 1981)]을 참조한다.

[0082] 다양한 실시양태는 본원에 제공된 항TL1A 항체 또는 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 유전자 구성체를 제공한다. 항체의 유전자 구성체는, 코딩되는 항TL1A 항체 또는 단편의 발현을 위해 적합할 수 있는 발현 카세트 형태일 수 있다. 유전자 구성체는 백터에 도입되어 또는 도입되지 않은 상태로 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 유전자 구성체는 리포솜 또는 바이러스 입자 내에 도입될 수 있다. 대안적으로, 정제된 핵산 분자는 당업계에 공지된 방법에 의해 숙주 세포 내로 직접 삽입될 수 있다. 유전자 구성체는 형질감염, 감염, 전기천공, 세포 융합, 원형질체 융합, 미세주입 또는 탄도식 충격에 의해 숙주 피험체의 세포 내로 직접 도입될 수 있다.

[0083] 다양한 실시양태는 본원에서 제공되는 항체의 유전자 구성체를 포함하는 재조합 백터를 제공한다. 재조합 백터는 플라스미드, 코스미드, 또는 파지일 수 있다. 재조합 백터는 다른 기능성 요소; 예를 들어, 유전자 발현을 개시시키는 데 적합한 프로모터를 포함할 수 있다.

[0084] 다양한 실시양태는 본원에 기술된 유전자 구성체 및/또는 재조합 백터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0085] 재조합 단백질을 발현하는 데 각종의 숙주 시스템 또한 이롭게 사용된다. 적합한 포유동물 숙주 세포주의 예로는 원숭이 신장 세포의 COS-7 세포주, 및 예를 들어, L 세포, C127, 3T3, 차이니즈 햄스터 난소(CHO), HeLa 및 BHK 세포주를 비롯한, 적절한 백터를 발현시킬 수 있는 다른 세포주를 포함한다. 포유동물 발현 백터는 비전사 요소, 예컨대, 복제 기점, 발현시키고자 하는 유전자에 연결된, 적합한 프로모터 및 인핸서, 및 다른 5' 또는 3' 측면에 위치하는 비전사 서열, 및 5' 또는 3' 비번역 서열, 예컨대, 필요한 리보솜 결합 부위, 폴리아데닐화 부위, 스플라이스 공여자 및 수용자 부위, 및 전사 종결 서열을 포함할 수 있다.

[0086] 형질전환된 숙주에 의해 생산된 단백질은 임의의 적합한 방법에 따라 정제될 수 있다. 상기 표준 방법으로는 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환, 친화성 및 사이징 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 분별 용해도, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의한 것을 포함한다. 친화성 태그, 예컨대, 혼사히스티딘, 말토스 결합 도메인, 인플루엔자 코트 서열, 및 글루타티온-S-트랜스퍼라제가 단백질에 부착될 수 있고, 그에 따라 적절한 친화성 칼럼 상에의 통과에 의해 쉽게 정제될 수 있다. 단리된 단백질은 또한 단백질용해, 핵 자기 공명 및 x선 결정법과 같은 기술을 사용하여 물리적으로 특징화될 수 있다. 박테리아 배양물에서 생산된 재조합 단백질을 단리될 수 있다. 항체 및 다른 단백질을 정제하기 위한 방법으로서, 당업계에 공지되어 있는 것으로는 또한 예를 들어, 미국 특허 공개 제2008/0177048호, 및 제2009/0187005호에 기술되어 있는 방법도 포함한다.

[0087] 숙련가라면, 코دين된 서열에서 단일 아미노산 또는 소량의 아미노산을 변경시키는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질에 대한 개별 치환, 결실, 또는 부가는, 변경으로 아미노산이 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환되고, 표적 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 능력은 유지되는, "보존적으로 변형된 변이체"라는 것을 이해할 것

이다. 상기 보존적으로 변형된 변이체는 본 개시내용과 일치하는 다형성 변이체, 종간 상동체, 및 대립유전자에 추가적인 것이며, 그를 배제하지 않는다.

[0088] 예컨대, 한 지방족 잔기를 또 다른 것 대신으로 치환(예컨대, 서로에 대해 Ile, Val, Leu, 또는 Ala), 또는 한 극성 잔기를 또 다른 것 대신으로 치환(예컨대, Lys과 Arg; Glu와 Asp; 또는 Gln과 Asn 사이)과 같이, 주어진 아미노산은 유사한 물리화학적 특징을 갖는 잔기에 의해 대체될 수 있다. 상기와 같은 다른 보존적 치환, 예컨대, 유사한 소수성 특징을 갖는 전체 영역의 치환도 널리 공지되어 있다. 보존적 아미노산 치환을 포함하는 폴리펩티드는 본원에 기술된 검정법 중 어느 하나로 시험될 수 있고, 이로써, 원하는 활성, 예컨대, 천연 또는 참조 폴리펩티드의 항원 결합 활성 및 특이성이 유지됨을 확인할 수 있다.

[0089] 특정의 보존적 치환으로는 예를 들어; Ala에서 Gly로의, 또는 Ser로의; Arg에서 Lys로의; Asn에서 Gln로의, 또는 His로의; Asp에서 Glu로의; Cys에서 Ser로의; Gln에서 Asn로의; Glu에서 Asp로의; Gly에서 Ala로의, 또는 Pro로의; His에서 Asn로의, 또는 Gln로의; Ile에서 Leu로의, 또는 Val로의; Leu에서 Ile로의, 또는 Val로의; Lys에서 Arg로의, Gln로의, 또는 Glu로의; Met에서 Leu로의, Tyr로의, 또는 Ile로의; Phe에서 Met로의, Leu로의, 또는 Tyr로의; Ser에서 Thr로의; Thr에서 Ser로의; Trp에서 Tyr로의; Tyr에서 Trp로의; 및/또는 Phe에서 Val로의, Ile로의, 또는 Leu로의 치환을 포함한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 및/또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기술된 서열의 변이체, 예컨대, 항체 폴리펩티드의 보존적 치환 변이체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체는 보존적으로 변형된 변이체이다. 변이체는 천연 또는 참조 폴리펩티드와 실질적으로 상동성이지만, 하나 또는 복수의 결실, 삽입, 또는 치환 때문에, 천연 또는 참조 폴리펩티드의 것과 상이한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 변이체 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 서열은 천연 또는 참조 DNA 서열과 비교하였을 때, 뉴클레오티드의 하나 이상의 부가, 결실, 또는 치환을 포함하지만, 예컨대, 관련 표적 폴리펩티드에 대한 항원 특이적 결합 활성과 같은 활성을 유지하는 변이체 단백질 또는 그의 단편을 코딩하는 서열을 포함한다.

[0091] 천연 아미노산 서열의 변경은 당업자에게 공지된 다수의 기술들 중 임의의 것에 의해 달성될 수 있다. 돌연변이는 특정 유전자좌에 또는 올리고뉴클레오티드 지정 부위 특이적 돌연변이유발법 방법에 의해 도입될 수 있다. 상기 변경을 일으키는 기술은 매우 잘 확립되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Walder et al. (Gene 42: 133, 1986)]; [Bauer et al. (Gene 37:73, 1985)]; [Craik (BioTechniques, January 1985, 12-19)]; [Smith et al. (Genetic Engineering: Principles and Methods, Plenum Press, 1981)]; 및 미국 특허 제4,518,584호 및 제4,737,462호에 개시된 것을 포함한다.

[0092] 항체의 아미노산 서열 변이체를 코딩하는 핵산 분자는 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조된다. 이를 방법으로는 항체의 앞서 제조된 변이체 또는 비변이체 버전의 올리고뉴클레오티드 매개(또는 부위 지정) 돌연변이 유발법, PCR 돌연변이유발법, 및 카세트 돌연변이유발법에 의한 제조를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 항체, 일부 또는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열은 라이게이션 및 제한 효소 소화를 위한 블런트 단부(blunt-ended) 또는 스태거 단부(stagger-ended) 말단을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 종래 기술에 따라 벡터 DNA와 재조합될 수 있다. 상기 조작 기술은 예컨대, 문헌 [Maniatis et al., Molecular Cloning, Lab. Manual (Cold Spring Harbor Lab. Press, NY, 1982 and 1989)]에 개시되어 있고, 이를 사용하여 단일클론 항체 분자 또는 항원 결합 영역을 코딩하는 핵선 서열을 구성할 수 있다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산은 벡터에 의해 포함된다. 본원에 기술된 측면 중 일부에서, 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 코딩하는 핵산, 또는 그의 임의의 모듈은 벡터에 작동가능하게 연결된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "벡터"라는 용어는 숙주 세포로의 전달을 위해, 또는 상이한 숙주 세포 사이의 전달을 위해 디자인된 핵산 구성체를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 벡터는 바이러스 또는 비바이러스성일 수 있다. "벡터"라는 용어는 적절한 제어 요소와 회합되었을 때, 복제 가능하고, 유전자 서열을 세포로 전달할 수 있는 임의의 유전적 요소를 지칭한다. 벡터로는 클로닝 벡터, 발현 벡터, 플라스미드, 파지, 트랜스포존, 코스미드, 염색체, 바이러스, 비리온 등을 포함할 수 있지만, 그에 제한되지 않는다.

[0094] 본원에서 사용되는 바와 같이, "발현 벡터"라는 용어는 벡터 상에서 전사 조절 서열에 연결된 서열로부터 RNA 또는 폴리펩티드의 발현을 지시하는 벡터를 지칭한다. "벡터"라는 용어는 RNA 및 단백질을 제조하는 데, 및 적절하게는, 단백질을 분비하는 데 관여하는 세포 프로세스로서, 적용가능할 경우, 예를 들어, 전사, 전사체 프로세싱, 번역 및 단백질 폴딩, 번형 및 프로세싱을 포함하나, 이에 제한되지 않는 세포 프로세스를 지칭한다. "발현 생성물"은 유전자로부터 전사된 RNA, 및 유전자로부터 전사된 mRNA의 번역에 의해 수득된 폴리펩티드를 포함

한다. "유전자"라는 용어는 적절한 조절 서열에 작동가능하게 연결되었을 때, 시험관내 또는 생체내에서 RNA로 전사되는 핵산 서열(DNA)을 의미한다. 유전자는 코딩 영역 앞의 및 그 뒤의 영역, 예컨대, 5' 비번역(5'UTR: 5' untranslated) 또는 "리더" 서열 및 3' UTR 또는 "트레일러" 서열 뿐만 아니라, 개별 코딩 세그먼트(엑손) 사이의 개재 서열(인트론)을 포함할 수 있거나, 또는 포함하지 않을 수 있다.

[0095] 본원에서 사용되는 바와 같이, "바이러스 벡터"라는 용어는 바이러스 기원의 적어도 하나의 요소를 포함하고, 바이러스 벡터 입자 내로 패키징될 수 있는 능력을 가진 핵산 벡터 구성체를 지칭한다. 바이러스 벡터는 비필수 바이러스 유전자 대신 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 그의 항원 결합부를 코딩하는 핵산을 함유할 수 있다. 벡터 및/또는 입자는 시험관내 또는 생체내에서 임의의 핵산을 세포 내로 전달하기 위한 목적으로 사용될 수 있다. 다수의 바이러스 벡터 형태가 당업계에 공지되어 있다.

[0096] "재조합 벡터"란, 벡터가 이종성 핵산 서열, 또는 생체내에서 발현될 수 있는 "트랜스진"을 포함한다는 것을 의미한다.

약학적 조성물, 투여 및 투여량

[0098] 제공된 항TL1A 항체는 예컨대, IBD 치료와 같은 치료적 처치 방법을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 적용에서 유용하다. 사용 방법은 시험관내, 생체외, 또는 생체내 방법일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체는 TL1A 수용체의 길항제이다.

[0099] 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체 또는 TL1A 수용체 길항제로 치료되는 질환은 IBD, CD, UC 및/또는 MR-UC이다.

[0100] 다양한 실시양태에서, 약학적 조성물은 임의의 투여 경로를 통해 전달하기 위한 것으로 제제화된다. "투여 경로"란, 에어로졸, 비강, 경구적, 경점막, 경피, 또는 비경구적인 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 당업계에 공지된 임의의 투여 경로를 지칭할 수 있다.

[0101] "경피" 투여는 국소용 크림 또는 연구를 사용하여, 또는 경피용 패치에 의해 달성될 수 있다.

[0102] "비경구적"이라는 것은, 일반적으로, 안와내, 주입, 동맥내, 피막내, 심장내, 진피내, 근육내, 복강내, 폐내, 척수내, 흉골내, 경막내, 자궁내, 정맥내, 지주막하, 피막하, 피하, 경점막, 또는 기관경유를 비롯한, 주사와 연관된 투여 경로를 지칭한다. 비경구적인 경로를 통하는 경우, 조성물은 주입을 위한 또는 주사를 위한 액체 또는 혼탁제 형태, 또는 동결건조된 분체로서의 것일 수 있다.

[0103] 장 경로를 통하는 경우, 약학적 조성물은 정제, 젤 캡슐, 당의정, 시럽, 혼탁제, 액제, 분체, 과립제, 에멀젼, 방출 조절을 허용하는, 마이크로스피어 또는 나노스피어 또는 지질 소포체 또는 중합체 소포체 형태의 것일 수 있다.

[0104] 국소 경로를 통하는 경우, 약학적 조성물은 피부 및 점막 치료용으로 제제화되고, 연고, 크림, 밀크, 살브(salve), 분체, 함침형 패드, 액제, 젤, 스프레이, 로션 또는 혼탁제 형태의 것이다. 이는 또한 방출 조절을 허용하는, 마이크로스피어 또는 나노스피어 또는 지질 소포체 또는 중합체 소포체 또는 중합체 패치 및 하이드로 젤 형태의 것일 수 있다. 이러한 국소 경로용 조성물은 임상 적응증에 의존하여 무수 형태의 것 또는 수성 형태의 것일 수 있다.

[0105] 안내 경로를 통하는 경우, 약학적 조성물은 점안제 형태의 것일 수 있다.

[0106] 다양한 실시양태에서, 작용제는 주사에 의해 또는 시간 경과에 따른 점진적 주입에 의해 정맥내로 투여될 수 있다. 주어진 경로에 적절한 제제를 고려하여, 예를 들어, 본원에 기술된 방법 및 조성물에 유용한 작용제는 정맥내로, 비내로, 흡입에 의해, 복강내로, 근육내로, 피하로, 공동내 투여될 수 있고, 연동형 수단에 의해, 원하는 경우, 또는 당업자에 의해 공지된 다른 수단에 의해 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서 사용되는 화합물은 IBD, CD, UC 및/또는 MR-UC를 앓는 환자에게 경구적으로, 정맥내로, 또는 근육내로 투여된다.

[0107] 약학적 조성물은 또한 임의의 약학적으로 허용되는 담체를 함유할 수 있다. "약학적으로 허용되는 담체"란, 신체의 한 조직, 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 조직, 기관 또는 부분으로 관심 화합물을 운반 또는 수송하는 데 관여하는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물, 또는 비허클을 지칭한다. 예를 들어, 담체는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매, 또는 캡슐화 물질, 또는 이들의 조합일 수 있다. 담체의 각 성분은 제제의 다른 성분과 화합성이어야 한다는 점에서 "약학적으로 허용되는" 것이어야 한다. 이는 또한 그가 접촉할 수 있는 임의의 조직 또는 기관과 접촉시켜 사용하는 데 적합하여야 하고, 이는 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 그의 치료적 이익을 과도하게 능가하는 임의의 다른 합병증의 위험을 동반하지 않아야 한다는 것을 의

미한다.

[0108] 다양한 실시양태에서, 치료 유효량의 항TL1A 항체와 함께 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. "약학적으로 허용되는 부형제"란, 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 바람직한, 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도 뿐만 아니라, 인간 약학적 용도로도 허용되는 부형제를 포함한다. 활성 성분은 약학적으로 허용되고, 활성 성분과 화합성인 부형제와 본원에 기술된 치료 방법에서 사용하는 데 적합한 양으로 혼합될 수 있다. 상기 부형제는 고체, 액체, 반고체일 수 있거나, 또는 에어로졸 조성물의 경우, 기체일 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어, 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 탈지분유, 물, 염수, 텍스트로스, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 에탄올, 만넛톨, 폴리소르베이트 등 및 그들의 조합이다. 추가로, 원하는 경우, 조성물은 활성 성분의 효능을 증강 또는 유지시키는, 소량의 보조 물질, 예컨대, 습윤화제 또는 유화제, pH 완충화제 등을 함유할 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은 치료 조성물은 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은 무기산, 예컨대, 예를 들어, 염산 또는 인산, 유기산, 예를 들어, 아세트산, 타르타르산 또는 만델산과 형성된 산 부가 염, 무기 염기, 예컨대, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘 또는 수산화제2철로부터 형성된 염, 및 유기 염기, 예컨대, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아민 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등을 포함한다. 액체 조성물은 물 이외에도 및 물을 배제하고, 액체 상, 예를 들어, 글리세린, 식물성 오일, 예컨대, 면실유, 및 수-유(water-oil) 에멀젼을 함유할 수 있다. 생리적으로 허용되는 담체가 당업계에 널리 공지되어 있다. 특정 장애 또는 병태 치료에서 효과적인, 활성제(즉, 항체 또는 그의 단편)의 양은 장애 또는 병태의 성질에 의존할 것이며, 이는 표준 임상 기술을 가진 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0109] 약학적 조성물은 또한 경구 투여를 위해 캡슐화, 정제화, 또는 에멀젼 또는 시럽으로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용되는 고체 또는 액체 담체는 조성물을 증강 또는 안정화시키기 위해, 또는 조성물 제조가 용이하게 이루어질 수 있도록 하기 위해 첨가될 수 있다. 액체 담체로는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 글리세린, 염수, 알콜 및 물을 포함한다. 고체 담체로는 전분, 락토스, 황산칼슘, 이수화물, 테라알바, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 탈크, 페틴, 아카시아, 아가 또는 젤라틴을 포함한다. 담체는 또한 지속형 방출 물질, 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다.

[0110] 약학적 제제는 정제 형태의 경우, 밀링, 혼합, 과립화 및 압착(필요시); 또는 경질 젤라틴 캡슐 형태의 경우, 밀링, 혼합 및 충전을 포함하는 약학 분야의 통상의 기술에 따라 제조된다. 액체 담체가 사용될 때, 제제는 시럽, 엘릭시르, 에멀젼, 또는 수성 또는 비수성 혼탁제 형태일 것이다. 상기 액체 제제는 p.o.로 직접 투여될 수 있거나, 연질 젤라틴 캡슐 내로 충전될 수 있다.

[0111] 약학적 조성물은 치료 유효량으로 전달될 수 있다. 정확한 치료 유효량은 주어진 피험체에서 치료 효능면에서 가장 효과적인 결과를 가져올 수 있는 조성물의 양이다. 상기 양은 치료 화합물의 특징(활성, 약동학적 성질, 약력학적 성질 및 생체이용성), 피험체의 생리적 상태(연령, 성별, 질환 유형 및 병기, 일반적인 신체 건강 상태, 주어진 투여량에 대한 반응, 및 약물 유형), 제제 중 약학적으로 허용되는 담체 또는 담체들의 성질, 및 투여 경로를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 인자에 의존하여 달라질 것이다. 임상 및 약학 분야의 당업자는 통상의 실험을 통해, 예를 들어, 화합물 투여에 대한 피험체의 반응을 모니터링하고, 그에 따라 투여량을 조정함으로써 치료 유효량을 결정할 수 있을 것이다. 추가의 가이던스를 위해, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000)]을 참조한다.

[0112] 효과적인 항TL1A 항체의 전형적인 투여량은 시험관내 반응 또는 동물 모델에서의 반응에 의해서 당업자에게 지시되는 바와 같을 수 있다. 상기 투여량은 전형적으로 관련 생물학적 활성을 상실하지 않으면서, 농도 또는 양이 최대 약 10배만큼 감량될 수 있다. 따라서, 실제 투여량은 의사의 판단, 환자의 상태, 및 치료 방법의 효과, 예를 들어, 관련된 1차 배양된 세포 또는 조직배양된 조직 샘플, 예컨대, 수득된 생물학적 샘플의 시험관내 반응, 또는 적절한 동물 모델에서 수득된 반응에 의존할 것이다.

[0113] 질환 치료를 위해, 항체의 적절한 투여량은 치료하고자 하는 질환 유형, 질환의 중증도 및 진행 과정, 및 질환의 반응, 항체가 치료 목적을 위해 투여되는지, 또는 예방 목적을 위해 투여되는지 여부, 선행 요법, 및 환자의 임상적 병력에 의존한다. 투여량은 또한 임의의 합병증이 발생하는 경우, 및 주치의의 재량으로 개별 의사에 의해 조정될 수 있다. 투여하는 의사는 최적의 투여량, 투약 방법 및 반복 속도를 결정할 수 있다. TL1A 항체는 1회 또는 수일 내지 수개월 지속되거나, 또는 치유 효과가 있을 때까지 또는 질환 상태가 경감될 때까지(예컨대, IBD가 치료 또는 호전될 때까지) 연속 치료로 투여될 수 있다. 치료 지속 기간은 피험체의 임상 진행 과정 및

요법에 대한 반응에 의존한다. 특정 실시양태에서, 투여량은 체중 1 kg당 0.01 μg 내지 100 mg 이고, 매일, 매주, 매월 또는 매년 1회 이상 제공될 수 있다. 전신 투여인 경우, 피험체는 예컨대, 예로서, 약 0.1 mg/kg , 0.5 mg/kg , 1.0 mg/kg , 2.0 mg/kg , 2.5 mg/kg , 5 mg/kg , 10 mg/kg , 15 mg/kg , 20 mg/kg , 25 mg/kg , 30 mg/kg , 40 mg/kg , 50 mg/kg 이상인 치료량으로 투여받을 수 있다. 특정 실시양태에서, 치료량은 고정 투여량으로서 투여되는 약 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 및 800 mg 으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 치료량은 고정 투여량으로서 투여되는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9 mg 이다. 특정 실시양태에서, 치료량은 고정 투여량으로서 투여되는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90 mg 이다. 특정 실시양태에서, 고정 투여량으로서 투여되는 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850 또는 900이다. 특정 실시양태에서, 치료량은 약 5 내지 약 30 mg/kg 이다. 특정 실시양태에서, 치료량은 매주 또는 격주로 투약되는 약 5 내지 약 30 mg/kg 이다. 특정 실시양태에서, 치료량은 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30 mg/kg 이다. 특정 실시양태에서, 치료량은 매주 또는 격주로 투약되는 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30 mg/kg 이다.

치료 방법

[0114] 다양한 실시양태는 염증성 장 질환(IBD) 치료를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기술된 항TL1A 항체를 투여하는 단계를 포함하는, IBD를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 피험체는 하나 이상의 위험 유전자형을 포함한다. 일부 실시양태에서, IBD는 중증 형태의 IBD이다. 중증 형태의 IBD는 본원에 기술된 준임상적 표현형을 특징으로 할 수 있다.

[0115] 다양한 실시양태에서, 본원에서는 염증성 장 질환(IBD) 치료를 필요로 하는 피험체에게 치료 유효량의, TL1A에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, IBD 치료를 필요로 하는 피험체에서 IBD를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 545, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 545와 상이한 서열을 포함하는 HCFR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 9, 150, 484, 및 553, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 9, 150, 484, 및 553으로부터 선택되는 서열과 상이한 서열로부터 선택되는 HCDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 546, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 546과 상이한 서열을 포함하는 HCFR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 12, 554 내지 564, 및 574 내지 577, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 12, 554 내지 564, 및 574 내지 577과 상이한 서열로부터 선택되는 HCDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 547 및 586 내지 588로부터 선택되는 서열, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 547 및 586 내지 588로부터 선택되는 서열과 상이한 서열을 포함하는 HCFR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 15, 152, 565 내지 568, 및 578 내지 581, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 15, 152, 565 내지 568, 및 578 내지 581로부터 선택되는 서열과 상이한 서열로부터 선택되는 HCDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 548, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 548과 상이한 서열을 포함하는 HCFR4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 549, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 549와 상이한 서열을 포함하는 LCFR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 487, 569 및 570, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 487, 569 및 570과 상이한 서열로부터 선택되는 LCDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 550, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 550과 상이한 서열을 포함하는 LCFR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 488, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 488과 상이한 서열을 포함하는 LCDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 551, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 551과 상이한 서열을 포함하는 LCFR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 571 내지 573 및 582 내지 585, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 571 내지 573 및 582 내지 585로부터 선택되는 서열과 상이한 서열로부터 선택되는 LCDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 서열번호: 552, 또는 최대 약 5, 4, 3, 또는 2개의 아미노산만큼 서열번호: 552와 상이한 서열을 포함하는 LCFR4를 포함한다.

[0116] 본원에 개시된 피험체는 포유동물, 예컨대, 예를 들어, 마우스, 래트, 기니아 피그, 토끼, 비인간 영장류, 또는 농장 동물일 수 있다. 일부 경우에서, 피험체는 인간이다. 일부 경우에서, 피험체는 IBD 진단을 받은 환자이다. 일부 경우에서, 피험체는 IBD 진단을 받지 않은 피험체이다. 일부 경우에서, 피험체는 본원에 개시된 질환 또는 병태와 관련된 증상(예컨대, 복통, 경련, 설사, 직장 출혈, 발열, 체중 감소, 피로감, 식욕 감퇴, 탈수, 및 영양실조, 빈혈, 또는 궤양)을 앓는 피험체이다.

[0117] 다양한 실시양태에서, 피험체는 항TNF 유도 요법(예컨대, 아달리무맙, 세톨리주맙, 에타너셉트, 골리무맙, 인플

릭시맙)에 대해 반응하지 않거나(항TNF 무반응), 또는 치료 동안 일정 기간 후 상기 항TNF 요법에 대한 반응을 상실(항TNF 반응 상실)하는 피험체이다. 다양한 실시양태에서, 피험체는 항TNF 무반응 또는 항TNF 반응 상실 발생 위험이 있는 피험체이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 상기 피험체에게 본원에 개시된 항TL1A 항체를 투여함으로써 치료되어, 단, 피험체는 항TNF 무반응 또는 항TNF 반응 상실 발생 위험이 있거나, 또는 그로 고생하는 피험체이다.

[0119] 다양한 다른 실시양태에서, 피험체는 TL1A 발현이 증가된 것으로 측정된 피험체이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 항TL1A 항체가 치료받은 피험체에서 TL1A를 감소시킨다.

[0120] 본원에 개시된 방법은 피험체에게 본원에 기술된 항TL1A 항체를 투여함으로써 피험체에서 염증성 장 질환(IBD)을 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 실시양태에서, IBD는 크론병(CD) 또는 궤양성 대장염(UC)이다. 일부 실시양태에서, IBD는 중증 형태의 IBD이다. 일부 실시양태에서, 중증 형태의 IBD는 준임상적 표현형을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, IBD는 중간 내지 중증 형태의 IBD이다. 일부 실시양태에서, IBD는 중간 형태의 IBD이다.

[0121] IBD의 준임상적 표현형으로는 비협착성, 협착성, 협착성 및 관통성, 및 고립형 내부 관통성, 질환, 및 항문주위 CD(pCD: perianal CD)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 협착성은 장의 진행성 협착이다. 내부 관통성 질환은 장과 다른 구조 사이에 비정상적인 통로(누공)를 생성한다. pCD는 항문 주위에 염증을 유발하는 크론병의 항 형태이다.

[0122] IBD는 불응성일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "의학적으로 불응성," 또는 "불응성"이라는 용어는 표준 치료를 통해 질환의 관해를 유도하지 못한다는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 질환은 본원에 개시된 염증성 질환을 포함한다. 불응성 염증성 질환의 비제한적인 예로 불응성 크론병, 및 불응성 궤양성 대장염(예컨대, mrUC)을 포함한다. 표준 치료의 비제한적인 예로 글루코코르티코이드스테로이드, 항TNF 요법, 항a4-b7 요법(베돌리주맙), 항IL12p40 요법(우스테키누맙), 탈리도미드(Thalidomide), 및 사이톡신(Cytotoxin)을 포함한다. 일부 실시양태에서, UC는 의학적으로 불응성 UC(mrUC: medically refractory UC)이다. 일부 실시양태에서, CD는 불응성이다.

[0123] 본원에서는 항TL1A 항체를 그를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 방법을 개시한다. 다양한 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. 다양한 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 다양한 실시양태에서, 항체는 중화 항체이다.

[0124] 다양한 측면에서, 항TL1A 항체는 본원에 기술된 IBD 치료를 위해 피험체에게 투여된다. 다양한 다른 실시양태에서, 항TL1A 항체는 연속 치료로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체 및 제2 IBD 치료법은 임의 순서로 또는 공동으로 투여될 수 있다. 선택된 실시양태에서, 항TL1A 항체는 이전에 제2 IBD 치료법을 이용한 치료를 받았던 환자에게 투여될 것이다. 특정 다른 실시양태에서, 항TL1A 항체 제2 IBD 치료법은 동시에 또는 공동으로 투여될 것이다. 예를 들어, 피험체는 제2 IBD 치료법을 이용한 치료가 진행되는 동안, 항TL1A 항체를 제공받을 수 있다. 특정 실시양태에서, 항TL1A 항체는 제2 IBD 치료법을 이용한 치료 1년 이내에 투여될 것이다. 특정의 대안적인 실시양태에서, 항TL1A 항체는 제2 IBD 치료법을 이용한 임의의 치료 10, 8, 6, 4, 또는 2개월 이내에 투여될 것이다. 특정 다른 실시양태에서, 항TL1A 항체는 제2 IBD 치료법을 이용한 임의의 치료 4, 3, 2, 또는 1주 이내에 투여될 것이다. 일부 실시양태에서, 항TL1A 항체는 제2 IBD 치료법을 이용한 임의의 치료 5, 4, 3, 2, 또는 1일 이내에 투여될 것이다. 두 치료는 수시간 또는 수분 이내에(즉, 동시에) 피험체에게 투여될 수 있다는 것도 추가로 이해할 것이다.

[0125] 다른 IBD 치료법으로는 1) 항염증 약물(예컨대, 아미노살리실레이트, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 술파살라진 아줄피딘, 5-아미노살리실레이트, 메살라민(Mesalamine), 아사콜(Asacol), 리알다(Lialda), 로와사(Rowasa), 카나사(Canasa), 발살라지드 콜라잘(balsalazide Colazal) 및 올살라진, 디펜툼(Dipentum)); 2) 코르티코스테로이드(예컨대, 프레드니손 및 하이드로코르티손); 3) 면역계 억제제(예컨대, 아자티오프린(Azathioprine), 아자산(Azasan), 이뮤란(Imuran), 메르캡토퓨린, 퓨리네톨(Purinethol), 퓨릭산(Purixan), 사이클로스포린(Cyclosporine), 젠그라프(Gengraf), 네오랄(Neoral) 및 샌디뮨(Sandimmune), 인플릭시맙, 레미케이드(Remicade), 아달리무맙, 휴미라(humira), 콜리무맙, 및 심포니(Simponi), 종양 괴사 인자(TNF)-알파 억제제(예컨대, 인플릭시맙), 메토트렉세이트(Methotrexate), 류마트렉스(Rheumatex), 나탈리주맙(Natalizumab), 티사브리(Tysabri), 베돌리주맙, 엔티비오(Entyvio), 우스테키누맙 및 스텔라라); 4) 항생제(예컨대, 메트로니다졸(Metronidazole), 후라질(Flagyl), 시프로플록사신(Ciprofloxacin), 시프로(Cipro)); 5) 설사약(예컨대, 섬유 보충제 - 메타무실(Metamucil) 또는 시트러셀(Citrucel)) 또는 로페라미드); 6) 통증 완화제(예컨대, 타이

레놀(Tylenol), 이부프로펜, 나프록센 소듐 및 디클로페낙 소듐); 및 7) 수술(예컨대, 결장 제거, 소화관 부분 제거, 결장절제술, 직장결장절제술 및/또는 협착성형술)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 이들 IBD 치료법은 항TL1A 항체와 함께 조합하여 수해될 수 있다. 항체를 이용하는 치료는 IBD 치료법 수행 이전에, 그와 공동으로, 또는 그 이후에 이루어질 수 있다. 조합 투여는 단일 약학적 제제로 또는 별개의 제제를 이용하는 공동 투여, 또는 어느 순서로든, 그러나, 일반적으로는, 모든 활성제가 그의 생물학적 활성을 동시에 발휘할 수 있도록 일정 기간 이내에 진행되는 연속 투여를 포함할 수 있다. 그러한 IBD 치료를 위한 임의의 투약 스케줄 또한 당업자에 의해 결정되는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0126] 일부 실시양태에서, 제2 IBD 치료는 항체를 포함한다. 따라서, 치료는 본원에 제공된 항체와, 추가의 IBD 연관 항원, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 종양 괴사 인자(TNF)-알파에 대한 다른 항체와의 조합 투여를 포함할 수 있다. 조합 투여는 단일 약학적 제제로 또는 별개의 제제를 이용하는 공동 투여, 또는 어느 순서로든, 그러나, 일반적으로는, 모든 활성제가 그의 생물학적 활성을 동시에 발휘할 수 있도록 일정 기간 이내에 진행되는 연속 투여를 포함할 수 있다.

키트

[0128] IBD(예컨대, CD, UC 및/또는 mrUC)를 치료하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 키트는 본원에 기술된 항체로 구성되고, 본원에 기술된 방법을 수행하는 데 사용될 수 있다. 키트는 항TL1A 항체를 투여함으로써 IBD, CD, UC 및/또는 mrUC 환자를 치료하는 본 발명의 방법을 실시하는 데 유용하다. 키트는 본 발명의 조성물을 중 적어도 하나를 포함하는, 물질 또는 요소의 집합체이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 키트는 상기 기술된 바와 같이, IBD, CD, UC 및/또는 MR-UC의 치료를 위한, 항TL1A 항체를 포함하는 조성물을 함유한다. 다른 실시양태에서, 키트는 모든 대조군, 검정법 수행 설명서, 및 결과 분석 및 설명을 위해 필요한 소프트웨어를 비롯한, TL1A에 대한 검출 검정법을 수행하는 데 필요한 및/또는 그에 충분한 요소들 모두를 함유한다.

[0129] 본 발명의 키트에 구성된 요소의 정확한 성질은 그의 의도하는 목적에 의존한다. 예를 들어, 일부 실시양태는 IBD, CD, UC 및/또는 MR-UC 치료 목적으로 구성된다. 한 실시양태에서, 키트는 특히 포유동물 피험체 치료 목적으로 구성된다. 또 다른 실시양태에서, 키트는 특히 인간 피험체 치료 목적으로 구성된다. 추가 실시양태에서, 키트는 피험체, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 농장 동물, 가축, 및 실험실용 동물을 치료하는, 수의학적 적용을 위해 구성된다.

[0130] 사용 설명서가 키트에 포함될 수 있다. "사용 설명서"는 전형적으로 원하는 결과를 가져올 수 있도록, 예컨대, IBD, CD, UC 및/또는 MR-UC를 치료하거나, 또는 완화시키도록 키트의 요소를 사용하는 데 이용되는 기술을 설명하는 유형적 표현을 포함한다. 임의적으로, 키트는 또한 다른 유용한 요소, 예컨대, 희석제, 완충제, 약학적으로 허용되는 담체, 시린지, 카테터, 어플리케이터, 피펫팅 또는 측정 도구, 밴딩용 재료, 또는 당업자가 쉽게 알 수 있는 다른 유용한 용품을 함유한다.

[0131] 키트로 조립된 물질 또는 요소는 그의 작동가능성 유용성을 보존하는 임의의 편리하고, 적합한 방식으로 보관된 상태로 실무자에게 제공될 수 있다. 예를 들어, 요소는 용해, 탈수, 또는 동결건조된 형태일 수 있고; 실온, 냉장 또는 냉동 온도로 제공될 수 있다. 요소는 전형적으로, 적합한 패키징 물질(들)에 함유되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "패키징 물질"이라는 어구는 키트의 내용물, 예컨대, 본 발명의 조성물 등을 내장하는 데 사용되는 하나 이상의 물리적 구조를 지칭한다. 패키징 물질은 바람직하게, 멸균, 오염물질이 없는 환경을 제공하는, 널리 공지된 방법에 의해 구성된다. 키트에서 사용되는 패키징 물질 유전자 발현 검정법에서 및 치료 수행에서 상업적으로 사용되는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "패키지"라는 용어는 개별 키트 요소를 수용할 수 있는, 적절한 고체 매트릭스 또는 물질, 예컨대, 유리, 플라스틱, 종이, 호일 등을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 패키지는 적합한 양의, 항TL1A 항체 및/또는 TL1A에 대한 프라이머 및 프로브를 함유하는 본 발명의 조성물을 함유하는 데 사용되는 유리 바이알 또는 사전 충전식 시린지일 수 있다. 패키징 물질은 일반적으로 키트 및/또는 그의 요소의 내용물 및/또는 용도를 표시하는 외부 라벨을 갖는다.

실시예

[0133] 하기 실시예는 본원에 기술된 실시양태를 예시하는 것이며, 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 구체적인 물질을 언급하는 경우, 이는 단지 예시하기 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자는 본 발명의 능력을 발휘하지 않고도, 본 개시내용의 범주로부터 벗어남 없이, 등가의 수단 또는 반응물을 개발할 수 있다.

실시예 1: 인간화된 항TL1A 항체의 생성 및 특징화

- [0135] 뮤린 항TL1A 항체를 인간화하여 잠재적인 면역원성을 감소시켰다. 서열번호: 26을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 28을 포함하는 경쇄 가변 영역을 생성하도록 경쇄 가변 영역로 이식된 뮤린 5C3D11 CDR(서열번호: 9, 12, 15, 18, 21, 24)로 구성된, 제1 변이체 12835를 생성하였다. 불행하게도, 클론 12835는 아홉(9) 개의 프레임워크 복귀 돌연변이(뮤린 프레임워크 잔기)를 함유하는 바, 그 결과로 불완전화하게 인간화된 변이체가 생성된다. 투여된 항체에 대한 면역 반응을 일으키는 피험체의 기회를 감소시키기 위해서는 완전한 인간화가 중요하다. 결과적으로, 본 목적은, 모체 12835 항체의 기능적 활성을 유지하면서, 뮤린 프레임워크 잔기를 더 적게 포함하는 인간화 항체를 생성하는 것이었다. 불행하게도, 서열의 시각적 검사를 사용하여, 항체의 기능에 중요한 뮤린 프레임워크 잔기를 중요하지 않는 것과 구별하고, 이로써, 어떤 아미노산 잔기가 상응하는 인간 프레임워크 잔기에 의해 대체될 수 있는지를 분간한다는 것은 쉽지 않다. 그러므로, 제1 단계로서, 12835를 가장 유사한 완전 인간 생식계열 프레임워크(NCBI의 igblast 툴에 의해 결정된 바, IGV1-46*02 및 IGKV3-20*01)로 CDR 이식하여 다시 인간화하였다. 이러한 클론이 L8이고, 카바트, 코티아 및 IMGT 방법의 조합에 의해 정의되는 바, 5C3D11 및 12835 CDR을 포함한다(HCDR1, GFDIQLTYMH; HCDR2, RIDPASGHTKYDPKFQV; HCDR3, SRSGGLPDV; LCDR1, RASSSVSYM; LCDR2, ATSNLAS; LCDR3, QQWSGNPRT).
- [0136] 본 연구에서, 모체 12835 항체의 기능적 활성을 보유하는 더 많은 인간 유사 항체를 확인하기 위해 12835의 다수의 변이체를 제조하고, 시험하였다. 제1 단계에서, 유의적으로 더 적은 뮤린 프레임워크 잔기를 함유하는 변이체를 확인하였다. 이어서, 뮤린 프레임워크 잔기는 함유하지 않지만, 모체 12835 항체의 기능적 활성 및/또는 친화성은 그대로 유지하는 다중 변이체를 확인하기 위해 12835의 CDR 라이브러리를 완전 인간 생식계열 프레임워크와 조합하였다.
- [0137] **뮤린 5C3D11 및 인간화된 구성체 12835의 파지 발현 시스템으로의 클로닝**
- [0138] 뮤린 5C3D11 및 인간화된 12835 둘 모두의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 DNA를, 인간 카파 경쇄 불변 도메인 및 인간 G1 중쇄 불변 도메인 1을 함유한 파지 발현 벡터로 클로닝하였다. 추가로, 벡터는 정제 및 검출을 촉진시키기 위하여 중쇄의 카복시 말단 단부에 his 태그 및 혜마글루티닌 A 태그를 함유한다. 인간 불변 도메인을 함유하는 파지 발현 벡터로 뮤린 가변 영역을 클로닝함에 따라 키메라 5C3D11이 발현된다.
- [0139] 뮤린 5C3D11 중쇄 가변 영역 DNA(서열번호: 1) 및 경쇄 가변 영역 DNA(서열번호: 4)를 박테리아 발현을 위해 코돈 최적화하여 각각 서열번호: 2 및 5를 생성한다. 인간화된 12835 중쇄 가변 영역 DNA를 코돈 최적화하여 서열 번호: 25를 생성하고, 경쇄 가변 영역 DNA를 코돈 최적화하여 서열번호: 27을 생성하였다.
- [0140] **E. 콜라이의 주변세포질 공간에서의 Fab의 발현 및 정량화**
- [0141] E. 콜라이의 주변세포질 공간에서 Fab를 발현 및 정량화하여 클로닝을 확인하였다. 요약하면, 배양물 밀도가 OD600에서 0.9 - 1.1에 도달할 때까지, XL-0 박테리아를 37°C 하에 2X YT 배지 중에서 성장시켰다. 이어서, 이소프로필 β -D-티오갈락토시드를 세포에 첨가하여 최종 농도가 1 mM이 되도록 만들고, 3.0 mL의 배양물을 14 mL 스냅-탑 튜브로 옮겨 놓았다. 각 튜브를 25 μ L의 고역가 파지 스톡으로 형질감염시키고, 배양물을 37°C 하에 진탕기(225 rpm)에 놓았다. 1시간 후, 온도를 25°C로 변경하고, 배양물을 추가로 14-16 h 동안 성장시켰다. 세포를 에펜도르프 5810R 원심분리기(~3,200 x g)에서 30 min 동안 3,900 rpm으로 원심분리하여 수집하고, 상청액을 경사분리하고, 세포를 0.3 mL의 용해 완충제(30 mM Tris, pH 8.0, 2 mM EDTA, 20% 수크로스, 2 mg/ml 리소자임, 5 U/mL DN아제 I) 중에 재현탁시키고, 15 min 동안 얼음 상에 놓았다. 세포 혼탁액을 1.5 mL 튜브로 옮겨 놓고, 에펜도르프 5424 원심분리기 (~21,000 x g)에서 15 min 동안 15,000 rpm으로 원심분리하여 세포 파편을 펠릿화하였다. 펠릿은 건드리지 않고 조심히 상청액을 제거하고, 사용시까지 4°C에서 보관하였다.
- [0142] Fab 발현을 정량화하기 위해, 96웰 코스타(Costar)-3366 플레이트를 4°C에서 밤새도록 PBS 중에서 50 μ l/웰의 2 μ g/ml 양 항인간 Fd(Southern Biotech, 제품 번호 2046-01, 로트 번호 A7212-VJ06)로 코팅하였다. 플레이트를 0.05% 트윈 20을 함유하는 PBS(PBS-T)로 3회 세척하고, 50 μ l/웰의 샘플 회석액을 첨가하였다. PBS-T로 샘플을 회석하였다. 500 ng/ml를 시작으로 3배로 연속 회석된 인간 Fab (Rockland, 제품 번호 009-01015, 로트 번호 38543)를 이용하여 표준 곡선을 작성하였다. 플레이트를 25°C에서 1 h 동안 인큐베이션하고, PBS-T로 3회 세척하고, PBS-T 중에서 10,000배로 회석된, 50 μ l/웰의 항카파 HRP 접합체(Southern Biotech, 제품 번호 2060-05, 로트 번호 K3114-S506B)와 함께 25°C에서 1 h 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS-T로 3회 세척하고, 50 μ l/웰의 1-스텝 울트라(1-Step Ultra) TMB-ELISA(Thermo Scientific, 제품 번호 34028, 로트 번호 SF2405221)로 발색시켰다. 2 N H₂SO₄를 첨가하여 반응을 종결시키고, H₂SO₄ 첨가 전 및 첨가 후, 각각 스펙트라맥스 (Spectramax) 플레이트 판독기를 이용하여 A650 및 A450을 측정하였다.

[0143] 키메라 5C3D11 및 12835의 특징화 - 필터 리프트 검정법

[0144] 중쇄 및 경쇄 발현의 특징화를 촉진시키고, 바이오티닐화된 항원에의 결합을 통해 Fab 구성체의 기능적 활성을 확인하기 위해 필터 리프트 검정법을 개발하였다. 필터 리프트 검정법 사용시, 각 파지가 뚜렷한 플라크(더 느리게 성장하는 박테리아 존(zone))을 생성하는 조건하에서 박테리아 로운(lawn)을 파지로 감염시킨다. 니트로셀룰로스 필터를 로운 위에 배치하여 발현된 Fab를 포획한다. 이어서, 면역글로불린 또는 웨티드 태그에 대한 바이오티닐화된 항원 및/또는 시약으로 필터를 프로빙할 수 있다.

[0145] 고역가 파지 스톡의 희석액(전형적으로 10^6 배)을 0.35 ml의 전면생장 E. 콜라이 군주 XL 배양물 및 20 μ g/ml 테트라사이클린과 조합하였다. 혼합물을 3.5 ml 탑 아가(루리아 브로쓰 중 0.7% 박터-아가)와 조합하고, LB 아가 플레이트(루리아 브로쓰 중 1.5% 박터-아가) 상에 오버레이시켰다. 플레이트를 37°C에서 6-8 h 동안 인큐베이션하였고, 이 시점에 니트로셀룰로스 필터(Watman 82-mm 직경, 0.45 μ m 공극 크기, GE Healthcare, 제품 번호 10401116)를 상단에 놓았고, 플레이트를 25°C에서 12-15 h 동안 인큐베이션한다. 필터를 제거하고, PBS 중에서 간단히 세정하고, 일정하게 교반하면서, 25°C에서 2 h 동안 5% M-P 차단 용액으로 옮겨 놓았다.

[0146] 이어서, 필터를 3개 조각으로 절단하였는데: 하나는 경쇄 발현을 평가하기 위한 것이고, 하나는 중쇄 발현 평가하기 위한 것이며, 하나는 항원 결합을 평가하기 위한 것이었다. 각 조각을 1차 검출 시약: 경쇄 검출을 위해, 5% M-P 중 1,000배 희석된 염소 항인간 카파, HRP 접합체(Southern Biotech, 제품 번호 2060-05, 로트 번호 K3114-S506B), 중쇄 검출을 위해, 5% M-P 중 1,000배 희석된 래트 항HA, HRP 접합체(Roche, 제품 번호 12013819001), 또는 5% M-P 중 원하는 농도의 바이오티닐화된 항원으로 옮겨 놓았다.

[0147] 바이오틴으로 항원을 표지하기 위해, 500 μ g의 인간 TL1A(Fitzgerald, 제품 번호 30R-AT070, 로트 번호 A13102302)를 물 중에 재현탁시켜 1 mg/ml가 되도록 만들었다. 물 중에 현탁시킨 후, 단백질은 75 mM 아르기닌을 포함하는, 10 mM 트리스, pH 8.5에 있었다. 65 mM NaCl을 포함하는 10 mM 포스페이트 완충제, pH 8.0으로 평형화된 7K MW 컷-오프, 5 ml 제바(Zeba) 스펀 텁염 칼럼(Thermo 제품 번호 89891)을 이용하여 완충제 교환에 의해 트리스 및 아르기닌을 제거하였다. 단백질을 회수한 후, 즉시 그와 EZ-링크 술포-NHS-LC-바이오틴(EZ-Link S)(Thermo 제품 번호 21327)을 5:1 몰로 25°C에서 30 min 동안 조합하여 바이오티닐화하였다. 750 mM 아르기닌을 첨가하여 최종 농도가 75 mM이 되도록 하여 반응을 종결시켰다. 반응물을 얼음으로 옮겨 놓고, 4°C에서 보관하였다.

[0148] 필터를 일정하게 교반하면서, 25°C에서 2 h 동안 인큐베이션하고, PBS-0.05% 트원 20 중에서 5회 세척하였다(매 세척시마다 일정하게 교반하면서 2분씩). 바이오티닐화된 항원으로 프로빙된 필터를, PBS 중의 1% BSA에 5,000 배 희석된 10 ml의 고감도 뉴트라비딘(Neuroavidin), HRP 접합체(Thermo Scientific, 제품 번호 31030)로 옮겨 놓고, 25°C에서 1 h 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 필터를 PBS-0.05% 트원 20 중에서 5회 세척하였다(매 세척시마다 일정하게 교반하면서 2분씩). 모든 필터를 1-스텝 울트라 TMB-블로팅(1-Step Ultra TMB-Blotting)(Thermo Scientific, 제품 번호 37574)으로 발색시켰다.

[0149] 이러한 접근법을 이용하여, 중쇄(**도 1a**) 및 경쇄(**도 1b**)의 발현을 입증하였다. 추가로, 8 nM 바이오티닐화된 인간 TL1A로 필터를 프로빙하였을 때, 염색이 관찰되었으며(**도 1c**), 이는 박테리아가 기능성 Fab를 발현하였다는 것을 나타내는 것이다.

[0150] ELISA에 의한 Fab 결합 특징화

[0151] 필터 리프트 검정법은 항원 결합을 정성 평가한다. 더욱 정량적인 방식으로 키메라 5C3D11의 결합 활성을 인간화된 구성체 12835와 비교하기 위해, ELISA를 개발하였다. 96웰 코스타-3366 플레이트를 4°C에서 밤새도록 PBS 중에서 50 μ l/웰의 2 μ g/ml 인간 TL1A(Fitzgerald, 제품 번호 30R-AT070, 로트 번호 A13102302)로 코팅하였다. 플레이트를 PBS-T로 1회 세척하고, 25°C에서 1 h 동안 100 μ l/웰의 PBS 중 1% BSA(1% BSA)로 차단시켰다. Fab 샘플을 1% BSA를 이용하여 3배 연속 희석하고, 25°C에서 1 h 동안 인큐베이션하였다 (50 μ l/웰). 플레이트를 PBS-T로 3회 세척하고, 1% BSA 중 10,000배 희석된 50 μ l/웰 항인간 카파, HRP 접합체(Southern Biotech, 제품 번호 2060-05, 로트 번호 K3114-S506B)를 25°C에서 1 h 동안 첨가하였다. 특정 검정법에서(연장된 세척 포맷), 플레이트를 대량의 (최대 1 L) PBS-T 중에 놓고, 혼합하면서, 항인간 카파, HRP 접합체 첨가 전 2-5시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS-T로 3회 세척하고, 50 μ l/웰 1-스텝 울트라 TMB-ELISA(Thermo Scientific, 제품 번호 34028, 로트 번호 SF2405221)로 발색시켰다. 2 N H₂SO₄를 첨가하여 반응을 종결시키고, H₂SO₄ 첨가 전 및 첨가 후, 각각 스펙트로미터 플레이트 판독기를 이용하여 A650 및 A450을 측정하였다. 뮤린 TL1A에의 결합을 측정하기 위해, 동일한 프로토콜을 사용하되, 단, 플레이트를 2 μ g/ml 뮤린 TL1A(BioLegend, 제품 번호 753004,

로트 번호 B204691)로 코팅하고, Fab 샘플을 2배 연속 희석시켰다.

[0152] 키메라 5C3D11 Fab의 결합 활성을 인간화된 12835 Fab와 비교하였다(도 2). 비록 IgG 포맷(2가)의 5C3D11 및 인간화된 12835의 결합 활성이 유사하게 나타났지만, Fab 포맷(1가)의 12835의 결합 활성이 키메라 Fab에 비해 다소 감소된 것으로 관찰되었다(도 2). 이러한 차이는 가능하게는 유사한 친화력(2가 포맷) 대비 실제 친화성(1가 포맷)의 차이를 반영하는 것일 수 있다. 1가 검정법 포맷을 이용하면, 키메라 Fab는 인간화된 12835 Fab보다 2 내지 3배더 높은 친화성을 나타낸다.

포획 리프트 검정법

[0154] 니트로셀룰로스 필터(Whatman 82-mm 직경, 0.45 μm 공극 크기, GE Healthcare, 제품 번호 10401116)를 25°C에서 2 h 동안 10 ml의 10 mg/ml 염소 항인간 카파(Southern Biotech 제품 번호 2060-01) 상단에 부유시켰다. 필터를 제거하기 전 잠시 침지시키고, 25°C에서 2 h 동안 10 ml의 5% M-P로 읊겨 놓았다. 필터를 5% M-P로부터 제거하고, PBS로 1회 간단히 세정하고, 대기 건조시켰다. 이어서, 최소로 변형시켜 상기 기술된 필터 리프트 검정법과 동일한 방식으로 필터를 프로세싱하였다. 요약하면, 고역가 파지 스톡의 희석액(전형적으로 10⁶ 배)을 0.35 ml의 전면생장 E. 콜라이 균주 XL 배양물 및 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 테트라사이클린과 조합하였다. 혼합물을 3.5 ml 탑 아가(루리아 브로쓰 중 0.7% 박터-아가)와 조합하고, LB 아가 플레이트(루리아 브로쓰 중 1.5% 박터-아가) 상에 오버레이시켰다. 플레이트를 37°C에서 6~8 h 동안 인큐베이션하였고, 이 시점에 (상기 기술된) 전처리된 니트로셀룰로스 필터를 상단에 놓고, 플레이트를 25°C에서 12~15 h 동안 인큐베이션하였다. 필터를 제거하고, PBS 중에서 간단히 세정하고, 5% M-P 중 원하는 농도로 바이오티닐화된 항원으로 읊겨 놓았다. 필터를 일정하게 교반하면서, 25°C에서 2 h 동안 인큐베이션하고, PBS-0.05% 트윈 20 중에서 5회 세척하고(매 세척시마다 일정하게 교반하면서 2분씩), PBS 중의 1% BSA에 5,000배 희석된 10 ml의 고감도 뉴트라비딘, HRP 접합체(Thermo Scientific, 제품 번호 31030)로 읊겨 놓고, 25°C에서 1 h 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 필터를 PBS-0.05% 트윈 20 중에서 5회 세척하였다(매 세척시마다 일정하게 교반하면서 2분씩). 모든 필터를 1-스텝 울트라 TMB-블록팅(Thermo Scientific, 제품 번호 37574)으로 발색시켰다. 도 3에 제시된 바와 같이 발색된 필터는 TL1A에의 5C3D11의 높은 감수성 및 친화력을 입증한다.

18-7 및 21-3을 비롯한, 다중 활성 인간화된 클론 확인을 위한, 12835로부터의 뮤린 프레임워크 잔기 제거

[0155] 쿤켈(Kunkel) 돌연변이유발법(문헌 [Kunkel TA 1985. PNAS 82:488-492])을 이용하여 뮤린 프레임워크 잔기를 제거하였다. 요약하면, 단일 가닥 M13 플라스미드를 단리하고, DNA 복제를 위해, 뮤린 프레임워크 잔기 대신 인간을 코딩하는 돌연변이원성 올리고뉴클레오티드(들)로 프라이밍하였다. 고리 완성을 위해 연장시킨 후, 박테리아 형질전환으로 야생형 플라스미드(비메이팅된 뮤린 프레임워크 잔기) 및 돌연변이화된 플라스미드(인간 프레임워크 잔기)의 혼합물을 얻었다. 다중 부위에서 동시에 돌연변이유발법을 수행하여 뮤린 및 인간 프레임워크 돌연변이의 다양한 조합을 함유하는 클론 혼합물을 함유하는 작은 조합 라이브러리를 생성하였다. 이어서, 혼합물을 플레이팅하고, 포획 리프트에 의해 스크리닝하여 가장 큰 활성을 가진 프레임워크 조합을 확인하였다. DNA 서열분석에 의해 라이브러리 클론을 특징화하였다.

[0156] Fab를 E. 콜라이에서 발현시키고, ELISA에 의해 정량화하고, 고정화된 항원에 대해 적정함으로써 ELISA에 의해 결합 활성을 평가하였다. Fab 발현, 주변세포질 분획 단리, Fab 발현 정량화 및 ELISA에 의한 항원에의 결합은 모두 상기 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0157] 상기 접근법을 이용하여, 상이한 개수의 뮤린 프레임워크 잔기를 함유하는 다중 활성 클론을 확인하였다. 다양한 개수 및 위치의 뮤린 프레임워크 잔기를 갖는 활성 클론의 예가 하기 표 3에 요약되어 있다.

표 3

표 3. 다양한 양의 프레임워크 복귀 돌연변이를 포함하는 활성 인간화된 5C3D11 구성체

클론	경쇄							중쇄		Mu FR 복귀 돌연변이
	V19	M21	P46	W47	V58	Y71	L20	T71	S93	
12835	V19	M21	P46	W47	V58	Y71	L20	T71	S93	9
1-3					V58I					8
5-2								T71R		8
22						Y71F				8
5-4	V19A	M21L								7
1-4			P46L		V58I					7
2-3	V19A	M21L			V58I					6
3-4	V19A	M21L				Y71F				6
5-1	V19A	M21L						T71R		6
7-4	V19A	M21L	P46L							6
26	V19A	M21L					L20V			6
9-1	V19A	M21L				Y71F		T71R		5
13-2	V19A	M21L						T71R	S93A	5
21	V19A	M21L	P46L		V58I					5
27	V19A	M21L		W47L			L20V			5
10-1	V19A	M21L	P46L	W47L				T71R		4
19	V19A	M21L	P46L	W47L	V58I					4
16-2	V19A	M21L	P46L	W47L	V58I			T71R		3
17-2	V19A	M21L	P46L	W47L		Y71F		T71R		3
18-7	V19A	M21L	P46L	W47L	V58I	Y71F		T71R		2
19-5	V19A	M21L	P46L	W47L			L20V	T71R		3
20-7	V19A	M21L	P46L	W47L				T71R	S93A	3
21-3	V19A	M21L	P46L	W47L			L20V	T71R	S93A	2

[0159]

CDR 이식된 구성체 합성

[0160]

확인된 2개의 클론, 18-7 및 21-3은 단 2개의 뮤린 프레임워크 복귀 돌연변이만 함유하였다. 클론 18-7의 경쇄는 어떤 뮤린 프레임워크 잔기도 함유하지 않은 반면, 클론 21-3의 중쇄는 어떤 뮤린 프레임워크 잔기도 함유하지 않았다. 프레임워크 조합 라이브러리의 스크리닝 결과, CDR 이식된 변이체는 확인되지 않았다(중쇄 및 경쇄, 둘 모두에 뮤린 프레임워크 잔기 없음). 비교를 위해, 쿤켈 돌연변이유발법을 이용하여 CDR 이식된 변이체를 합성하고, ELISA에 의해 특징화된 그의 결합 활성을 비교하였다. 비록 CDR 이식된 구성체가 항원에 결합하기는 하였지만, 인간화된 12835 변이체가 일관되게 항원에 대해 더욱 강력한 결합을 보였다(도 4b).

[0161]

표 3에 제시된 바와 같은 뮤린 프레임워크 잔기의 복귀 돌연변이 제조 후, 중쇄 가변 영역 프레임워크 1-3은 인간 생식계열 IGHV1-46*01, IGHV1-46*02, 및 IGHV1-46*03과 동일한 반면, 경쇄 가변 영역 프레임워크는 인간 생식계열 IGKV3-20*01과 동일하였다.

[0162]

[0163]

BSA에 5,000배 희석된 50 μl /웰의 고감도 뉴트라비딘, HRP 접합체(Thermo Scientific, 제품 번호 31030)와 함께 25°C에서 1 h 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS-T로 3회 세척하고, 50 μl /웰 1-스텝 울트라 TMB-ELISA(Thermo Scientific, 제품 번호 34028, 로트 번호 SF2405221)로 발색시켰다. 2 N H₂SO₄를 첨가하여 반응을 종결시키고, H₂SO₄ 첨가 전 및 첨가 후, 각각 스펙트라맥스 플레이트 판독기를 이용하여 A650 및 A450을 측정하였다.

[0166] 대안적 ELISA 포맷에서 키메라 Fab는 CDR 이식된 Fab보다 더욱 강력하게 항원에 결합한다(**도 5**, 개방형 동그라미와 폐쇄형 동그라미 비교). 인간화된 12835 클론은 키메라와 비교하여 약간 감소된 결합을 보이고(개방형 삼각형과 개방형 동그라미 비교), 그 다음은 클론 18-7 및 21-3이다. 클론 21-3의 결합은 CDR 이식된 변이체와 거의 유사하였고, 이는 뮤린 중쇄 프레임워크 복귀 돌연변이 중 하나가 모체(야생형) CDR과 완전한 결합 활성을 유지하는 데 중요할 수 있다는 것을 제안하는 것이다.

실시예 2: 최적화된 CDR을 갖는 항TL1A 항체의 생성 및 특징화

[0167] CDR 이식된 구성체(완전 인간, 생식계열 프레임워크)의 결합 활성을 회복 및 개선시킬 수 있는 CDR 돌연변이를 확인하기 위해, 6개의 모든 CDR(LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)의 각 위치를 개별적으로 표적 아미노산을 코딩하는 코돈을 NNK로 대체한 축퇴성 올리고뉴클레오티드를 사용하여 쿤켈 돌연변이 유발법에 의해 돌연변이화하였다. 먼저, HCDR3 및 LCDR3의 각 위치에서 한 라이브러리를 합성하였다. 32개의 코돈/20개의 아미노산/1개의 정지 코돈으로 이루어진 이론적 다양성하에 이를 위치 라이브러리를 포획 리프트에 의해 스크리닝하였다. 일부 경우에, 각 위치를 그 자체로 스크리닝한 반면(라이브러리의 이론적 다양성은 32와 같다), 다른 경우에, 특정 CDR의 위치를 풀링하고, CDR 라이브러리로서 스크리닝하였다(라이브러리의 이론적 다양성은 32 x 풀링된 위치의 개수; 예컨대, HCDR3은 7개의 위치로 구성되는 바, 이에 이론적 다양성 크기는 32 x 7 = 224개의 구성원이었다). 라이브러리를 15 내지 1,000 pM 범위 농도의 바이오틱스화된 인간 TL1A에서 스크리닝하였다. 양성 플라크를 피킹하고, 서열분석하였다. 앞서 기술된 바와 같이 Fab를 발현시키고, 주변세포질 분획으로부터 단리하고, ELISA에 의해 특징화하였다. LCDR3 및 HCDR3의 초기 스크린 중 일부에 대한 포획 리프트 스크리닝, DNA 서열분석, 및 ELISA에 의한 상대적인 결합 활성에 대한 요약이 각각 하기 **표 4** 및 **5**에 제시되어 있다. 6개의 CDR 모두의 더욱 완전한 포획 리프트 스크리닝 결과가 하기 **표 6** 내지 **12**에 요약되어 있다.

[0168] 추가로, 대안적 중쇄 가변 영역 프레임워크를 이용하여 구성된 LCDR3 및 HCDR3 라이브러리를 제조하고, 포획 리프트에 의해 스크리닝하였다(**표 13** 및 **14**). 대안적 프레임워크에서 구성된 CDR 라이브러리 스크리닝을 통해, VH1-46*01 프레임워크에서 확인된 일부 돌연변이가 확인되었을 뿐만 아니라, 이전에는 확인되지 않았던 신규한 돌연변이도 확인되었다(예를 들어, 중쇄 CDR3 L98S, V102H, V102F 및 경쇄 CDR3 S92A, S92F, 및 S92Y).

표 4

표 4. 경체 CDR3 위치 스캔(200 pM 항원을 이용하여 스크리닝)

위치	아미노산	플라크	CL 히트	CL 횟	획득한 SEQS	돌연변이 (빈도)	상대적인 ELISA 활성 (가장 강한 결합체에서부터 가장 약한 결합체로의 순으로)
1	Q89	374	19	12	10	H (3) N (3) S (2) Q (2)	Q = N > H, S
2	Q90	322	4	4	2	Q (2)	
3	W91	234	0	6 (무작위)	1	S (1)	W >>> S (불활성)
4	S92	212	44	12	11	E (4) D (2) Q (2) N (1) V (1) H (1)	D, E > H, N, Q > S
5	G93	168	22	12	11	S (3) A (1) D (1) Q (1) G (5)	G = A > D > Q, S
6	N94	224	2	2	1	N (1)	
7	P95	160	10	10	10	P (10)	
8	R96	202	12	12	9	R (9)	
9	T97	662	108	12	12	S (4)	T > S

[0170]

표 5

표 5. 중체 CDR3 위치 스캔(500 pM 항원을 이용하여 스크리닝)

위치	아미노산	플라크	CL 히트	CL 횟	획득한 SEQS	돌연변이 (빈도)	상대적인 ELISA 활성 (가장 강한 결합체에서부터 가장 약한 결합체로의 순으로)
1	S95	228	29	12	12	L (1) S (11)	S >>> L (불활성)
2	G96	272	6	6	5	A (1) G (4)	G > A

[0171]

3	G97	188	7	7	7	G (7)	
4	L98	192	23	12	10	M (2) A (2) L (6)	L = M > A
5	P99	396	58	12	11	P (11)	
6	D101	165	2	2	1	E (1)	D > E
7	V102	>300	57	12	12	M (5) K (2) R (1) S (1) T (1) Q (1) W (1)	M, K, Q, W > V = T

[0172]

표 6

표 6. 중쇄 CDR1 스크리닝 요약(L8 주형; 1-46*02 프레임워크)

[b-TL1A] (pM)	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	CDR SEQ
	G	F	D	I	Q	D	T	Y	M	H	
500	G	F	E	I	Q	D	T	Y	M	H	GFEIQDTYMH
500	G	F	D	P	Q	D	T	Y	M	H	GFDPQDTYMH
500	G	F	D	V	Q	D	T	Y	M	H	GFDVQDTYMH
500	G	F	D	I	G	D	T	Y	M	H	GFDIGDTYMH
500	G	F	D	I	S	D	T	Y	M	H	GFDISDTYMH
500	G	F	D	I	V	D	T	Y	M	H	GFDIVDTYMH
500	G	F	D	I	Q	D	A	Y	M	H	GFDIQDAYMH
500	G	F	D	I	Q	D	S	Y	M	H	GFDIQDSYMH
500	G	F	D	I	Q	D	T	F	M	H	GFDIQDTFMH
500	G	F	D	I	Q	D	T	Y	I	H	GFDIQDTYIH
150	G	F	D	L	Q	D	T	Y	M	H	GFDLQDTYMH
150	G	F	D	P	Q	D	T	Y	M	H	GFDPQDTYMH
150	G	F	D	I	S	D	T	Y	M	H	GFDISDTYMH
150	G	F	D	I	Q	D	T	Y	I	H	GFDIQDTYIH
150	G	F	D	I	Q	D	T	Y	L	H	GFDIQDTYLH

[0173]

표 7

표 7. 중쇄 CDR2a 스크리닝 요약(L8 주형; 1-46*02 프레임워크)

[b-TL1A] (pM)	50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	CDR SEQ
	R	I	D	P	A	S	G	H	T	K	
200	R	L	D	P	A	S	G	H	T	K	RLDPASGHTK
200	R	I	E	P	A	S	G	H	T	K	RIEPASGHTK
200	R	I	D	P	E	S	G	H	T	K	RIDPESGHTK
200	R	I	D	P	A	S	G	H	T	K	RIDPASGHTK
200	R	I	D	P	A	G	G	H	T	K	RIDPAGGHTK
200	R	I	D	P	A	S	A	H	T	K	RIDPASAHTK
200	R	I	D	P	A	S	G	H	I	K	RIDPASGHIK
200	R	I	D	P	A	S	G	H	L	K	RIDPASGHLK
200	R	I	D	P	A	S	G	H	V	K	RIDPASGHVK

[0174]

표 8

표 8. 중쇄 CDR2b 스크리닝 요약(다양한 주형; 1-46*02 프레임워크)

[b-TL1A] (pM)	59	60	61	62	63	64	65	CDR SEQ	주형
	Y	D	P	K	F	Q	V		
100	I	D	P	K	F	Q	V	IDPKFQV	17V
100	L	D	P	K	F	Q	V	LDPKFQV	20L
100	M	D	P	K	F	Q	V	MDPKFQV	20EL
100	S	D	P	K	F	Q	V	SDPKFQV	20L
100	T	D	P	K	F	Q	V	TDPKFQV	20L
100	V	D	P	K	F	Q	V	VDPKFQV	20EL
100	Y	I	P	K	F	Q	V	YIPKFQV	20EL
100	Y	N	P	K	F	Q	V	YNPKFQV	17V, 20EL
100	Y	R	P	K	F	Q	V	YRPKFQV	17R
100	Y	S	P	K	F	Q	V	YSPKFQV	20EL
100	Y	D	P	K	F	R	V	YDPKFQV	6EV
100	Y	D	P	K	F	Q	A	YDPKFQA	6EI, 17L
100	Y	D	P	K	F	Q	D	YDPKFQD	17L
100	Y	D	P	K	F	Q	E	YDPKFQE	20EL
100	Y	D	P	K	F	Q	G	YDPKFQG	17V
100	Y	D	P	K	F	Q	H	YDPKFQH	20EL
100	Y	D	P	K	F	Q	K	YDPKFQK	17L, 17I
100	Y	D	P	K	F	Q	L	YDPKFQL	17V
100	Y	D	P	K	F	Q	M	YDPKFQM	20EL
100	Y	D	P	K	F	Q	N	YDPKFQN	20EL
100	Y	D	P	K	F	Q	P	YDPKFQP	17L, 17I, 17V
100	Y	D	P	K	F	Q	R	YDPKFQR	17L, 17I
100	Y	D	P	K	F	Q	S	YDPKFQS	17L
100	Y	D	P	K	F	Q	T	YDPKFQT	17L, 17I

[0175]

표 9

표 9. 중쇄 CDR3 스크리닝 요약(L8 주형; 1-46*02 프레임워크)

[b-TL1A] (pM)	95	96	97	98	99	101	102	CDR SEQ
	S	G	G	L	P	D	V	
500	L	G	G	L	P	D	V	LGGLPDV
500	S	A	G	L	P	D	V	SAGLPDV
500	S	G	G	A	P	D	V	SGGAPDV
500	S	G	G	M	P	D	V	SGGMPDV
500	S	G	G	L	P	E	V	SGGLPEV
500	S	G	G	L	P	D	K	SGGLPDK
500	S	G	G	L	P	D	M	SGGLPDM
500	S	G	G	L	P	D	Q	SGGLPDQ
500	S	G	G	L	P	D	R	SGGLPDR
500	S	G	G	L	P	D	S	SGGLPDS
500	S	G	G	L	P	D	T	SGGLPDT
500	S	G	G	L	P	D	W	SGGLPDW

[0176]

표 10

표 10. 경쇄 CDR1 스크리닝 요약(L8 주형; 중쇄 1-46*02 프레임워크와 쌍형성)

[b-TL1A] (pM)	24	25	26	27	29	30	31	32	33	34	CDR SEQ
	R	A	S	S	S	V	S	Y	M	Y	
150	G	A	S	S	S	V	S	Y	M	Y	GASSSVSYMY
150	W	A	S	S	S	V	S	Y	M	Y	WASSSVSYMY
150	R	A	S	S	S	V	I	Y	M	Y	RASSSVIYMY
150	R	A	S	S	S	V	S	F	M	Y	RASSSVSFMY
150	R	A	S	S	S	V	S	Y	L	Y	RASSSVSYLY
150	R	A	S	S	S	V	S	Y	M	R	RASSSVSYMR

[0177]

표 11표 11. 경쇄 CDR2 스크리닝 요약(L8 주형;
중쇄 1-46*02 프레임워크와 쌍형성)

[b-TL1A] (pM)	50	51	52	53	54	55	56	CDR SEQ
	A	T	S	N	L	A	S	
150	A	K	S	N	L	A	S	AKSNLAS
150	A	T	P	N	L	A	S	ATPNLAS
150	A	T	E	N	L	A	S	ATENLAS
150	A	T	S	L	L	A	S	ATSLLAS
150	A	T	S	P	L	A	S	ATSPLAS
150	A	T	S	N	L	T	S	ATSNLTS

[0178]

표 12

표 12. 경쇄 CDR3 스크리닝 요약(다양한 주형; 중쇄 1-46*02 프레임워크와 쌍형성)

[b-TL1A] (pM)	89	90	91	92	93	94	95	96	97	CDR SEQ	주형
	Q	Q	W	S	G	N	P	R	T		
200	H	Q	W	S	G	N	P	R	T	HQWSGNPRT	L8
200	N	Q	W	S	G	N	P	R	T	NQWSGNPRT	L8
200	S	Q	W	S	G	N	P	R	T	SQWSGNPRT	L8
200	Q	Q	S	S	G	N	P	R	T	QQSSGNPRT	L8
200	Q	Q	W	D	G	N	P	R	T	QQWDGNPRT	L8
200	Q	Q	W	E	G	N	P	R	T	QQWEGNPRT	L8
200	Q	Q	W	H	G	N	P	R	T	QQWHGNPRT	L8
200	Q	Q	W	N	G	N	P	R	T	QQWNGNPRT	L8
200	Q	Q	W	Q	G	N	P	R	T	QQWQGNPRT	L8
200	Q	Q	W	V	G	N	P	R	T	QQWVGNPRT	L8
200	Q	Q	W	S	A	N	P	R	T	QQWSANPRT	L8
200	Q	Q	W	S	D	N	P	R	T	QQWSDNPRT	L8
200	Q	Q	W	S	Q	N	P	R	T	QQWSQNPRT	L8
200	Q	Q	W	S	S	N	P	R	T	QQWSSNPRT	L8
500	Q	Q	W	S	G	N	P	R	S	QQWSGNPRS	L8
500	Q	Q	F	S	G	N	P	R	T	QQFSGNPRT	16
500	Q	Q	H	S	G	N	P	R	T	QQHSGNPRT	46

[0179]

500	Q	Q	I	S	G	N	P	R	T	QQISGNPRT	16
500	Q	Q	P	S	G	N	P	R	T	QQPSGNPRT	16
500	Q	Q	R	S	G	N	P	R	T	QQRSGNPRT	46
500	Q	Q	Y	S	G	N	P	R	T	QQYSGNPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	H	P	R	T	QQWSGHPRT	16, 46
500	Q	Q	W	S	G	L	P	R	T	QQWSGLPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	Q	P	R	T	QQWSGQPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	S	P	R	T	QQWSGSPRT	16, 46
500	Q	Q	W	S	G	T	P	R	T	QQWSGTPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	M	P	R	T	QQWSGMPRT	16, 46
500	Q	Q	W	S	G	F	P	R	T	QQWSGFPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	K	P	R	T	QQWSGKPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	R	P	R	T	QQWSGRPRT	46
1000	Q	Q	W	S	G	D	P	R	T	QQWSGDPRT	L8
1000	Q	Q	W	S	G	T	P	R	T	QQWSGTPRT	L8

[0180]

표 13

표 13. 중쇄 CDR3 스크리닝 요약(L8mod 주형;
중쇄 1-3*01 관련 프레임워크)

[b-TL1A] (pM)	95	96	97	98	99	101	102	CDR SEQ
	S	G	G	L	P	D	V	
15	S	G	G	L	P	D	H	SGGLPDH
15	S	G	G	L	P	D	R	SGGLPDR
15	S	G	G	L	P	D	F	SGGLPDF
15	S	G	G	L	P	D	V	SGGLPDV
15	S	G	G	S	P	D	V	SGGSPDV

[0181]

표 14

표 14. 경쇄 CDR3 스크리닝 요약(L8mod 주형;
중쇄 1-3*01 관련 프레임워크와 쌍형성)

[b-TL1A] (pM)	89	90	91	92	93	94	95	96	97	CDR SEQ
	Q	Q	W	S	G	N	P	R	T	
15	Q	Q	W	V	G	N	P	R	T	QQWVGNPRT
15	Q	Q	W	A	G	N	P	R	T	QQWAGNPRT
15	Q	Q	W	Y	G	N	P	R	T	QQWYGNPRT
15	Q	Q	W	S	G	N	P	R	T	QQWSGNPRT
15	Q	Q	W	F	G	N	P	R	T	QQWFGNPRT
15	Q	Q	W	Q	G	N	P	R	T	QQWQGNPRT
15	Q	Q	W	S	Q	N	P	R	T	QQWSQNPRT

[0182]

[0183] 실시예 3. 돌연변이화된 (S93) 중쇄를 이용한, 최적화된 CDR을 갖는 항TL1A 항체의 생성 및 특징화

CDR 이식된 중쇄(CDR 이식된 및 21-3)를 함유하는 클론이 중쇄 93번 위치에 뮤린 복귀 돌연변이(S)를 포함한 클론보다 더 낮은 결합 활성을 가졌다. 이러한 이유에서, 추가의 HCDR3 라이브러리를 구성하였다. 라이브러리는 상기 기술된 바와 같이 구성하되, 단, 예외적으로, 각 위치를 별개로 조사한 것과 달리, 모든 위치에 대한 축퇴성 올리고뉴클레오티드를 돌연변이유발법 이전에 혼합하였고, 라이브러리를 합성하고, 풀로서 발현시켰다. L8 중쇄 골격 (S93A)에 대해 수행된 HCDR3 위치 스캐닝과 유사하게, HCDR3의 102번 위치는 포획 리프트 포맷에서 항원 결합을 증강시킨 다중 돌연변이를 생성하였다. 중쇄 S93 주형에 기초하여 HCDR3 라이브러리를 스크리닝한

결과, 중쇄 A93 주형에서 확인된 일부 돌연변이가 확인되었을 뿐만 아니라, 이전에는 확인되지 않았던 신규한 돌연변이도 확인되었다(예를 들어, 중쇄 CDR3 V102I 및 V102Y). 포획 리프트 스크리닝 및 DNA 서열분석에 대한 요약은 하기 표 15에 제시되어 있다.

표 15

표 15. S93을 포함하는 중쇄 주형에
기초한, HCDR3 라이브러리 풀의
포획 리프트 스크리닝

돌연변이	빈도
V102K	10
V102M	7
V102Y	4
V102L	2
V102I	1
V102E	1
V102T	1

[0185]

[0186] 실시예 4. 잠재적인 서열의 변화를 일으키기 쉬운 불안정성 확인 및 조작

몰레큘러 오퍼레이팅 인바이런먼트(MOE: Molecular Operating Environment) 2018.01 소프트웨어((Chemical Computing Group: 캐나다 몬트리올)를 이용하여 공지된 PDB 항체 구조에 기초한, CDR 이식된 구성체 L8의 가변 영역의 가변 영역의 구조적 상동성 모델을 구축하였다. 모델 및 BioMOE 예측 알고리즘을 사용하여 서열의 변화를 일으키기 쉬운 불안정성 평가를 실시하였다. 추가로, 변이체 12835 및 L8을 공지된 잠재적으로 변화를 일으키기 쉬운 서열 모티프에 기초하여 잠재적인 서열의 변화를 일으키기 쉬운 불안정성(liability)에 대해 분석하였다(문헌 [Jarasch et al., J. Pharm. Sci. 104:1885-1898 (2015)]; [Sydow et al., PLOS ONE 9:e100736 (2014)]; [Vlasak and Ionescu mAbs 3:253-263 (2011)]). 이를 접근법을 이용하여, 경쇄 M33, W35, W47, W91 및 N94; 중쇄 D31T32, M34, D52P52a, M69 및 W103(하기 표 17에 요약; FR은 프레임워크를 나타낸다)을 비롯한, 다중 잔기가 잠재적으로 변화를 일으키기 쉬운 것으로 확인되었다.

[0188] CDR 내에 위치하는 모든 잠재적으로 변화를 일으키기 쉬운 위치에서 완전한 포획 리프트 스크리닝을 수행하여 항원 결합은 보존하면서, 상기 잔기들은 제거할 수 있는 아미노산 치환을 확인하였다. 일례로서, 한 스크린은 경쇄 CDR3 N94(잠재적인 탈아미드화 부위)에 중점을 두고 이루어졌다. LCDR3 94번 위치의 초기 포획 리프트 스크린에서는 야생형 서열 대비 증강된 친화성을 보인 돌연변이는 확인되지 않았다. 그러므로, 허용 가능한 돌연변이를 확인하여 이러한 잠재적으로 변화를 일으키기 쉬운 잔기를 제거하기 위해, 초기 포획 리프트 스크린의 조건을 변경하였다. 구체적으로, 야생형 서열이 신호를 제공하지 못한 농도에서 항원으로 스크리닝하는 대신, 항원 농도는 상승시켜 야생형 서열을 발현하는 클론이 리프트 상에서 가시화될 수 있도록 하였다. 이러한 방식으로, 야생형 서열과 유사한 친화도로 결합지만, 문제가 되는 잔기를 제거하는 변이체를 확인할 수 있다.

[0189] LCDR3 94번 위치의 라이브러리에 대해, 대략 3,000개의 클론을 플레이트하고, 포획 리프트에 의해 검정하였다. 1,000 pM 인간 TL1A를 이용하여 포획 리프트를 스크리닝하였고, 가장 진한 염색 강도를 보인 8개의 플라크 및 더 옅은 염색 강도를 보인 6개의 플라크를 피킹하고, 서열분석하였다. 결과는 하기 표 16에 요약되어 있다. 예상대로, 2개의 가장 진한 염색 플라크는 야생형 잔기, N94를 발현하였다. 그러나, 다른 남은 6개의 진한 염색 플라크는 T94를 발현하였고, 이는 변이체 N94T가 잠재적인 탈아미드화 부위는 제거하면서, 야생형 서열의 결합 친화성을 대체로 보존한다는 것을 시사하는 것이다. 추가로, 더 옅은 염색 플라크로부터의 5개의 상이한 서열이 확인되었다. 이는 D, F, K, R 및 S를 포함하였다. 비록 이들 대안적인 서열이 야생형 서열보다 친화성이 다소 더 낮을 수는 있지만, 이들은 모두 다른 곳에서 확인된, 더 높은 친화성의 다른 돌연변이와 조합되었을 때, N94를 위한 대체로서의 역할을 할 수 있다.

표 16

표 16. 임계적으로 변화를 일으키기 쉬운 부위 LCDR3 N94에서의 대안적 잔기의 확인
(1,000 pM 항원을 이용하여 스크리닝)

클론	포획 리프트 염색	뉴클레오티드 서열	DNA	아미노산 서열	단백질
L8	진한 염색	AAT	-	N	-
L3-6-01, -04	진한 염색	ACT	서열번호: 75	T	서열번호: 76
L3-6-02, -07	진한 염색	AAT	-	N	-
L3-6-03, -05, -06, -08	진한 염색	ACG	서열번호: 77	T	서열번호: 76
L3-6-09	옅은 염색	GAT	서열번호: 79	D	서열번호: 78
L3-6-10	옅은 염색	TTT	서열번호: 81	F	서열번호: 80
L3-6-11, -12	옅은 염색	AAG	서열번호: 83	K	서열번호: 82
L3-6-14	옅은 염색	CGG	서열번호: 85	R	서열번호: 84
L3-6-15	옅은 염색	TCT	서열번호: 87	S	서열번호: 86

[0190]

표 17

표 17. 임계적으로 변화를 일으키기 쉬운 잔기 및 변화를 일으키기 쉬운 불안정성을 제거하는 활성 변이체의 요약

체	잔기(위치)	대안(들)	코멘트
경쇄	M33 (CDR1)	L	
	W35 (FR2)		
	W47 (FR2)	I	인간 생식계열 서열과 매칭시키기 위해 I로 변이
	W91 (CDR3)		
	N94 (CDR3)	D, F, K, R, S, T; H, L, M, Q	
중쇄	D31T32 (CDR1)	A32	
	M34 (CDR1)	I, L	
	D52P52a (CDR2)	E52	
	M69 (FR3)	I69	대안적 중쇄 프레임워크 VH1-3*01에 기초하여 모든 변이체에서 제거
	W103 (FR4)		

[0191]

[0192] 실시예 5. E. 콜라이에서 발현 증강을 부여하는 돌연변이 확인

포획 리프트에 의한 CDR 라이브러리의 스크리닝 동안 확인된 특정 돌연변이의 경우, ELISA 포맷에서 항상 증강된 결합을 보이지는 못했지만, 박테리아의 주변세포질 공간에서는 일관되게 다른 변이체보다 더 높은 수준으로 가용성 Fab를 발현하였다. 특히, 이러한 현상은 중쇄 CDR2 위치 V65(V65G, V65T, 및 V65K) 및 경쇄 CDR1 위치 R24(R24G)에서 관찰되었다. 포획 리프트 스크리닝 포맷은 친화성이 신호 강도에 미치는 영향은 최대화시키면서, 상이한 발현 수준에 미치는 영향은 최소화시키도록 구성된 것이기 때문에, 이는 놀라운 결과였다. 결과적으로, 이를 돌연변이에 주목하였고, 이를, 돌연변이가 포유동물 발현 시스템에서 온전한 면역글로불린으로서 발현되는 후보물질에 발현 및/또는 열안정성 이익을 부여하는지 여부를 측정하기 위하여, 친화성을 증강시킨 돌연변이를 포함하는 후속 조합 라이브러리로 통합시켰다.

[0194] 실시예 6. 조합 HCDR3 및 LCDR3 돌연변이를 갖는 항TL1A 항체의 생성 및 특징화

HCDR3 및 LCDR3, 둘 모두에서 유익한 돌연변이에 관한 초기의 확인에 기초하여, 추가의 라이브러리를 합성하고,

발현하고, 스크리닝하여 결합 친화성을 추가로 개선시킬 수 있는 비의존 돌연변이의 조합을 확인하였다. 위치 스캐닝에서 확인된 돌연변이의 서브세트를 코딩하는 올리고뉴클레오티드를 사용하여 2개의 부위 돌연변이유발법에 의해 라이브러리를 구성하였다. 야생형 잔기를 코딩하는 올리고뉴클레오티드 또한 포함하였다. 이러한 조합 라이브러리는 30개의 상이한 변이체: 야생형(돌연변이 부재), 단일 돌연변이를 함유하는 변이체 9개(표 4 및 5)에서 제시된 바와 같은, 위치 스크린에서 확인된 변이체와 중복), 및 20개의 고유한 조합을 함유하였다. 200 pM 항원을 이용하여 포획 리프트 스크리닝한 결과, 21개의 활성 클론이 확인되었다. 21개의 클론에 대한 DNA 서열 분석 결과, 다른 것들보다 더욱 빈번하게 이루어진 특정 조합이 확인되었다(하기 표 18).

표 18

표 18. 조합 라이브러리 스크리닝 및 DNA 서열 요약

		HCDR3 V102X				
		M	K	Q	W	V
LCDR3 S92X	D	4	4	0	0	0
	E	0	1	0	1	0
	H	0	0	0	0	0
	N	0	4	0	1	0
	Q	1	0	1	0	0
	S	0	3	0	1	0

[0196]

[0197] 이어서, 다중 조합 라이브러리를 합성하고, 발현하고, 스크리닝하였다(하기에서 설명). 일반적으로 이들 라이브러리는 친화성을 개선시키는 것으로 확인된 돌연변이(실시예 2 및 3)를 잠재적으로 변화를 일으키기 쉬운 잔기를 변경시킨 돌연변이(실시예 4)와, 및 잠재적으로 증강된 열안정성/발현을 부여한 돌연변이(실시예 5)와 조합하였다. 조합 라이브러리를 다중 ELISA 포맷으로 스크리닝하여 추가 개발을 위해 최상의 속성(친화성, 선택성, 막 결합된 TL1A에의 결합, 및 개발가능성)을 갖는 클론을 확인하였다. 하기 표 19 내지 22에 요약되어 있는 바와 같이, 상이한 VH 생식계열 주형을 이용한 최적화된 다양한 CDR 서열을 갖는 다중 변이체가 확인되었다.

표 19

표 19. 1-46*02 종쇄 주형에 기초한 종쇄 CDR

클론 ID	SEQ ID	HCDR1 (26-35)	SEQ ID	HCDR2 (50-65), (제1 P는 52a이다)	SEQ ID	HCDR3 (93-102)
출발	553	GFDIQTDTYMH	554	RIDPASGHTKYDPKFQV	565	ARSGGLPDV
34	553	GFDIQTDTYMH	555	RIEPASGHIKYDPKFQG	566	ARSGGLPDW

[0198]

2	553	GFDIQTDTYMH	556	RIEPASGHIKYSPKFQG	566	ARSGGLPDW
52	553	GFDIQTDTYMH	556	RIEPASGHIKYSPKFQG	566	ARSGGLPDW
46	553	GFDIQTDTYMH	557	RIEPASGHVKYSPKFQV	566	ARSGGLPDW
47	553	GFDIQTDTYMH	558	RIEPASGHVKYDPKFQT	566	ARSGGLPDW
14	553	GFDIQTDTYMH	559	RIDPASGHIKYDPKFQK	567	ARSGGLPDM
16	553	GFDIQTDTYMH	560	RIDPASGHVKIDPKFQV	567	ARSGGLPDM
17L	553	GFDIQTDTYMH	561	RIDPASGHLKYDPKFQV	567	ARSGGLPDM
17L-1	553	GFDIQTDTYMH	562	RIDPASGHLKYDPKFQR	567	ARSGGLPDM
23	553	GFDIQTDTYMH	563	RIDPASGHLKYDPKFQN	568	ARSGGLPDK
A1	553	GFDIQTDTYMH	563	RIDPASGHLKYDPKFQN	568	ARSGGLPDK
53	553	GFDIQTDTYMH	564	RIEPASGHLKYDPKFQE	568	ARSGGLPDK
E1	553	GFDIQTDTYMH	564	RIEPASGHLKYDPKFQE	568	ARSGGLPDK
	484	DTYMH	485	PASGH	486	SGGLPD

[0199]

표 20

표 20. 3-20*01 경쇄 주형에 기초한 경쇄 CDR

클론 ID	SEQ ID	LCDR1 (24-33)	SEQ ID	LCDR2 (50-56)	SEQ ID	LCDR3 (89-97)
출발	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
34	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
2	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
52	570	GASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
46	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
47	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
14	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
16	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
17L	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
17L-1	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
23	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
A1	570	GASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
53	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
E1	570	GASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
<hr/>						
		서열번호: 487 ASSSVSYMY		서열번호: 488 ATSNLAS		서열번호: 489 GNPRT

[0200]

표 21

표 21. 1-3*01 중쇄 주형에 기초한 중쇄 CDR

클론 ID	SEQ ID	HCDR1 (26-35)	SEQ ID	HCDR2 (50-65), (제1 P는 52a이다)	SEQ ID	HCDR3 (93- 102)
출발	553	GFDIQDTYMH	554	RIDPASGHTKYDPKFQV	578	ARSGGLPDV
3-17L V-A	553	GFDIQDTYMH	574	RIDPASGHLKYDPKFQG	579	ARSGGLPDM
3-17L	553	GFDIQDTYMH	574	RIDPASGHLKYDPKFQG	579	ARSGGLPDM
L8mod	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	578	ARSGGLPDV
X-V	553	GFDIQDTYMH	554	RIDPASGHTKYDPKFQV	580	ARSGGLPDF
X	553	GFDIQDTYMH	554	RIDPASGHTKYDPKFQV	580	ARSGGLPDF
H3-1	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	581	ARSGGLPDL
XL3-6	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	580	ARSGGLPDF

[0201]

XL3- 10	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	580	ARSGGLPDF
XL3- 15	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	580	ARSGGLPDF
L3-13	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	580	ARSGGLPDF
H2-2	553	GFDIQDTYMH	576	RIDPASGHSKYDPKFQV	580	ARSGGLPDF
H2-5	553	GFDIQDTYMH	577	RIDPASGHYKYDPKFQV	580	ARSGGLPDF

[0202]

표 22

표 22. 3-20*01 경쇄 주형에 기초한 경쇄 CDR

클론 ID	SEQ ID	LCDR1 (24-33)	SEQ ID	LCDR2 (50-56)	SEQ ID	LCDR3 (89-97)
줄발	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
3-17L V-A	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
3-17L	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
L8mod	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
X-V	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
X	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
H3-1	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
XL3-6	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	582	SQWSGNPRT
XL3-10	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	583	QQWSGNPRS
XL3-15	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	584	QQWSRNPNRT
L3-13	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	585	QQWKGNPRT
H2-2	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
H2-5	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT

[0203]

표 19 내지 22에 제시된 CDR을 갖는 Fab를 다중 포맷으로 인간 TL1A에의 결합에 대하여 시험하였다. 먼저, 인간 TL1A를 ELISA 플레이트의 표면 상에 고정화시키고, 도 8 및 9에 제시된 바와 같이, 가용성 Fab 변이체를 적정하였다. 이어서, 균일한(포화) 정량의 가용성 Fab 변이체를 ELISA 플레이트의 표면 상에 포획화시키고, 도 10 내지 13에 제시된 바와 같이, 가용성, 바이오티닐화된 인간 TL1A를 적정하였다. 두 모든 ELISA 포맷에서, Fab 변이체 모두 인간 TL1A에 결합하였고, CDR 이식된 변이체, L8 대비, 유의적으로 증강된 결합을 보였다. 추가로, 프레임워크에 뮤린 복귀 돌연변이를 전혀 갖지 않거나, 또는 유의적으로 더 적게 갖고 있으면서, 변이체는 모두 잘 결합하거나, 또는 변이체 12835보다 더욱 잘 결합하였다. 결과로서, 본 실험을 통해 항TLIA 가변 영역 세트가 높은 결합 친화성, 및 인간 생식계열 Ig 서열과의 높은 상동성을 보였다는 것이 설명되었다.

Fab 변이체 모두 막 결합된 인간 TL1A에의 결합에 대해 시험하였다. 본 연구를 위해, 인간 TL1A로 형질감염된 HEK293 세포주를 사용하였다. 5% CO₂하에 37°C 인큐베이터에서 막 결합 인간 TL1A를 발현하는 293 세포를, L-글루타민, 글루코스, 피루브산 나트륨, 및 폐놀 레드(ThermoFisher 카탈로그 번호 11995-065) + 10% 우태아 혈청, 1X 페니실린-스트렙토마이신(Fisher 카탈로그 번호 15140122) 및 2 µg/ml 퓨로마이신(Gibco 카탈로그 번호 A11138-03)을 함유하는 DMEM 중에서 유지시켰다. 검정 3일 전, T-75 플라스크에 3 x 10⁶개의 세포를 시딩하여, 검정 당일 플라스크 전면생장률이 90-95%가 되도록 하였다. 배지를 흡인시키고, 세포 단일층을 5 ml PBS로 부드럽게 세척하였다. 단일층에 대하여 10 ml 빙냉 1% BSA/PBS를 반복적으로 피펫팅하여 부착성 세포를 제거하였다. 세포를 계수하고, 분석하고자 하는 각 샘플에 대하여 5 x 10⁵개씩 분취하였다. 4°C에서 5분 동안 300xg로 원심 분리하여 세포를 수집하고, 세액을 폐기하였다. 1% BSA/PBS 중에 희석된 100 µl Fab 또는 IgG에 세포를 재현탁시키고, 30 min 동안 얼음 위에 놓았다. 이어서, 세포를 1 ml 1% BSA/PBS로 세척하고, 4°C에서 5 min 동안 300xg로 원심분리하여 수집하였다. 세액을 폐기하고, BSA/PBS 중에 1:200으로 희석된, 100 µl 2차 염소 F(ab')2 항인간 카파 FITC(Southern Biotech 카탈로그 번호 2062-02) 또는 염소 F(ab')2 항인간 IgG PE(Southern Biotech 카탈로그 번호 2043-09) 접합체를 첨가하였다. 세포를 30 min 동안 얼음 위에 놓았다. 마지막으로, 세포를 1 ml BSA/PBS로 세척하고, 4°C에서 5 min 동안 300xg로 원심분리하여 수집하였다. 세액을 제거하고, 세포를 500 µl 1% BSA/PBS 중에 재현탁시켰다. 신톡스 AAD밴드 레디플로우 리에이션트(Sytox Advanced ReadyFlow Reagent)(ThermoFisher 카탈로그 번호 R37173)를 샘플당 1 방울씩 첨가하고, 샘플을 애튠 NxT 플로우 사이토미터(Attune NxT Flow Cytometer) (ThermoFisher)에서 분석하였다. 도 14에 제시된 바와 같이, 변이체 모두 막 결합된 인간 TL1A에 결합하였다.

이어서, 모든 Fab 변이체를 다른 TNFSF 구성원 TRAIL, LIGHT 및 Fas와 비교하여 인간 TL1A에 대한 그의 선택성에 대해 특징화하였다. 요약하면, ELISA 플레이트를 4°C에서 밤새도록 PBS 중 1 µg/ml의 50 µl 웰 항원(Fas/TNFSF6, R&D Systems, 카탈로그 번호 126-FL/CF; TRAIL/TNFSF10, R&D Systems, 카탈로그 번호 375-TL/CF; LIGHT/TNFSF14, R&D Systems, 카탈로그 번호 664-LI/CF)로 코팅하였다. 플레이트를 PBS-T로 3회 세척하고, 100 µl의 BSA/PBS로 차단하였다. 차단액을 폐기하고, Fab 변이체 또는 대조군 항체(Fas/TNFSF6, R&D Systems, 카탈로그 번호 AF126; TRAIL/TNFSF10, R&D Systems, 카탈로그 번호 AF375; LIGHT/TNFSF14, R&D Systems, 카탈로그

번호 AF664)를 $50 \mu\text{l}$ 1% BSA/PBS 중에서 적정하고, 25°C에서 1 h 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS-T로 3회 세척하고, 2차 HRP 접합된 항체(1% BSA/PBS 중 5,000배로 희석)를 25°C에서 1 h 동안 첨가하였다. 플레이트를 PBS-T로 3회 세척하고, 발색시켰다. 도 15 내지 20에 제시된 바와 같이, 변이체 중 어느 것도 관련 패밀리 구성원에 대해 검출가능한 결합을 보이지 않았고, 이는 인간 생식계열 프레임워크 주형을 사용하여 더 높은 친화성을 조작하면서, 다른 TNFSF 패밀리 구성원 대비 인간 TL1A에 대한 선택성은 보존되었다는 것을 시사하는 것이다.

[0207] 실시예 7: 상이한 IgG 불변 영역 상에 발현된 선택된 인간화된 변이체의 특징화

[0208] 상기 표 19 및 20으로부터의 클론 14, 17L, 23, 34, 47, 및 53의 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 카파 경쇄 불변 영역, 및 변형된 IgG1 또는 IgG2 중쇄 골격 상에 각각 상에 클로닝하였다. 변형된 IgG1 골격 및 IgG2는 항체의 잠재적인 이팩터 기능을 감소시키도록 선택하였다. 일시적 발현 및 정제 특징은 하기 표 23에 제시되어 있다. 이들 변이체의 경우, 모두 IgG2보다는 변형된 IgG1로서 더 우수하게 발현되었다. 추가로, 수두률은 박테리아에서 특정 돌연변이가 발현에 미치는 영향과 관련하여 수행된 관찰 결과와 일치하였다(실시예 5 참조). 구체적으로, 최고 발현 변이체 14, 34, 및 47은 또한 중쇄 CDR2 V65G, V65T 또는 V65K에 돌연변이를 포함한 반면, 최저 발현 변이체 17L, 23, 및 53은 그를 포함하지 않았다.

[0209] 일반적으로, 항원 코팅된 플레이트에의 결합에 대한 ELISA(도 21), 및 가용성, 바이오티닐화된 항원의 포획에 대한 ELISA(도 22)에 의해 평가한 바, 두 포맷(변형 IgG1 및 IgG2) 모두, 모든 변이체의 인간 TL1A에의 결합은 보존되었다. 추가로, 모든 변이체에서 막 결합된 인간 TL1A에의 결합은 보존되었고, 단, 예외적으로, 변이체 53의 경우, IgG2로서 발현된 때에는 그렇지 않았다(도 23). 마지막으로, 클론 중 어느 것도 TNFSF 패밀리 구성원 Fas, TRAIL, 또는 LIGHT에 대하여 식별가능한 결합을 보이지 않았는다, 다른 TNFSF 구성원 대비 인간 TL1A에 대한 선택성은 유지되었다(도 24).

표 23

표 23. 인간 IgG1(변형) 및 IgG2로서 선택된 CDR 변이체의 발현

클론	IgG1 수율 (mg)	IgG1 순도	IgG2 수율 (mg)	IgG2 순도
34	5.9	90%	3.1	90%
47	5.5	95%	3.2	95%
14	6.1	90%	2.6	95%
17L	0.15	90%	0.03	<80%
23	3.0	80%	0.6	80%
53	1.8	95%	0.1	85%

[0210]

[0211] 실시예 8: 전혈 검정법에서 효력 및 종 선택성의 특징화

[0212] IgG1(변형) 및 IgG2로서 발현된, 본원에 기술된 변이체의 중화 활성 및 효력을 건강한 공여자를 사용하여 인간 전혈 검정법으로 시험하였다. 본 검정법은 문헌 [Cassatella et al., "Soluble TNF-like cytokine (TL1A) production by immune complexes stimulated monocytes in rheumatoid arthritis" *J Immunol.* 2007 Jun 1;178(11):7325-33]이 변형된 방법이고; 이는 TL1A와 그의 수용체 DR3이 상향조절되고, 활성화되는 조건하에서 IFN-γ의 생산을 측정한다. 본 검정법에서, 가용성 및 막 결합된 TL1A, 둘 모두 생산된다. 본 검정법으로부터의 결과는 대장염을 앓는 마우스 모델에서의 생체내 결과와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 문헌 [Takedatsu, "TL1A (TNFSF15) regulates the development of chronic colitis by modulating both T-helper 1 and T-helper 17 activation. *Gastroenterology.* 2008 Aug; 135(2): 552-567]을 참조한다.

[0213] 요약하면, 96웰 플레이트를 4°C에서 밤새도록 PBS 중에서 인간 감마 글로불린으로 코팅하고, 25°C에서 적어도 1시간 동안 항인간 IgG(Fc 단편 특이적)와 함께 인큐베이션하여 면역 복합체(IC: immune complex)를 생성한다. 사용 직전에 플레이트를 PBS로 3회 세척한다. 수집된 혈액 샘플을 IL-12 및 IL-18로 처리하고, 항체를 샘플 중에서 적정하고, 샘플을 플레이트에 첨가하고, 37°C에서 24시간 동안 배지한다. 이어서, 100 μl의 PBS/5% BSA를 각 웰에 첨가하고, 혼합하였다. 플레이트를 5분 동안 500 g로 원심분리한 후, IFN-γ 측정을 위해 ~150 μl의 희석된 혈장을 수집하였다. 혈액의 비율이 더 높기 때문에(95%), 플레이트로부터 무세포 혈장을 더 쉽게 수집할

수 있도록 하기 위해 PBS를 첨가한다. 값이 확실하게 표준 곡선의 선형 범위 내에 있도록 하기 위해 모든 샘플을 희석시킨다. IgG의 포맷(변형 IgG1 또는 IgG2)과 상관없이, 모든 변이체는 IFN- γ 생산에 대해 강력한 억제를 보였다(표 24). 비교를 위해, 뮤린 모체 항체 5C3D11 및 인간화된 12835에 대한 전형적인 IC50 값은 각각 1.38 ± 0.95 nM(공여자 n = 16) 및 9.28 ± 10.71 nM(공여자 n = 4)이다.

표 24

표 24. 인간 전혈 검정법에서의 효력

클론	IgG 하위부류	평균 IC50 +/- SD (nM)	# 공여자
34	G1	0.18 ± 0.05	6
34	G2	0.16 ± 0.06	3
47	G1	1.26 ± 0.40	6
47	G2	1.01 ± 0.16	3
14	G1	0.19 ± 0.06	6
14	G2	0.35 ± 0.13	3
23	G1	0.41 ± 0.10	6
23	G2	0.33 ± 0.12	3
53	G1	0.39 ± 0.06	6

[0214]

[0215] 이어서, 시노몰구스 TL1A와의 최적화된, 인간화된 변이체의 교차 반응성을 평가하기 위해, 시노몰구스 원숭이로부터 수득된 혈액을 사용하여 샘플을 동일한 검정법으로 평가하였다. 인간 전혈을 사용한 검정법과 유사한 방식으로 검정법을 수행하였고, 단, 예외적으로, 변이체를 전체 적정을 수행하기보다는 단일 농도(10 nM)에서 시험하였다. 비록 변이체 47 및 53은 변이체 14, 23, 또는 34 및 뮤린 5C3D11 정도까지 억제하지는 못했지만, 변이체 모두 IFN- γ 생산을 억제하였다(도 25). 본 데이터는 최적화된 인간화된 변이체가 시노몰구스 TL1A와의 교차 반응성을 보존하였다는 것을 입증한다.

[0216]

중화 TL1A 항체 또한 이펙터 부재 IgG1(서열번호: 542로 제시) 분자로서 포맷팅하고, 발현시키고, CHO 세포로부터 정제하고, 상기 기술된 바와 같이 인간(도 26a-c) 및 시노몰구스 원숭이(도 27a-c) 전혈을 사용하여 효력 검정법으로 시험하였다. 결과는 하기 표 25에 요약되어 있다.

표 25

표 25. 인간 및 시노몰구스 전혈 검정법에서 CHO 발현된
변이체의 효력 (IC50, nM)

클론	인간 전혈			시노몰구스 전혈		
	평균	SD	공여자	평균	SD	공여자
14	0.30	0.15	3	0.28	0.04	3
23	0.64	0.21	3	0.72	0.16	3
34	0.24	0.03	3	0.21	0.06	3
53	0.59	0.11	3	1.32	0.23	3
1D1	0.27	0.12	3			
5C3D11				0.18	0.07	3

[0217]

[0218] 본 실험을 통해, 모든 변이체가 활성이고, 강력한 효력을 띠며, 변이체 14 및 34는 전형적으로 인간 혈액에서 가장 큰 효력을 보인다는 것이 확립된다. 모든 변이체는 시노몰구스 혈액 사용시에도 강력한 효력을 띤다. 변이체 14, 23 및 34는 인간 및 시노몰구스 TL1A에 대해 유사한 효력을 보이는 반면, 변이체 53은 인간 TL1A에 대하여 ~2배 더 큰 효력을 나타낸다.

[0219] 실시예 9: 경쟁 검정법

[0220] 표면 플라스몬 공명(SPR: surface plasmon resonance)을 이용하는 결합 경쟁 검정법을 수행하여 시험 항TL1A 항체가 본원에 기술된 임의의 항TL1A 항체와, TL1A 상의 동일한 영역에 결합하는지 여부를 평가한다.

[0221] 참조 항체를, 비아코어 2000 또는 3000 장치를 이용하여 카복시메틸화된 덱스트란 센서 칩 표면(CMS: carboxymethylated dextran sensor chip surface) 상에 아민 커플링을 통해 직접 고정화시킨다. 8.1 mM Na₂HPO₄, 1.47 mM KF₂PO₄, pH 7.2, 237 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 3.4 mM EDTA 및 0.01% 트윈 20(PBS-NET) 중에서 10 nM으로 희석된 재조합 가용성 인간 TL1A 또는 뮤린 TL1A를 10 RI/분 유속으로 약 1분 동안 주입하여 적어도 100 반응 단위(RU: response unit)의 고정화된 항체인 결합 수준을 달성을 한다. 이어서, TL1A 상의 잠재적인 결합 부위 모두를 포화시키기 위하여 참조 항체를 5분 동안 30 nM으로 주입한다. 상기와 같이 확실히 포화될 수 있도록 참조 항체를 반복 주입한다. 이어서, PBS-NET 중 시험 항체 또는 PBS-NET 단독인 대조군을 5분 동안 30 nM으로 주입한다. 시험 항체가 제1 항체로 포화된 TL1A에 결합한다면, 이는 시험 항체가 참조 항체와 비교하여 TL1A 상의 비경쟁 영역에 결합한다는 것을 시사하는 것이다. 시험 항체가 포화된 TL1A에 결합하지 않는다면, 이는 두 항체가 동일한 영역에 결합하거나, 또는 TL1A에의 결합에 대해 경쟁한다는 것을 시사하는 것이다. 이러한 전략 법은 고정화된 시험 항체 및 주입되는 참조 항체를 이용하여, 시험 항체와 TL1A와의 결합 후에 반복될 수 있다. 각 사이클은 반복될 수 있다. 각 사이클 종료시, 3 M MgCl₂의 30초 펄스에 의해, 또는 0.1% TFA, 이어서, PBS-NET의 2회 연속 15초 펄스에 의해 고정화된 항체 표면을 재생시킨다. 모든 주입은 10 Hz 수집률로 25°C에서 수행된다. 모든 센서그램은 대조군 표면 및 완충제 주입, 둘 모두를 이용하여 이중 참조된다.

[0222] SPR을 이용하는 또 다른 결합 경쟁 검정법을 수행하여 시험 항TL1A 항체가 본원에 기술된 임의의 항TL1A 항체와, TL1A 상의 동일한 영역에 결합하는지 여부를 평가한다. 참조 항체를 어레이 간에 3 또는 4개의 상이한 밀도로 커플링된 아민을 통해 SPR 칩에 고정화시킨다. TL1A 단백질을 증가하는 농도 시리즈로 주입하여 경쟁 비닝 실험 동안 동정 파라미터 및 적절한 주입 농도를 추정한다. 일단 비닝 실험에 최적인 항원 농도가 결정되고 나면, 재생 조건(전형적으로 잠시 동안의 낮은 pH 주입)을 평가하여 비닝 검정법의 사이클 사이의 재생을 위해 최적인 조건을 확립한다.

[0223] 중간 농도의 TL1A를 그 단독으로 또는 포화 항체 농도(예컨대, 30–50 µg/mL)에서 시험 항체와 미리 복합체를 형성한 상태로 주입하는, 프리믹스 접근법을 이용하여 비닝을 수행한다. 본 검정법은 시험 항체가 고정화되고, 참조 항체가 TL1A와 미리 복합체를 형성하도록 수행될 수 있다. 고정화된 항체로부터의 고유한 영역에 결합하는 클론은 신호를 증가시키는 반면, 경쟁적 클론은 항원 결합 신호를 감소시킬 것이다. 경쟁 검정법은 모든 클론이 리간드 및 피분석물, 둘 모두로서 시험되도록 수행된다.

[0224] 실시예 10: 다른 항TL1A 항체와 5C3D11 결합 비교

[0225] 하기 표 26에 제시된 바와 같이, 5C3D11 및 12835에 의해 인식되는 에피토프를, 1D1, 1681, 1B4, 및 1A9를 비롯한, 다른 TL1A 항체에 의해 인식되는 에피토프를 비교하기 위해 2회의 에피토프 비닝 연구를 수행하였다.

표 26

표 26. 에피토프 비닝 연구에 사용된 항체 가변 영역 서열

항체	종체	경체
5C3D11	서열번호 3	서열번호 6
12835	서열번호 26	서열번호 28
1D1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDF TYYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNT HYARMLQGRVTMTTDSTRAYMELRSLR SDDTAVYYCARENYYGSGAYRGGMWDVGQ GTTTVSS	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLAZYQQKPGQAPRL LIYDASNRTGIPARFSGSGSGT DFTLTISLEPEDFAVYYCQQRS NWPWTFGQGTKEIK
1681	EVQLLESGGGLVQPGKSLRLSCAVSGFTF STYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISGTGRTT YHADSVQGRFTVSRDNSKNILYQMNLSR ADDTAVYFCTKERGDYYYGVFDYWGQGTL VTVSS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQTISSWLAWYQQTPEKAPKL LIYAASNQSGVPSPRFSGSGSGT EFTLTISLQPDDFATYYCQQYH RSWTFGQGTKEIT
1B4	QVTLKESGPALVKPTQTLTILTCTFSGFSL STSNMGVVWIRQPPGKALEWLHILWDDR EYSNPALKSRLTISKDTSKNQVVLMTNM DPVDTATYYCARMSRNYYGSSYVMDYWGQ GTLTVSS	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC SASSSVNYMHWYQQKPGKAPKLL IYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYCHQWN YGTFGQGTKEIKR
1A9	QIQLVQSGPELKPGETVKISCKASGYTF TTYGMSWVKQAPGKGLKWMGWMNTYSGVT TYADDFKGRFAFSLETSASTAYMQIDNLK NEDTATYFCAREGYVFDDYYATDYWGQGT SVTVSS	DVLMQTPLSLPVSLGDQASISC RSSQNIVHSDGNTYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGIVY CFQGSHVPLTFGAGTKLELK

[0226]

[0227] 친화력을 최소화시키기 위해, 제1 연구에서는 평면 카복시메틸렉스트란 표면 센서 칩(Xantec 제품 번호 SPMXCMRD)을 사용한 반면, 제2 연구에서는 HC30M 센서 칩(Xantec 제품 번호 SPMXHC30M)을 사용하였다. 연속 유동 미세스폿팅을 위한 전개 완충제는 HBS-EP+였고, 유속은 $65 \mu\text{l}/\text{min}$ 이었다. 100 mM MES, pH 5.5 중 18 mM EDC 및 4.5 nM 솔포-NHS로 7 min 동안 칩을 활성화시켰다. 이어서, 항체를 15 min 동안 2개의 복제 프린트에 고정화시켰다. 항체를 10 mM 아세테이트, pH 4.5 중에 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 희석시켰다. 항체를 플레이트간 3개 위치에서 3배 연속 희석액으로 적정하여 농도 시리즈의 상이한 스폿 밀도를 확립하였다. 각 항체를 8회 - 각 희석액에서 2번 씩 스폿팅하였다. 이를 통해 10×8 어레이가 생성되었다. 남은 활성 군은 1 M 에탄올아민, pH 8.5를 이용하여 7 min 웨칭시켜 중화시켰다. 항원은 동종삼량체 단백질이고, IgG는 2가이기 때문에, 프리 믹스 조합을 이용하여 에피토프 비닝을 수행하였다.

[0228]

[제1 에피토프 비닝 연구 - TL1A를 최종 농도 50 nM ($3.3 \mu\text{g}/\text{ml}$)로 제조하고, 333 nM ($50 \mu\text{g}/\text{ml}$) 피분석물(용액상 항체)과, 또는 전개 완충제(대조군)와 혼합하였다. IgG 포맷의 샘플인 경우, $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 은 333 nM 인 반면, Fab 포맷의 샘플인 경우, $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 은 $1 \mu\text{M}$ 이다. 혼합된 샘플을 5 min 동안 어레이 상에 주입하고, 피어스(Pierce) IgG 용리 완충제 및 5 M NaCl의 4:1 혼합물을 이용하여 매회 사이클 후 30 sec 동안 재생시켰다(1 M 최종 농도).

[0229]

[제2 에피토프 비닝 연구 - TL1A를 최종 농도 50 nM ($3.3 \mu\text{g}/\text{ml}$)로 제조하고, $1 \mu\text{M}$ ($150 \mu\text{g}/\text{ml}$) IgG 또는 $2 \text{ M} \mu$ ($200 \mu\text{g}/\text{ml}$) Fab 피분석물(용액상 항체)과, 또는 전개 완충제(대조군)와 혼합하였다. 항체 샘플을 2배로 연속하여 7회 희석하였다(IgG의 경우, 최종 7.8 nM , Fab의 경우, 최종 15 nM). 혼합된 샘플을 5 min 동안 어레이 상에 주입하고, 피어스 IgG 용리 완충제 및 5 M NaCl의 4:1 혼합물을 이용하여 매회 사이클 후 30 sec 동안 재생시켰다(1 M 최종 농도).

[0230]

에피토프 비닝 연구에서, 피분석물로서 시험된 대조군 항체 모두와 고정화된 5C3D11 및 12835의 경우에 뚜렷한 신호(샌드위치)가 관찰되었다(표 27, 상단 2줄). 이러한 결과는 5C3D11 및 12835가 다른 항체와 함께 동시에 TL1A에 결합할 수 있고, 따라서, 상이한 에피토프를 인식한다는 것을 입증하는 것이다.

표 27

표 27. 센드위치를 형성할 수 있는 항체의 능력 요약(예: 그러한 능력 존재)

에피토프 번	리간드	피분석물					
		5C3D11	12835	1D1	1B4	1681	1A9
1	5C3D11	아니오	아니오	예	예	예	예
1	12835	아니오	아니오	예	예	예	예
2	1D1	예	예	아니오	아니오	예	예
2	1B4	예	예	아니오	아니오	예	예
3	1681	예	예	예	예	아니오	예
4	1A9	예	예	예	예	예	아니오

에는 항체가 TL1A 표적에 동시에 결합할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0231]

실시예 11: 항TL1A 효능의 생체내 평가

[0233]

대장염을 앓는 동물 모델에서 항TL1A 항체의 효능을 수행한다. 항TL1A 항체를 디- 또는 트리-니트로벤젠술폰산(D/TNBS: di- or tri-nitrobenzenesulfonic acid) 또는 옥사졸론의 직장내 투여에 의해 유도된 급성 대장염 및 식수 중 DSS의 투여 또는 CD45RB^{hi} T 세포의 전달에 의해 유도된 만성 대장염을 앓는 설치류 모델에서 시험한다. DNBS 및 옥사졸론은 국소화된 궤약 및 염증을 유도한다. DSS 투여는 미란 병변 및 염증성 침윤물을 특징으로 하는 장관의 강간한 전신 염증을 유도한다. 3개의 모델 모두 증상으로는 일반적으로 설사, 잠혈, 체중 감소 및 간혹 직장 탈장을 포함한다. 예방 모델에서, 항체 치료는 대장염 유도 화합물 투여 출발시 시작된다. 치료 모델에서, 항체 치료는 유도 개시 후 7일째 시작된다. 치료가 체중, 대변 굳기, 및 잠혈에 미치는 효과 뿐만 아니라, 상피 보존 및 염증성 침윤물 정도에 미치는 미시적 효과를 측정한다. 대변 굳기 및 잠혈 존재에 기초하여 매일 임상 점수화를 수행하여 질환 활동 지수(DAI: disease activity index)를 제공한다.

[0234]

실시예 12: 1상 임상 시험

[0235]

크론병을 앓는 피험체에서 본원에 제공된 항TL1A 항체의 안전성, 내약성, 약동학적 성질 및 약력학적 성질을 평가하는 1상 임상 시험을 수행한다.

[0236]

단일 용량 상승(SAD: single ascending dose) 아암: 각 군의 피험체(피험체는 위험 변이체의 존재 여부에 기초하여 그룹화된다)는 단일 용량의 항체 또는 위약을 받는다. 예시적인 용량은 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 및 800 mg의 항체, 또는 5 내지 30 mg/kg이다. 미리 결정된 시점에 안전성 모니터링 및 PK 평가를 수행한다. PK 데이터 평가에 기초하여, 및 항체가 내약성이 우수하다고 간주된다면, 동일 군 내에서 또는 추가의 건강한 피험체 군에서 용량의 단계적 증량이 이루어진다. 미리 정의된 최대 노출에 도달하지 않거나, 또는 불내약성의 부작용이 뚜렷하게 나타나지 않는다면, 용량의 단계적 증량은 계속된다.

[0237]

다중 용량 상승(MAD: multiple ascending dose) 아암: 각 군의 피험체(피험체는 위험 변이체의 존재 여부에 기초하여 그룹화된다)는 다중 용량의 항체 또는 위약을 받는다. 용량 수준 및 투약 간격은 SAD 데이터로부터 안전한 것으로 예측되는 것으로 선택된다. 용량 수준 및 투약 빈도는 적절한 안전성 파라미터가 모니터링될 수 있도록 수일 동안 항정 상태로 유지되는 전신 순환 내에서의 치료 약물 수준을 달성하도록 선택된다. 샘플을 수집하고 분석하여 PK 프로파일을 측정한다.

[0238]

포함 기준: 18세부터 55세 사이의 가임 능력이 없는 건강한 피험체. 건강하다는 것은 상세한 병력, 혈압 및 맥박수 측정을 포함하는, 완전한 신체 검사, 12 유도 ECG 및 임상 실험실 검사에 의해 확인되는, 임상적으로 관련된 이상이 없는 것으로 정의된다. 가임 능력이 없는 여성 피험체는 하기 기준 중 적어도 하나를 충족하여야 한다: (1) 대안적인 병적 또는 생리적인 이유 없이 적어도 12개월 동안 연속하여 월경이 멎춘 것으로 정의되는 폐경기후 상태에 도달하였고; 혈청 여포 자극 호르몬(FSH: follicle stimulating hormone) 수준이 폐경기후 여성에 대한 실험실 참조 범위 내에 있을 것; (2) 자궁 절제술 및/또는 양측 난소절제술을 받은 것이 문서로 기록되어 있을 것; (3) 의학적으로 난소 기능 상실인 것으로 확인받았을 것. 다른 모든 여성 피험체(난관 결찰을 받은 피험체 및 자궁 절제술, 양측 난소절제술 및/또는 난소 기능 상실에 대한 문서상 기록이 없는 여성)는 가임 능력이 있는 것으로 간주될 것이다. 신체 질량 지수(BMI: Body Mass Index) 17.5 내지 30.5 kg/m²; 및 전체 체중 > 50 kg(110 lbs). 피험체(또는 법적 대리인)가 본 연구의 모든 관련 측면에 대해 정보를 받았음을 나타내는 개인적으로 서명하고 날짜를 기입한 사전 동의 문서의 증거.

- [0239] 하기 2개 군의 건강한 피험체가 선택된다: 그의 존재가 크론병에 대한 민감성 증가와 연관이 있는 것인 위험 변이체를 갖는 피험체, 및 위험 변이체가 없는 피험체.
- [0240] **배제 기준:** 임상적으로 유의적인 혈액, 신장, 내분비, 폐, 위장, 심혈관, 간, 정신, 신경, 또는 알레르기 질환(약물 알레르기는 포함하나, 투약 시점의 비치료, 무증상, 계절성 알레르기는 배제)의 증거 또는 병력. 하기 혈청 검사들 중 임의의 것에서 양성 반응 결과를 보였던 이력이 있거나, 또는 현재 그러한 결과를 보이는 피험체: B형 간염 표면 항원(HBsAg: Hepatitis B surface antigen), B형 간염 코어 항체(HBcAb: Hepatitis B core antibody), 항C형 간염 항체(HCV Ab) 또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV: human immunodeficiency virus). 치료 약물에 대하여 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응의 이력이 있는 피험체. 연구 약물 최초 투약 전 30일(또는 현지 요건에 의해 결정, 어느 기간이든 더 긴 기간) 이내에 임상 시험 약물을 받은 경우, 또는 생물제제의 경우, 5회의 반감기 또는 180일 이내에 치료를 받은 경우. 임신 중인 여성; 수유 중인 여성; 및 가임 능력이 있는 여성.
- [0241] **1차 결과 척도:** 용량 제한 또는 불내약성 치료 관련 유해 사례(AE: adverse event) 발생 빈도[시간 프레임: 12주]. 치료 후 발생한 AE(TEAE: treatment emergent AE)의 발생 빈도, 중증도 및 인과 관계 및 치료 후 발생한 유해 사례에 기인하는 중단[시간 프레임: 12주]. 비정상적인 실험실 소견의 발생 빈도 및 규모[시간 프레임: 12주]. 활력 징후, 혈압(BP: blood pressure) 및 심전도(ECG: electrocardiogram) 파라미터의 비정상적이고, 임상적으로 관련된 변화[시간 프레임: 12주].
- [0242] **2차 결과 척도:** 단일 용량 상승: 최대 관찰된 혈장 농도($C_{최대}$)[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 최대 관찰된 혈장 농도까지의 소유 시간($T_{최대}$)[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 시점 0부터 14일째까지의 혈장 농도-시간 프로파일하면적(AUC_{14일})[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 시점 0부터 무한 시점까지 외삽된 혈장 농도-시간 프로파일하면적(AUC_{무한대})[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 시점 0부터 최종 정량가능한 농도 시점까지의 혈장 농도-시간 프로파일하면적(AUC_{최종})[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 용량 정규화된 최대 혈장 농도($C_{최대}[dn]$)[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 용량 정규화된, 시점 0부터 무한 시점까지 외삽된 혈장 농도-시간 프로파일하면적(AUC_{무한대[dn]})[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 용량 정규화된, 시점 0부터 최종 정량가능한 농도 시점까지의 혈장 농도-시간 프로파일하면적(AUC_{최종[dn]})[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 혈장 봉괴 반감기($t_{1/2}$)[시간 프레임: 12주]. 혈장 봉괴 반감기란, 혈장 농도가 절반만큼 감소하는 데 소요되는 것으로 측정되는 시간이다. 단일 용량 상승: 평균 체류 시간(MRT: mean residence time)[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승: 항정 상태에서의 분포 부피(V_{ss})[시간 프레임: 6주]. 분포 부피란, 총량의 약물이 원하는 혈중 농도의 약물을 얻기 위해 균일하게 분포되어야 하는 이론상 부피로서 정의된다. 항정 상태 분포 부피(V_{ss})는 항정 상태에서의 겉보기 분포 부피이다. 단일 용량 상승: 전신 제거(CL)[시간 프레임: 6]. CL은 약물 물질이 신체로부터 제거되는 속도를 나타내는 정량적 척도이다.
- [0243] 다중 용량 상승 제1 투약: 최대 관찰된 혈장 농도($C_{최대}$)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 제1 투약: 최대 관찰된 혈장 농도까지의 소유 시간($T_{최대}$)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 제1 투약: 시점 0부터 시점 τ 까지의 혈장 농도-시간 프로파일하면적, τ 는 투약 간격으로서, 여기서, $\tau=2주(AUC\tau)$ [시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 제1 투약: 용량 정규화된, 최대 혈장 농도($C_{최대}[dn]$)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 제1 투약: 용량 정규화된, 시점 0부터 시점 τ 까지의 혈장 농도-시간 프로파일하면적, τ 는 투약 간격으로서, 여기서, $\tau=2주(AUC\tau[dn])$ [시간 프레임: 12주]. 혈장 봉괴 반감기($t_{1/2}$)[시간 프레임: 12주]. 혈장 봉괴 반감기란, 혈장 농도가 절반만큼 감소하는 데 소요되는 것으로 측정되는 시간이다. 다중 용량 상승 제1 투약: 평균 체류 시간(MRT)[시간 프레임: 12주]. 겉보기 분포 부피 (V_z/F)[시간 프레임: 12주]. 분포 부피란, 총량의 약물이 원하는 혈중 농도의 약물을 얻기 위해 균일하게 분포되어야 하는 이론상 부피로서 정의된다. 경구 투약 후 겉보기 분포 부피(V_z/F)는 흡수 분율에 의해 영향을 받는다. 다중 용량 상승 제1 투약: 항정 상태에서의 분포 부피(V_{ss})[시간 프레임: 12주]. 분포 부피란, 총량의 약물이 원하는 혈중 농도의 약물을 얻기 위해 균일하게 분포되어야 하는 이론상 부피로서 정의된다. 항정 상태 분포 부피(V_{ss})는 항정 상태에서의 겉보기 분포 부피이다. 다중 용량 상승 제1 투약: 겉보기 경구 제거(CL/F)[시간 프레임: 12주]. 약물 제거는 약물이 정상적인 생물학적 프로세스에 의해 대사되거나, 또는 제거되는 속도를 나타내는 척도이다. 경구 투약 후에 얻은 제거(겉보기 경구 제거)는 흡수된 용량의 분율에 영향을 받는다. 제거는 집단 약동학적(PK) 모델링으로부터 추정된다. 약물 제거는 약물 물질

이 혈액으로부터 제거되는 속도를 나타내는 정량적 척도이다. 다중 용량 상승 제1 투약: 전신 제거 (CL)[시간 프레임: 12주]. CL은 약물 물질이 신체로부터 제거되는 속도를 나타내는 정량적 척도이다.

[0244] 다중 용량 상승 다회 투약: 최대 관찰된 혈장 농도($C_{\text{최대}}$)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 다회 투약: 최대 관찰된 혈장 농도까지의 소유 시간($T_{\text{최대}}$)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 다회 투약: 시점 0부터 시점 τ 까지의 혈장 농도-시간 프로파일하나, τ 는 투약 간격으로서, 여기서, $\tau=2\text{주}(AUC \tau)$ [시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 다회 투약: 용량 정규화된, 최대 혈장 농도($C_{\text{최대}}[\text{dn}]$)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 다회 투약: 용량 정규화된, 시점 0부터 시점 τ 까지의 혈장 농도-시간 프로파일하나, 여기서, $\tau=2\text{주}(AUC \tau [\text{dn}])$ [시간 프레임: 12주]. 혈장 봉괴 반감기($t_{1/2}$)[시간 프레임: 12주]. 혈장 봉괴 반감기란, 혈장 농도가 절반만큼 감소하는 데 소요되는 것으로 측정되는 시간이다. 다중 용량 상승 다회 투약: 겉보기 분포 부피 (V_z/F)[시간 프레임: 12주]. 분포 부피란, 총량의 약물이 원하는 혈중 농도의 약물을 얻기 위해 균일하게 분포되어야 하는 이론상 부피로서 정의된다. 경구 투약 후 겉보기 분포 부피(V_z/F)는 흡수 분율에 의해 영향을 받는다. 다중 용량 상승 다회 투약: 항정 상태에서의 분포 부피(V_{ss})[시간 프레임: 12주]. 분포 부피란, 총량의 약물이 원하는 혈중 농도의 약물을 얻기 위해 균일하게 분포되어야 하는 이론상 부피로서 정의된다. 항정 상태 분포 부피(V_{ss})는 항정 상태에서의 겉보기 분포 부피이다.

[0245] 다중 용량 상승 다회 투약: 겉보기 경구 제거(CL/F)[시간 프레임: 12주]. 약물 제거는 약물이 정상적인 생물학적 프로세스에 의해 대사되거나, 또는 제거되는 속도를 나타내는 척도이다. 경구 투약 후에 얻은 제거(겉보기 경구 제거)는 흡수된 용량의 분율에 영향을 받는다. 제거는 집단 약동학적(PK) 모델링으로부터 추정되었다. 약물 제거는 약물 물질이 혈액으로부터 제거되는 속도를 나타내는 정량적 척도이다. 다중 용량 상승 다회 투약: 전신 제거 (CL)[시간 프레임: 12주]. CL은 약물 물질이 신체로부터 제거되는 속도를 나타내는 정량적 척도이다. 다중 용량 상승 다회 투약: 최소 관찰된 혈장 최저 농도($C_{\text{최소}}$)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 다회 투약: 항정 상태에서의 평균 농도(Cav)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 다회 투약: 관찰된 누적비(Rac)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 다회 투약: 최고-최저 변동(PTF: Peak to trough fluctuation)[시간 프레임: 12주]. 다중 용량 상승 추가 파라미터: 상응하는 정맥내 용량에서 피하 투여에 대한 생체이용률 추정치(F)[시간 프레임: 12주]. 단일 용량 상승 및 다중 용량 상승, 둘 모두에 대한 면역원성: 항약물 항체(ADA: anti-drug antibody) 개발[시간 프레임: 12주].

실시예 13: 1b 상 임상 시험

[0247] 본원에 제공된 항TL1A 항체가 크론병과 연관된 위험 변이체를 갖는 환자에 미치는 효능을 평가하는 1b 상 개방 표지 임상 시험을 수행한다.

[0248] **아암:** 그의 존재가 크론병에 대한 민감성 증가와 연관이 있는 것인 위험 변이체에 대해 양성인 10명의 환자가 항체를 투여받는다. 위험 변이체에 대해 음성인 5-10명의 환자가 항체를 투여받는다. 환자는 실시간으로 모니터링된다. 내시경검사 및 생검 준비가 된 센트럴 사용되고, 치료 및 종료 시점에 판독기는 맹검화된 상태이다.

[0249] **포함 기준:** 하기 2개 군의 피험체가 선택된다: 그의 존재가 크론병에 대한 민감성 증가와 연관이 있는 것인 위험 변이체를 갖는 피험체, 및 위험 변이체가 없는 피험체.

[0250] **1차 결과 척도:** 크론병에 대한 단순 내시경검사 점수(SESCD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease), 크론병 활동 지수(CDAI: Crohn's Disease Activity Index), 및 환자 기록 결과(PRO: Patient Reported Outcome). 위험 변이체 양성 군이 기준선으로부터 50% 감소된 것으로 보이면, 2a 상 임상 시험을 수행한다.

[0251] **포함 기준:** PRO 엔트리 기준: 복통 점수 2 이상 및/또는 대변 빈도 점수 4 이상. 1차 결과는 통증 점수 1 또는 1이고, 대변 빈도 점수 3 이하이고, 기준선으로부터 악화는 없는 것이 될 것이다. 내시경검사 엔트리 기준: SECD 회장 단독 엔트리 점수 4, 및 결장이 포함된다면, 점수는 6. 1차 내시경검사 결과는 평균 SECD의 40-50% 뎔타.

실시예 14: 2a 상 임상 시험

[0253] 크론병을 앓는 피험체에서의 본원에 제공된 항TL1A 항체의 효능을 평가하는 2a 상 임상 시험을 수행한다.

[0254] **아암:** 아암(항체 및 위약 아암)당 환자 40명씩 12주 동안 항체 또는 위약으로 치료한다. 1차 결과에서 위약군과 처리군 사이의 40-50% 뎔타(SECD, CDAI, 및 PRO에서 기준선으로부터 50% 감소)를 찾기 위해 최고 용량으로 각

군으로부터의 환자 20명씩 처리한 후, 중간 분석을 수행한다.

[0255] **1차 결과 척도:** 크론병에 대한 단순 내시경검사 점수(SESCD), 크론병 활동 지수(CDAI), 및 환자 기록 결과(PRO).

[0256] **포함 기준:** PRO 엔트리 기준: 복통 점수 2 이상 및/또는 대변 빈도 점수 4 이상. 1차 결과는 통증 점수 1 또는 1이고, 대변 빈도 점수 3 이하이고, 기준선으로부터 악화는 없는 것이 될 것이다. 내시경검사 엔트리 기준: SECD 회장 단독 엔트리 점수 4, 및 결장이 포함된다면, 점수는 6. 1차 내시경검사 결과는 평균 SECD의 40-50% 벨타.

[0257] 다양한 실시양태는 상기 상세한 설명에서 기술되어 있다. 이를 설명이 상기 실시양태를 직접적으로 기술하기는 하지만, 당업자라면 본원에서 제시하고, 기술된 구체적인 실시양태에 대한 수정 및/또는 변형을 구상할 수 있을 것으로 이해된다. 상기 설명의 범위 내에 포함되는 그러한 임의의 수정 또는 변형도 또한 그 안에 포함되는 것으로 의도된다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위의 단어 및 어구는 적용가능한 분야(들)의 숙련가에게 일반적이고, 익숙한 의미로 제공하고자 하는 것이 본 발명자들의 의도이다.

[0258] 본 출원 시점에 출원인에게 공지된 다양한 실시양태에 관한 상기 설명이 제공되었고, 이는 예시 및 설명을 위한 것으로 의도된다. 본 설명은 완전한 것으로 의도되는 것도 아니고, 개시된 정확한 형태로 제한되는 것도 아니며, 상기 교시에 비추어 다수의 수정 및 변형도 가능하다. 기술된 실시양태는 원리 및 실제 적용을 설명하는 역할을 하고, 당업계의 다른 숙련가들도 다양한 실시양태를 이용할 수 있도록 하는, 임의적으로는, 고려되는 특정 용도에 맞게 적합화되는 것과 같이, 다양하게 수정하면서 수행할 수 있도록 하는 역할을 한다. 그러므로, 본 개시내용은 개시된 특정 실시양태로 제한되지 않는 것으로 의도된다.

[0259] 특정 실시양태가 제시되고, 기술되었지만, 본원의 교시에 기초하면, 본 개시내용 및 그의 더욱 광범위한 측면으로부터 벗어남 없이 변경 및 수정될 수 있고, 그러므로, 첨부된 청구범위는, 본 개시내용의 참된 정신 및 범주 내에 있는 것과 같이, 상기의 모든 변경 및 수정을 청구범위의 범주 내에 포함하여야 한다는 것이 당업자에게는 자명할 것이다. 당업자라면, 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어는 통상 "개방형" 용어로서 의도됨을 이해할 것이다(예컨대, "~을 포함하는"이라는 용어는 "~을 포함하나, 이에 제한되지 않는"으로 해석되어야 하고, "~을 갖는"이라는 용어는 "적어도 ~을 갖는"으로 해석되어야 하며, "~을 포함한다"라는 용어는 "~을 포함하나, 이에 제한되지 않는다"로 해석되어야 한다).

[0260]

서열

서열 번호	설명	서열
1	뮤린 mAb 5C3D11 중쇄 가변 영역	gaagtccagctcaacagictggcgccgagctggtaagcctggcgttgcgaagctga gctgtaccggcctctggctcgacatccaagacacctacatgcactgggtcaagcagaggcc tgagcaggggactcgagtggatcgccagaattgatccctgcgcagcggccacaccaaatacga ccccaaatccaaagtgaaaggccaccatcaccacccgacacaggcagaataaccgcctac gcagctgagcagcctgaccttcgaagataccgcgtgtactctgcagcagatctggcgg actgcccggatgttggggagccggacaaccgtgacagtgtccagc
2	뮤린 mAb 5C3D11 중쇄 가변 영역 - E. 폴라이용으로 코돈 죄적화	gaggttcaacttcaacaatcggggccgagctggtaagccggcgttgcgtaaaattgtc ttgcactccctctgggttgcacatccaagatacatatatgcattggtaaaacagcgccg gcagggttggagtggatggacgttgcgccttgcgcacacgaaataatgtatc aagtccaggtaaaggcactatcacaacggacacctccagcaatacggcttattacgtt tcctcgctgacccctgaggatactgcgtactactgcctcgctctgttgtctgc gttgtgggtgcaggaaactacagttactgtgttca
3	뮤린 mAb 5C3D11 중쇄 가변 영역 -아미노산	EVQLQQSGAELVKPGASVLSCTASGFDIQDTYMHVWK QRPEQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVKATITTDTSNT AYLQLSSLTSEDTAVYYCSRSGLPVDVGAGTTVTVSS
4	뮤린 mAb 5C3D11 경쇄 가변 영역	caaatttgtgtctcagagccccggccatccatgtgtctccaggcgagaaagtgaccat gaccctcgagaggccagcagcagctgtccatcatgtactgttatcagcagaagccggcag caagccccaaaggcttgcgttacgcgcacaagcaatctggccagcggcgtgcggatgatt tctggcctgtggcagcggcaccagctacagctgcataatcttagatgtggaaagccgaggat gcccgcacactactgtcaacagtgaggagcggcaaccccaacccttgcggaggcac caagctgaaatcaag
5	뮤린 mAb 5C3D11 경쇄 가변 영역 - E. 폴라이용으로 코돈 죄적화	caaatttgtgttgcacagtcccccggcgatccctgtgttccatgttgcggaggagaaggtaaccat gacatgtcgccgttctctcgtttcttacatgtactgttaccaggcagaaccaggatcatct ccccaaaccctggatctacgcctacatcaacccctgcacatctggcgtgcgcaggctttcagg gtcgggtcgggacttcttatttaaccatttctcgcgttagaagcggaaagacggccca cgtagtatttgtcagcgttgcgttgcggaggatccgcgcacatttgcggaggcgaacgaaatgg gatcaa
6	뮤린 mAb 5C3D11 경쇄 가변 영역 -아미노산	QIVLSQSPAIALSASPGEKVTMTCRASSSVSYMWWYQQKPG SSPKPWYIATSNLASGVPDFSGSGSGTSYSLISRVEAED AATYYCQQWWSGNPRTFGGGTKEIK
7	5C3D11 HCDR1	ggcttcgacatccaagacacccatcatgcac
8	5C3D11 HCDR1 - E. 폴라이용으로 코돈 죄적화	gggtttgacatccaagatacatatatgcat
9	5C3D11 HCDR1 -아미노산	GFDIQDTYMH
10	5C3D11 HCDR2	agaattgtccgtccagcggccacacaaatacgcaccccaagttcaagt
11	5C3D11 HCDR2 - E. 폴라이용으로 코돈 죄적화	cgtattgcacccggctctggcgcacacgaaataatgtatccatgttccagggtt
12	5C3D11 HCDR2 -아미노산	RIDPASGHTKYDPKFQV
13	5C3D11 HCDR3	tctggcgactgcccgtt
14	5C3D11 HCDR3 - E. 폴라이용으로	tctgggttgcgcagacgtg

[0261]

	코돈 최적화	
15	5C3D11 HCDR3 -아미노산	SGGLPDV
16	5C3D11 LCDR1	agagccagcagcgcgtgcctacatgtac
17	5C3D11 LCDR1 -E. 콜라이용으로 코돈 최적화	cgcgccttcctcagtttcatgtac
18	5C3D11 LCDR1 -아미노산	RASSSVSYMY
19	5C3D11 LCDR2	gccacaaggcaatctggcagc
20	5C3D11 LCDR2 -E. 콜라이용으로 코돈 최적화	gctacatcaaacccttgcatct
21	5C3D11 LCDR2 -아미노산	ATSNLAS
22	5C3D11 LCDR3	caacagtggagcggaaccccagaacc
23	5C3D11 LCDR3 - E. 콜라이용으로 코돈 최적화	cagcagtggtagggaaatccgcgcaca
24	5C3D11 LCDR3 -아미노산	QQWSGNPRT
25	12835 (인간화 5C3D11 중쇄 가변 영역) - E. 콜라이용으로 코돈 최적화	caagtacaatttagtccagtcgggtgcgcaggtaaaaaacctggagcatccgtaaaactgt cttgtccaaaggcatcgggtttgcacatccaggacacctacatgcactgggtgcgtcaagctcc aggacacgggattagatggatgggtgcacatgcaccccgcgagcggacacacgaaatac gacccttaatttcaagtacgtgtcacatgcactaccgacactatgcagcactgttataig gaattgtccctcgatcgcctcagaggatacggcgttatattgcagccgtccggaggctta cccgacgcttggggacaggaaactctgtaacagtcaagttagt
26	12835 (인간화 5C3D11 중쇄 가변 영역) -아미노산	QVQLVQSGAEVKKPGASVLSCKASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTDTSTS TVYMELESSLRSEDTAVYYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS
27	12835 (인간화 5C3D11 정쇄 가변 영역) - E. 콜라이용으로 코돈 최적화	gagattgtgttaacgcacatcacggggactttatgcgtgtccggggggccgttacaat gtcttgtccgccttcctttccgttttcatacatgtatgttcaacaaaaacggggacaggct ccacgccttcggattacgcgtactagacaaattggccgtccggaccgcgttcagcgg gtcaaggagccgcaccgttacacgttgaccatcttcgtcgttcaacgttcaaggacttcgg gtctatactgtcaacaatggtcggaaatccccgtacatttggccggaggacaaaggatgg aattaaa
28	12835 (인간화 5C3D11 정쇄 가변 영역) -아미노산	EIVLTQSPGTLSPGERVTMSCRASSSVSYMWWYQQKPG QAPRWIYATSNLASGVPDFSGSGSTDYTLTISRLEPED FAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
29	12835 HCDR1 - E. 콜라이용으로 코돈 최적화	gggtttgcacatccaggacacctacatgcac
30	12835 LCDR2 - E. 콜라이용으로 코돈 최적화	cgcacatgcaccccgcgagcggacacacgaaatacgcacccatcaagta
31	12835 HCDR3 - E. 콜라이용으로	tccggaggcttacccgaegt

	코돈 최적화	
32	12835 LCDR1 - E. 콜라이용으로 코돈 최적화	cgcgcgttccttcggttcatatcatgttatggat
33	12835 LCDR2 - E. 콜라이용으로 코돈 최적화	gctactagcaatttggcctcg
34	12835 LCDR3 - E. 콜라이용으로 코돈 최적화	caacaatggtcggaaaatccccgtaca
35	18-7 (CDR 이식된 경쇄) 중쇄 가변 영역	caagtacaatttagtccagtcgggtgccgaggtaaaaaacccgtgggcatccgtaaaactgt cttgc当地agcatcgggtttgacatccaggacacctatcatgcactgggtgc当地caagctcc aggacaggatttagtggatgggtc当地catgcaccccgcgagcggacacacgaaatac gaccctaaatfcaagtagtgc当地catgcactcgjgacactgtacgagcactgttatatg gaattgtccctcgtaacgtc当地agggatacggcagictattatgtcagccgtccggaggctt cccgacgtctgggacaggaaactactgttaacagtcaacgtc当地tagt
36	18-7 (CDR 이식된 경쇄) 중쇄 가변 영역 -아미노산	QVQLVQSGAEVKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTST STVYMESSLRSEDTAVYYCSRSGLPVDVGQGTTVTS S
37	18-7 (CDR 이식된 경쇄) 경쇄 가변 영역	gagattgtttaacgc当地atcaccggggactttatcgctgtccggggagcgc当地gaca ctgtcttgccgcttc当地tccgtt当地atcatgtatggatcatcaacaaaacccgggacagg ctccacgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc gggtc当地aggagcggc当地ccgattttacgtgaccatctctcgctt当地gaacctgaaagacttgc ggtctatactgtcaacaatgtc当地ggaaatccccgtacatttggc当地ggaggacgaaatgtgg aaattaaa
38	18-7 (CDR 이식된 경쇄) 경쇄 가변 영역 -아미노산	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGETDFTLTISLEPEDF AVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
39	21-3 (CDR 이식된 중쇄) 중쇄 가변 영역	caagtacaatttagtccagtcgggtgccgaggtaaaaaacccgtgggcatccgtaaaactgt cttgc当地agcatcgggtttgacatccaggacacctatcatgcactgggtgc当地caagctcc aggacaggatttagtggatgggtc当地catgcaccccgcgagcggacacacgaaatac gaccctaaatfcaagtagtgc当地catgcactcgjgacactgtacgagcactgttatatg gaattgtccctcgtaacgtc当地agggatacggcagictattatgtcgc当地atccggaggctt cccgacgtctgggacaggaaactactgttaacagtcaacgtc当地tagt
40	21-3 (CDR 이식된 중쇄) 중쇄 가변 영역 -아미노산	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTST STVYMESSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVGQGTTVTS S
41	21-3 (CDR 이식된 중쇄) 경쇄 가변 영역	gagattgtttaacgc当地atcaccggggactttatcgctgtccggggagcgc当地gaca ctgtcttgccgcttc当地tccgtt当地atcatgtatggatcatcaacaaaacccgggacagg ctccacgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc当地tgc ggtc当地aggagcggc当地ccgattttacgtgaccatctctcgctt当地gaacctgaaagacttgc ggtctatactgtcaacaatgtc当地ggaaatccccgtacatttggc当地ggaggacgaaatgtgg aaattaaa
42	21-3 (CDR 이식된 중쇄) 경쇄 가변 영역 -아미노산	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGVPDRFSGSGETDYLTLTISLEPED FAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK

43	21-3 V102K (CDR-이식된 중쇄) 중쇄 가변 영역 – 아미노산	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDKGQGTTVTS S
44	21-3 V102M (CDR-이식된 중쇄) 중쇄 가변 영역 – 아미노산	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTV SS
45	21-3 V102Q (CDR-이식된 중쇄) 중쇄 가변 영역 – 아미노산	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDQWGQGTTVTS S
46	21-3 V102W (CDR-이식된 중쇄) 중쇄 가변 영역 – 아미노산	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTV SS
47	18-7 S92D (CDR-이식된 경쇄) 경쇄 가변 영역 – 아미노산	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQWDGNPRTFGGGTKLEIK
48	18-7 S92E (CDR-이식된 경쇄) 경쇄 가변 영역 – 아미노산	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
49	18-7 S92H (CDR-이식된 경쇄) 경쇄 가변 영역 – 아미노산	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQWHGNPRTFGGGTKLEIK
50	18-7 S92N (CDR-이식된 경쇄) 경쇄 가변 영역 – 아미노산	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQWNGNPRTFGGGTKLEIK
51	18-7 S92Q (CDR-이식된 경쇄) 경쇄 가변 영역 – 아미노산	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQWQGNPRTFGGGTKLEIK
52	21-3 CDRv (CDR-이식된 중쇄) 중쇄 가변 영역 – 아미노산	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFX ₁ X ₂ X ₃ DTX ₄ X ₅ H WVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGX ₆ PDX ₇ WGQGT TVTVSS X ₁ = D 또는 E X ₂ = I, P, 또는 V X ₃ = G, Q, S, 또는 V X ₄ = F 또는 Y X ₅ = I 또는 M X ₆ = L 또는 M X ₇ = E, I, K, L, M, Q, T, V, W, 또는 Y
53	18-7 CDRv (CDR-이식된 경쇄) 경쇄 가변	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF

	영역 – 아미노산	AVYYCX ₁ QWX ₂ X ₃ X ₄ PRTFGGGTKLEIK X ₁ = Q 또는 N X ₂ = D, E, H, N, Q, 또는 S X ₃ = A 또는 G X ₄ = D, F, K, N, R, S, 또는 T
54	21-3 CDRv (중쇄는 뮤린 S93을 함유) 중쇄 가변 영역 – 아미노산	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFX ₁ X ₂ X ₃ DTX ₄ X ₅ H WVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRTMTR DTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCSRSGGX ₆ PDX ₇ WGQGT TVTVSS X ₁ = D 또는 E X ₂ = I, P, 또는 V X ₃ = G, Q, S, 또는 V X ₄ = F 또는 Y X ₅ = I 또는 M X ₆ = L 또는 M X ₇ = E, I, K, L, M, Q, T, V, W, 또는 Y
76	QQWSGTPRT	
78	QQWSGDPRT	
80	QQWSGFPR	
82	QQWSGKPRT	
84	QQWSGRPRT	
86	QQWSGSPRT	

서열번호: **490 (L8; VL)**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GGSGSTDFTLTISRLPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK서열번호: **491 (L8; VH)**QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRVTMTRDTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVSS서열번호: **492 (클론 34; VL)**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GGSGSTDFTLTISRLPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK서열번호: **493 (클론 34; VH)**QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHIFYDP
KFQGRVTMTRDTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVSS서열번호: **494 (클론 2; VL)**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GGSGSTDFTLTISRLPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK서열번호: **495 (클론 2; VH)**QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHIFYSP
KFQGRVTMTRDTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVSS서열번호: **496 (클론 52; VL)**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYMWWQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GGSGSTDFTLTISRLPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK서열번호: **497 (클론 52; VH)**QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHIFYSP
KFQGRVTMTRDTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVSS

[0265]

서열번호: **498** (클론 46; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **499** (클론 46; VH)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDLYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHVKYSP
KFQVRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS

서열번호: **500** (클론 47; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **501** (클론 47; VH)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDLYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHVKYDP
KFQTRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS

서열번호: **502** (클론 14; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **503** (클론 14; VH)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDLYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGH*h*KYDP
KFQkRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDPMWGQGTTVTVSS

서열번호: **504** (클론 16L; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **505** (클론 16L; VH)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDLYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGH*v*KiDP
KFQVRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDPMWGQGTTVTVSS

서열번호: **506** (클론 17L; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **507** (클론 17L; VH)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDLYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGH*l*KYDP
KFQVRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDPMWGQGTTVTVSS

서열번호: **508** (클론 17L-1; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **509** (클론 17L-1; VH)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDLYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGH*l*KYDP
KFQRRTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDPMWGQGTTVTVSS

서열번호: **510** (클론 23; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **511** (클론 23; VH)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDLYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGH*l*KYDP
KFQNRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWKWGQGTTVTVSS

서열번호: **512** (클론 A1; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **513** (클론 A1; VH)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDIQDLYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGH*l*KYDP
KFQNRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWKWGQGTTVTVSS

서열번호: **514** (클론 53; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMWWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

서열번호: **515** (클론 **53; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHLKYDP
KFQERVTMTRDTSTSTVYMEMLSLRSEDTAVYYCARSGGLPDKGQGTTVTVSS

서열번호: **516** (클론 **E1; VL**)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYM WYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **517** (클론 **E1; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHLKYDP
KFQERVTMTRDTSTSTVYMEMLSLRSEDTAVYYCARSGGLPDKGQGTTVTVSS

서열번호: **518** (클론 **3-17L V-A; VL**)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYM WYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **519** (클론 **3-17L V-A; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHLKYDP
KFQGRVTITRDTASTAYMEMLSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWMWGQGTTVTVSS

서열번호: **520** (클론 **3-17L; VL**)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYM WYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **521** (클론 **3-17L; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHLKYDP
KFQGRVTITRDTASTAVYMEMLSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWMWGQGTTVTVSS

서열번호: **522** (클론 **L8mod; VL**)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYM WYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **523** (클론 **L8mod; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVGQGTTVTVSS

서열번호: **524** (클론 **X-V; VL**)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYM WYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **525** (클론 **X-V; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQVRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS

서열번호: **526** (클론 **X; VL**)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYM WYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **527** (클론 **X; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS

서열번호: **528** (클론 **H3-1; VL**)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYM WYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **529** (클론 **H3-1; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDLGQGTTVTVSS

서열번호: **530** (클론 **XL3-6; VL**)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYM WYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQWEGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **531** (클론 **XL3-6; VH**)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDLGQGTTVTVSS

서열번호: **532 (클론 XL3-10; VL)**

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRSFGGGTKLEIK

서열번호: **533 (클론 XL3-10; VH)**

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS

서열번호: **534 (클론 XL3-15; VL)**

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSRNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **535 (클론 XL3-15; VH)**

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS

서열번호: **536 (클론 L3-13; VL)**

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWKGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **537 (클론 L3-13; VH)**

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS

서열번호: **538 (클론 H2-2; VL)**

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **539 (클론 H2-2; VH)**

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHSKYDP
KFQVRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS

서열번호: **540 (클론 H2-5; VL)**

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKEIK

서열번호: **541 (클론 H2-5; VH)**

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFDI QDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHKYDP
KFQVRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS

서열번호: **542 변형된 G1**

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAPLQSSGL
YSILSSVTVPSNLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF
LFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPKG

서열번호: **543 G2 불변 도메인**

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAPLQSSGL
YSILSSVTVPSNLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTFRVSVLT
VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCCSV
LHNHYTQKSLSLSPKG

서열번호: **544 카파 불변 도메인**

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCVLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSSTLTLSKADYEKKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC

서열번호: **545 (L8 HFR1)**

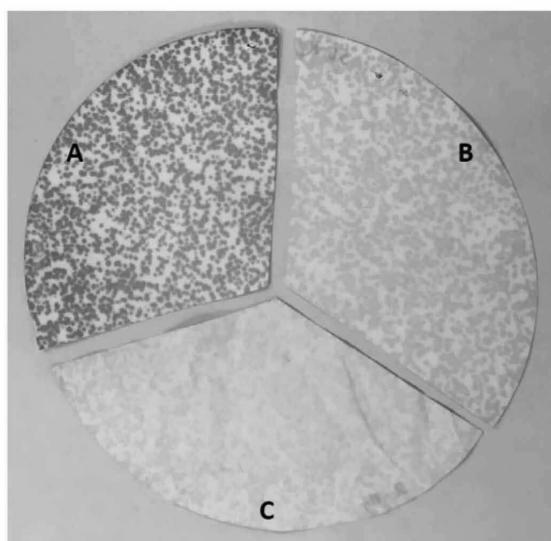
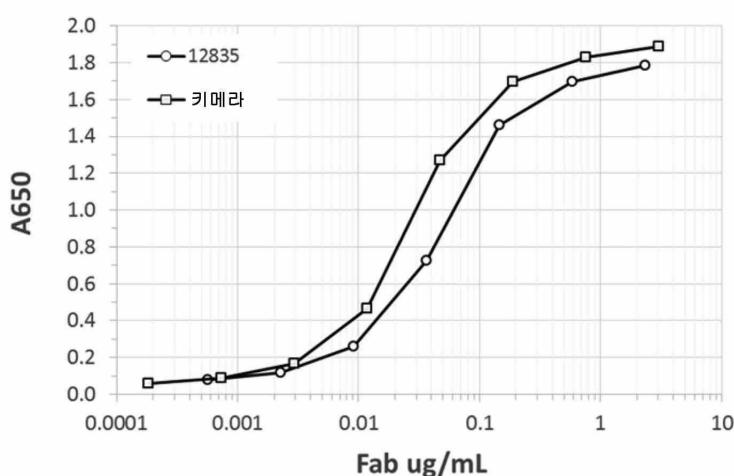
QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKAS

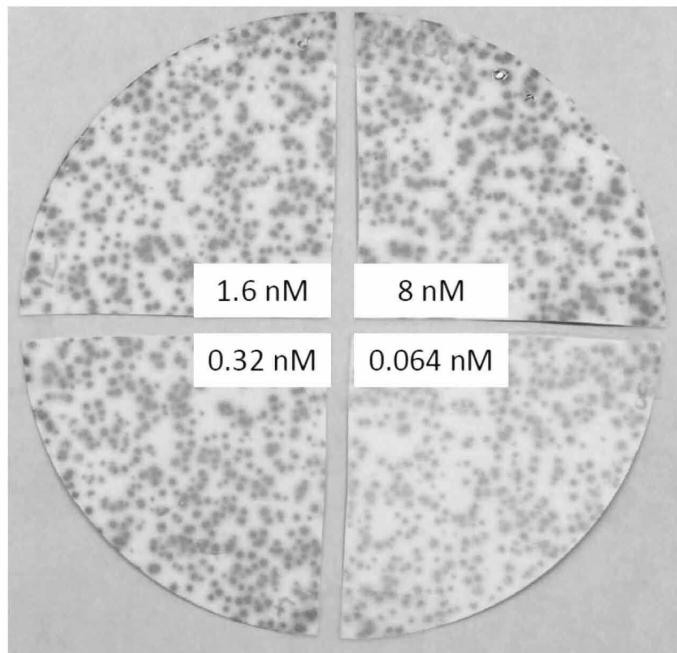
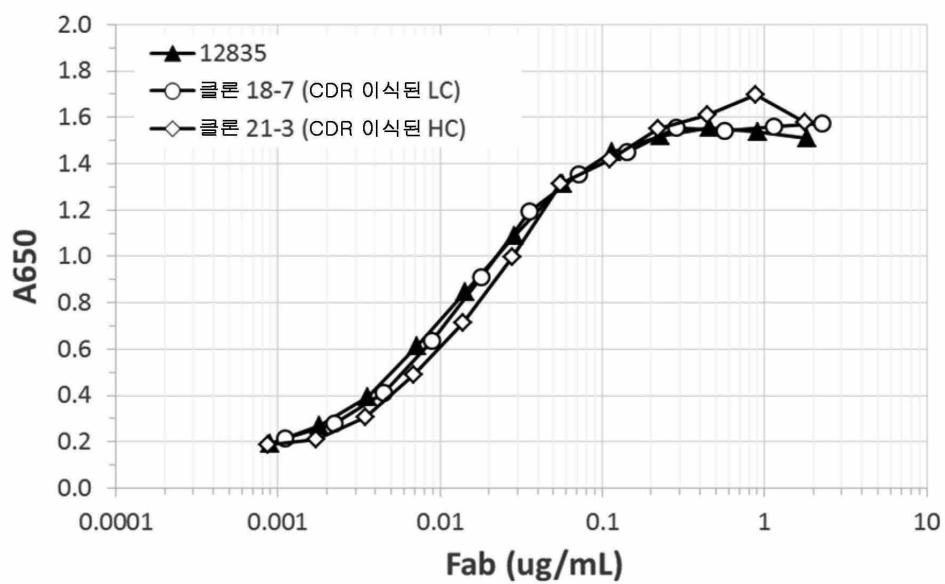
서열번호: **546 (L8 HFR2)**

WVRQAPGQGLEWMG

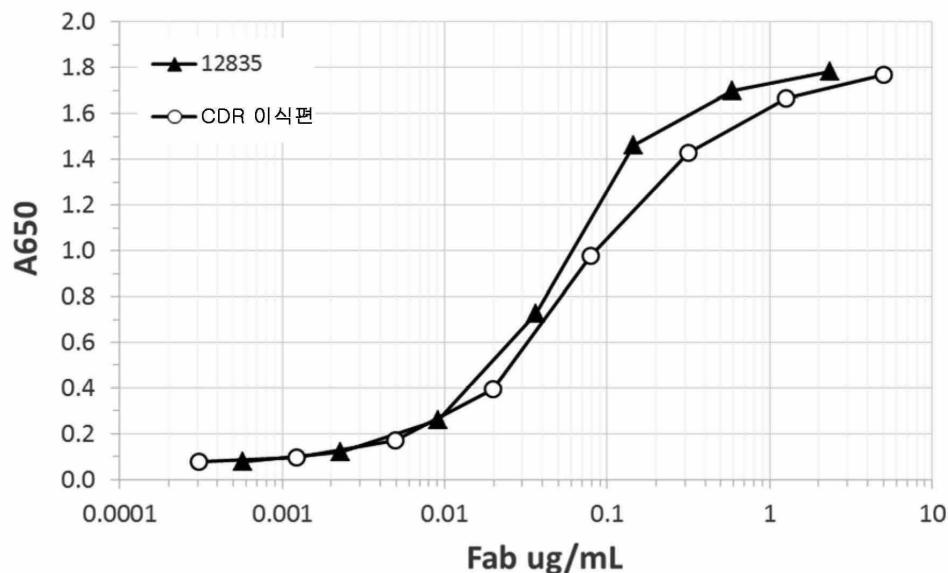
서열번호: **547 (L8 HFR3)**
 RVTMTRDTSTVYMELESSLRSEDTAVYYC
 서열번호: **548 (L8 HFR4)**
 WGQGTTVTVSS
 서열번호: **549 (L8 LFR1)**
 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
 서열번호: **550 (L8 LFR2)**
 WYQQKPGQAPRLLIY
 서열번호: **551 (L8 LFR3)**
 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
 서열번호: **552 (L8 LFR4)**
 FGGGTKLEIK
 서열번호: **586 (VH FR3)**
 RATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYC
 서열번호: **587 (VH FR3)**
 RVTITRDTSASTVYMELESSLRSEDTAVYYC
 서열번호: **588 (VH FR3)**
 RVTITRDTSASTAYMELESSLRSEDTAVYYC

[0269]

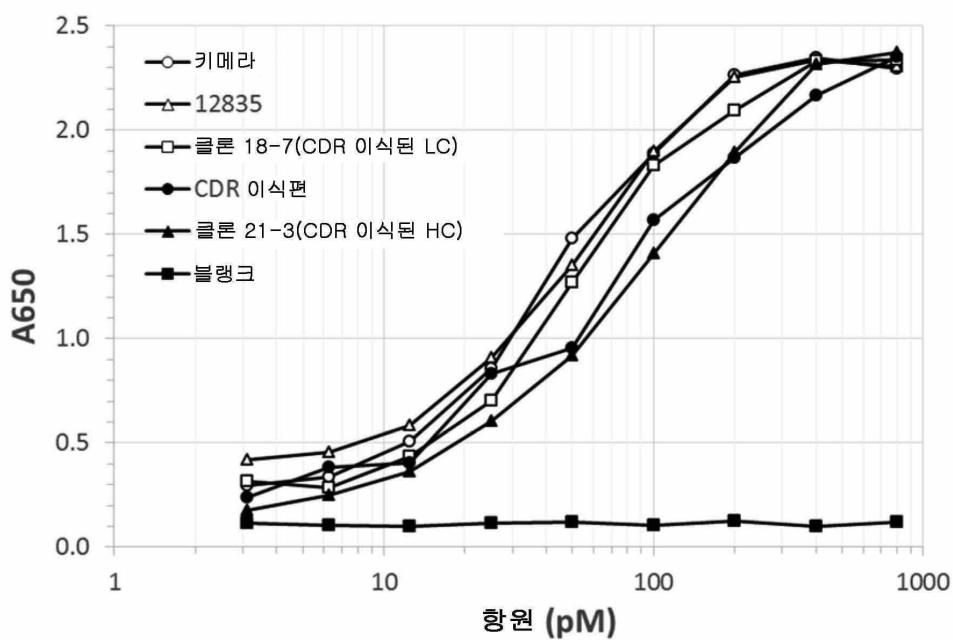
도면**도면1****도면2**

도면3**도면4a**

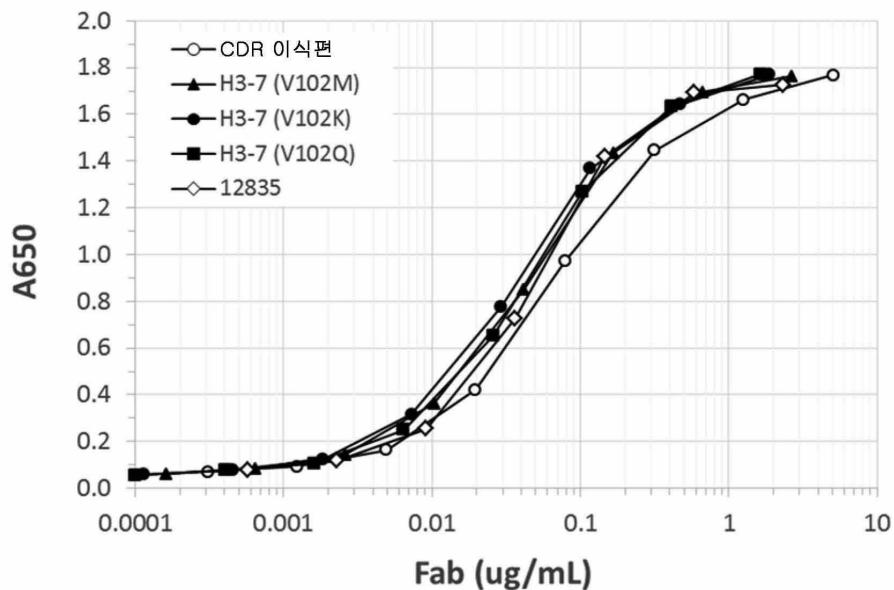
도면4b



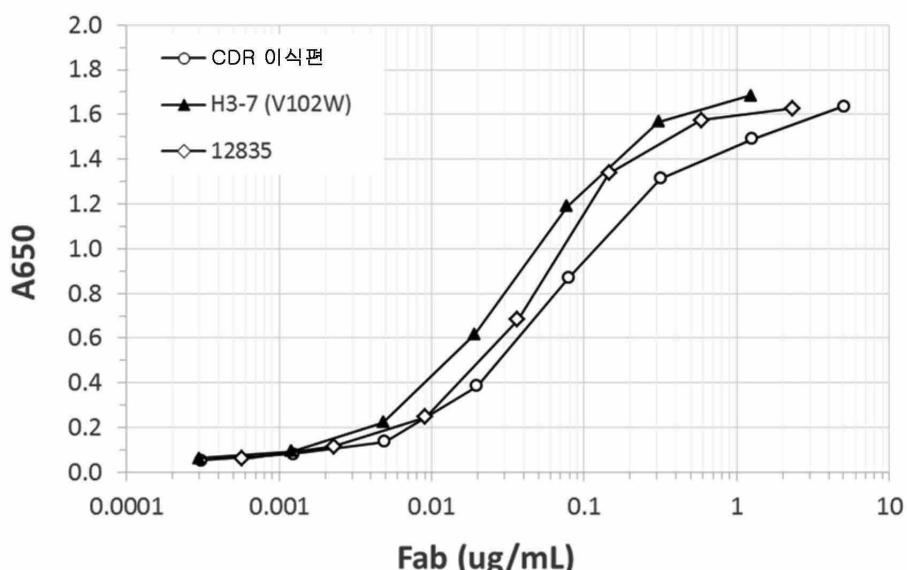
도면5



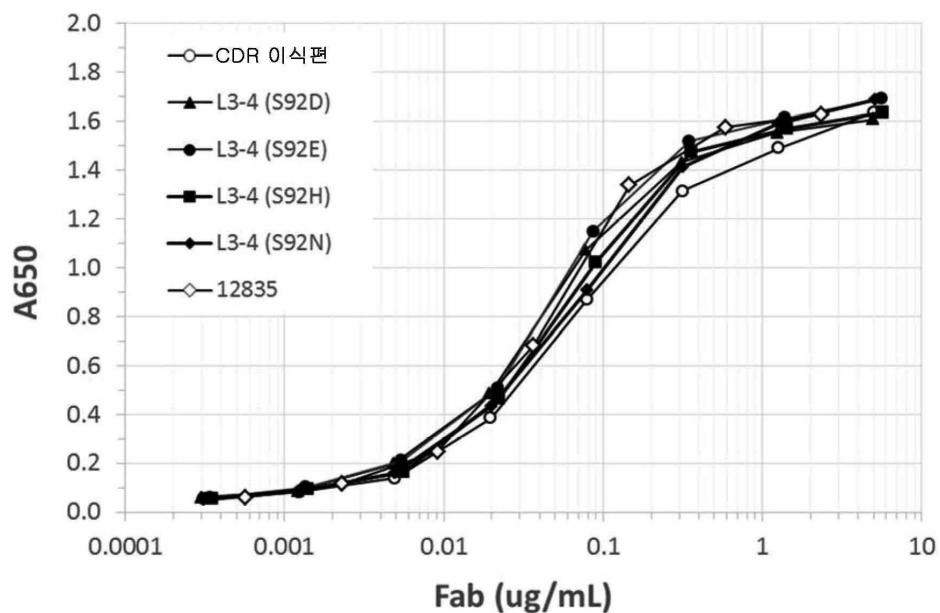
도면6a



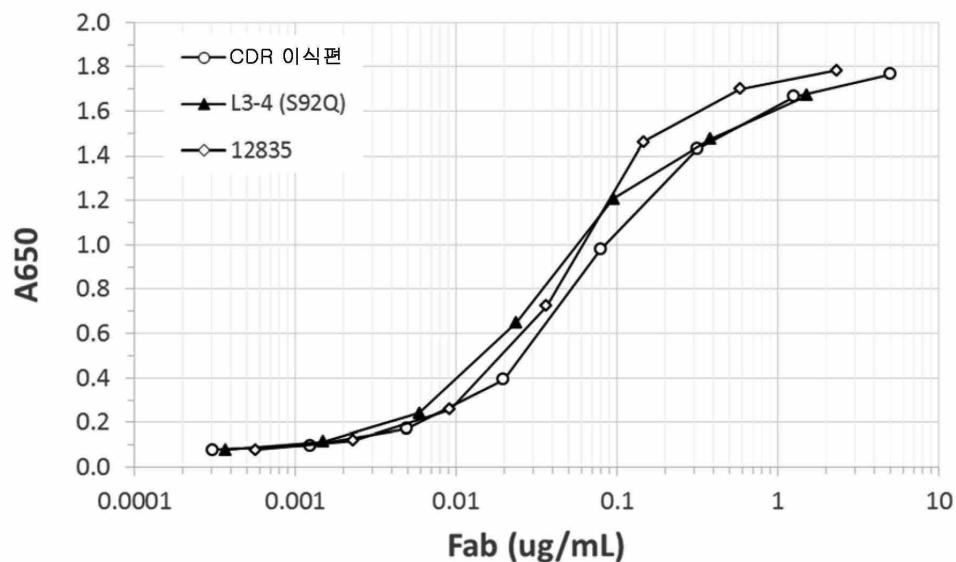
도면6b



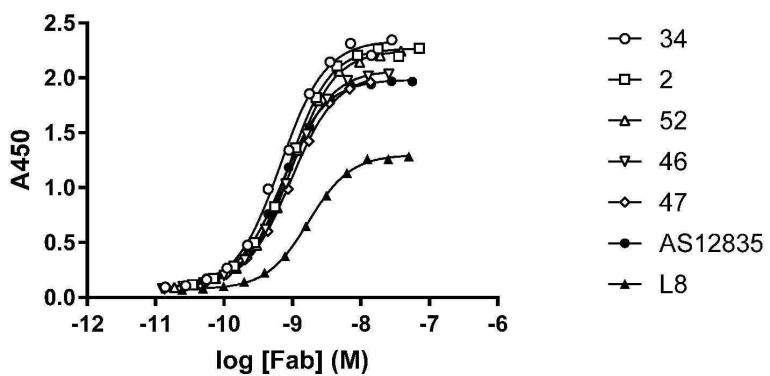
도면7a



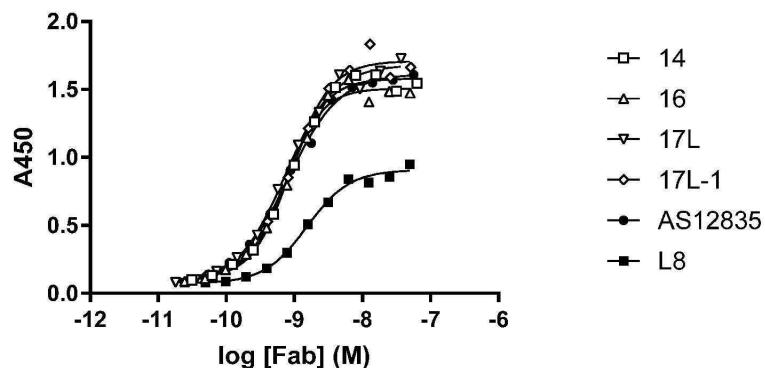
도면7b



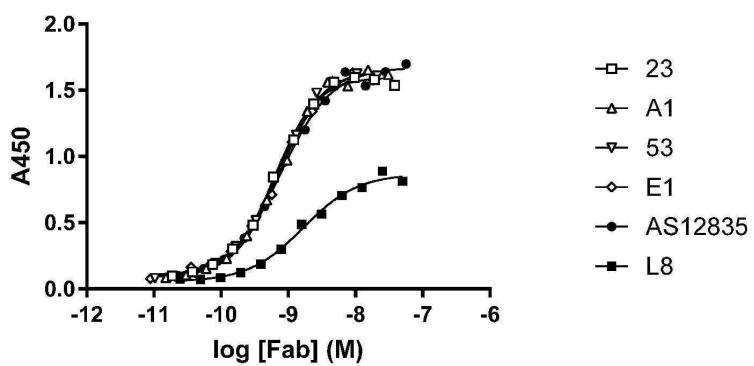
도면8a



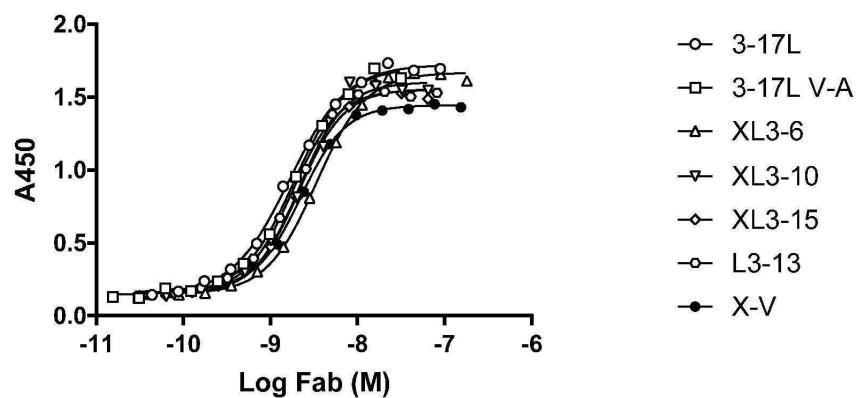
도면8b



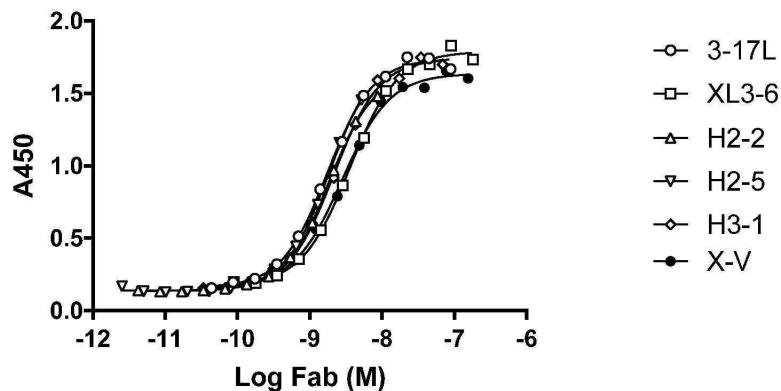
도면8c



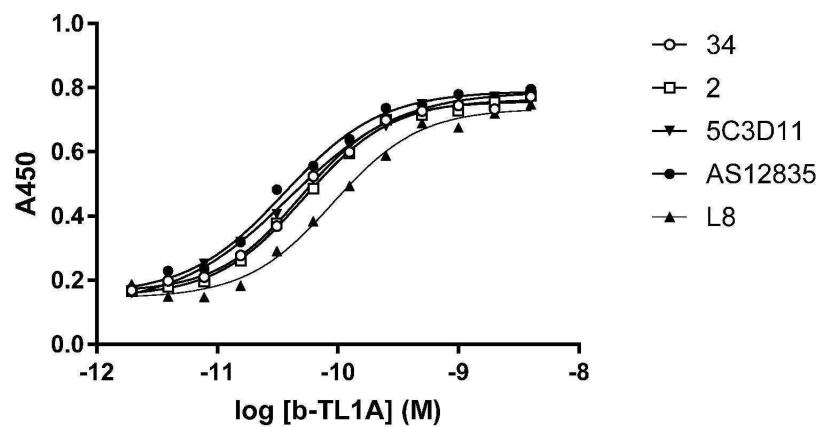
도면9a



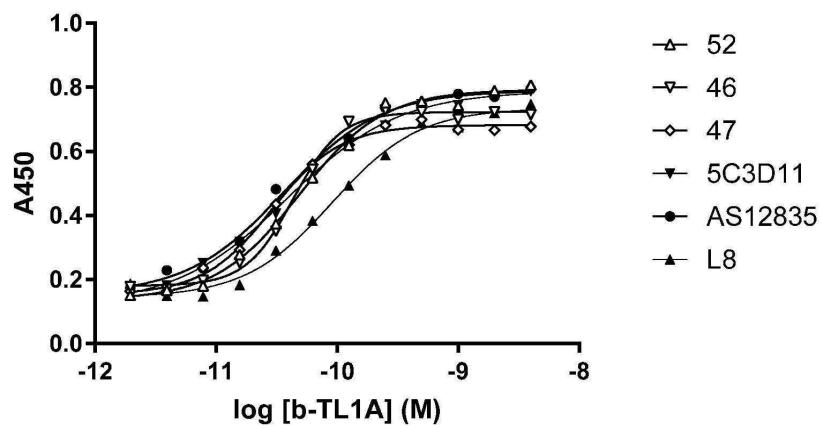
도면9b



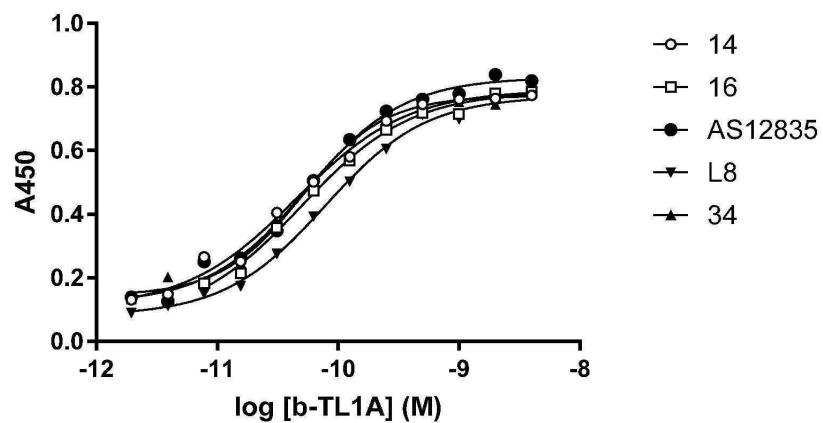
도면10a



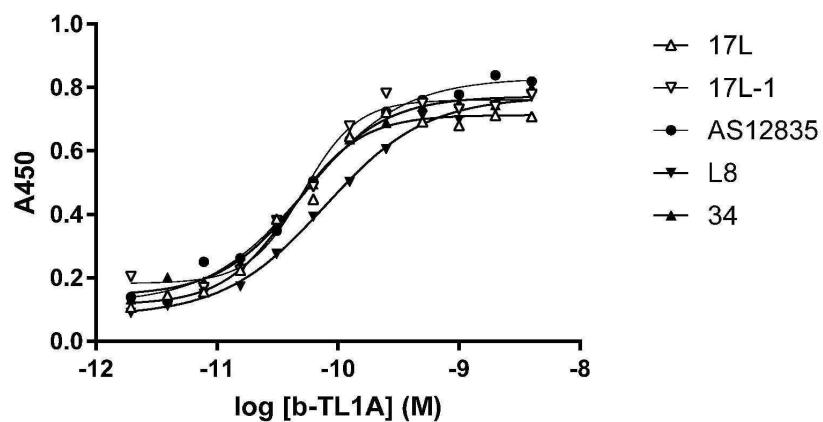
도면10b



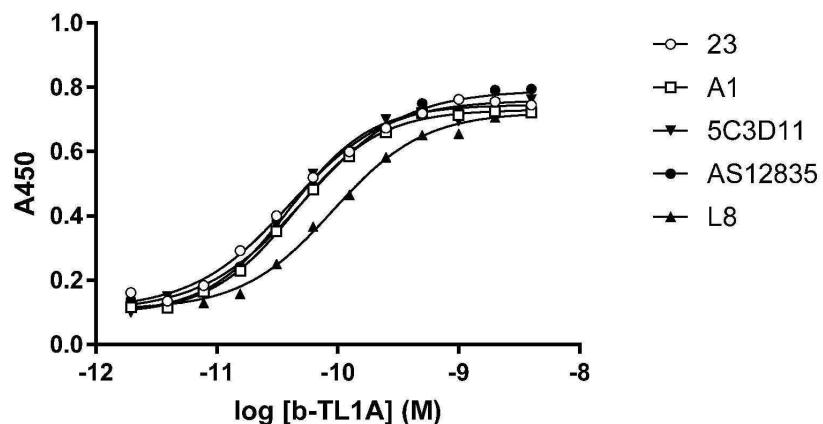
도면11a



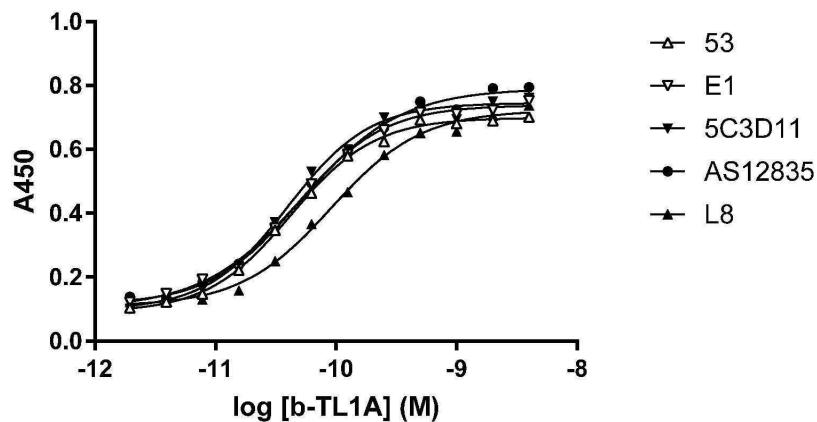
도면11b



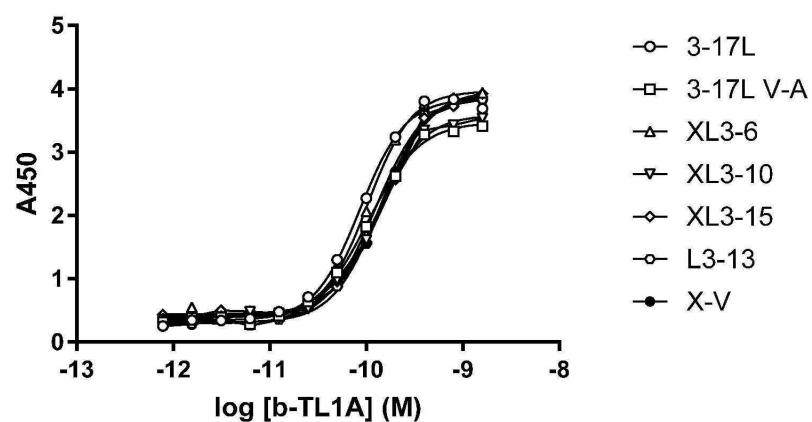
도면12a



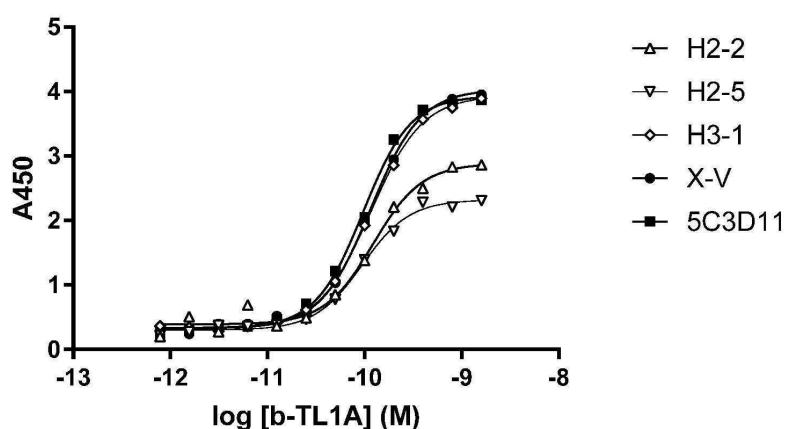
도면12b



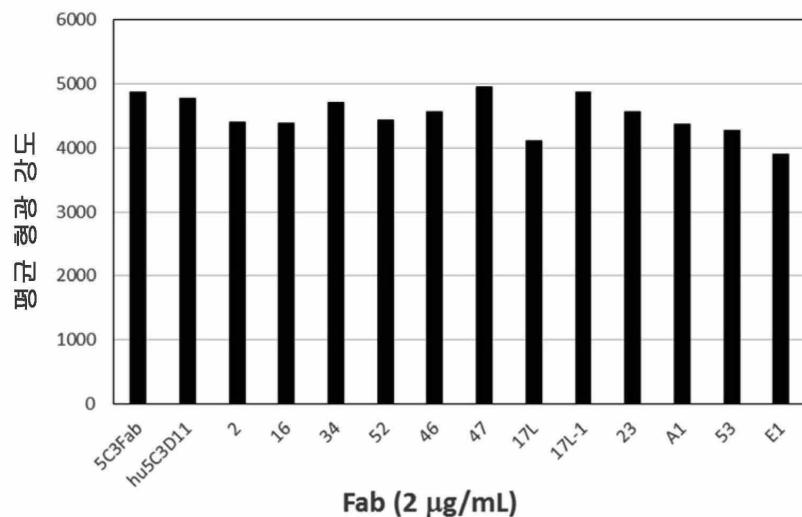
도면13a



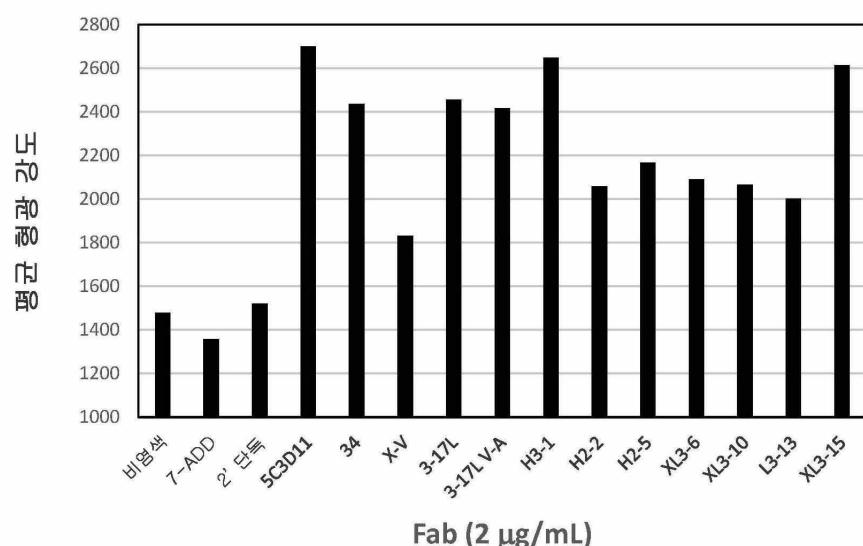
도면13b



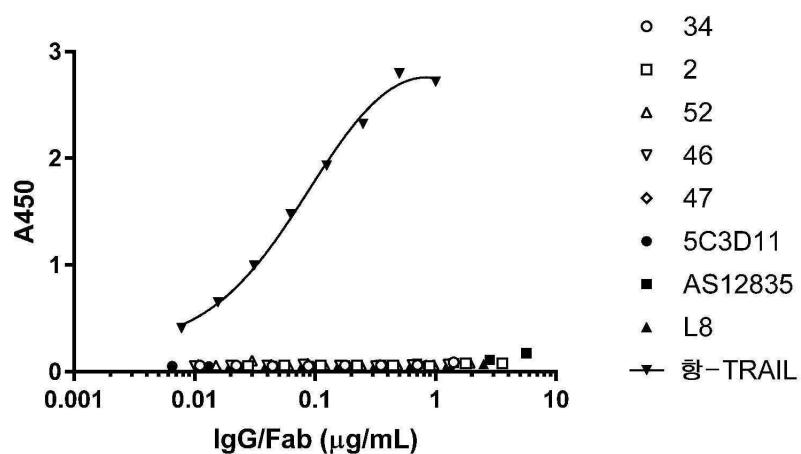
도면14a



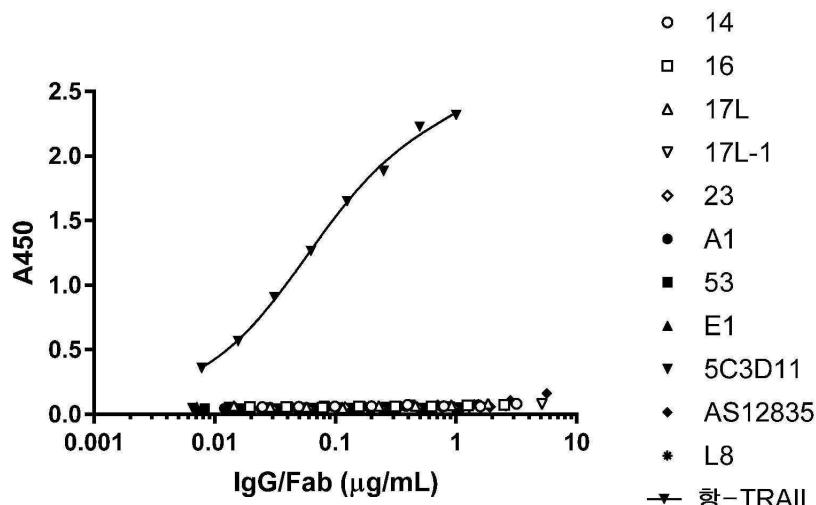
도면14b



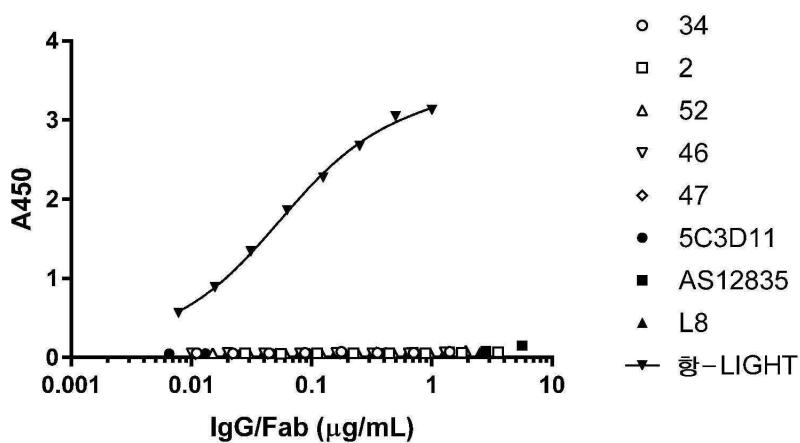
도면15a



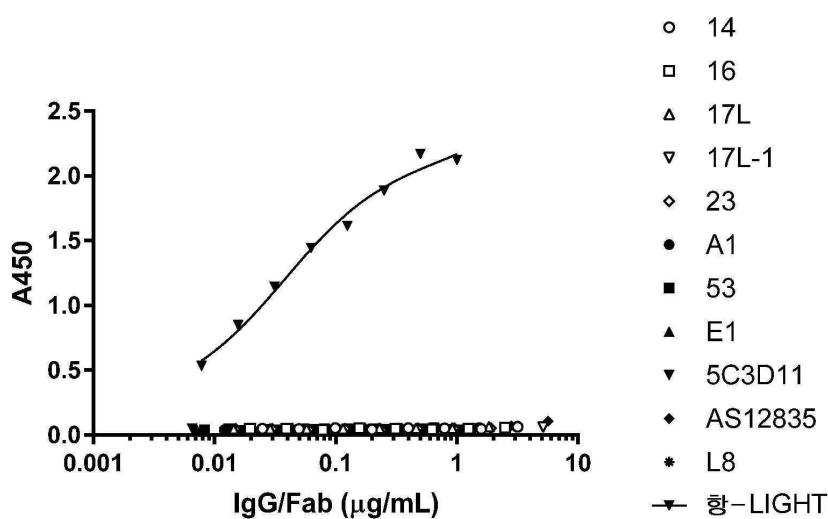
도면 15b



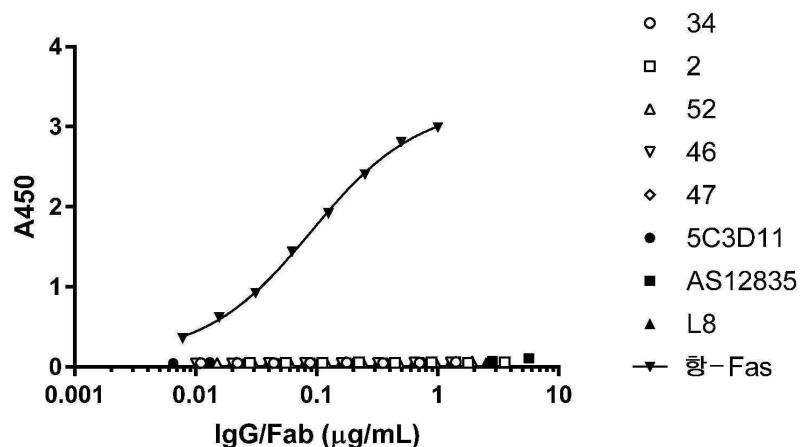
도면 16a



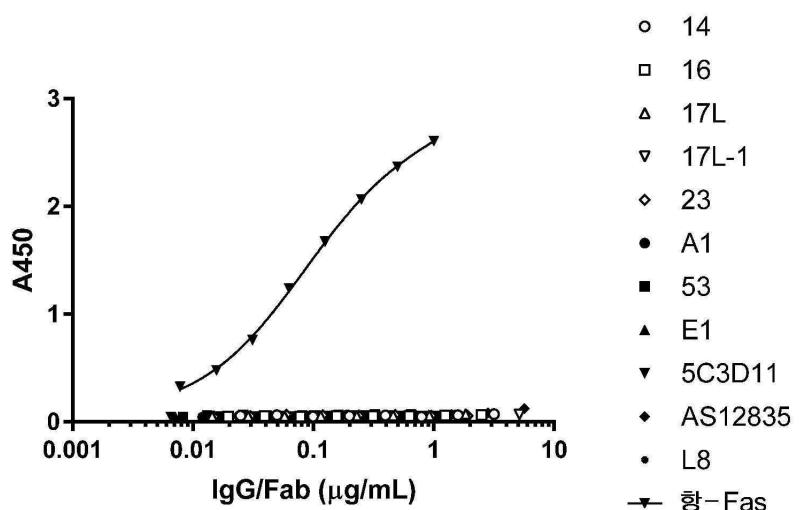
도면 16b



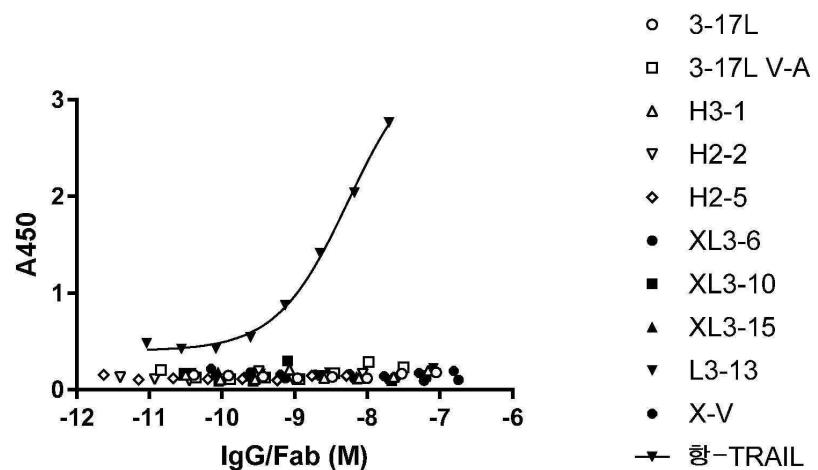
도면 17a



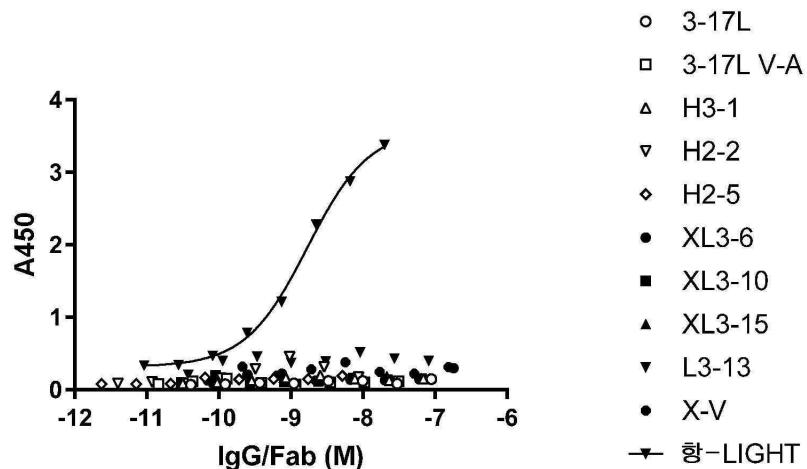
도면 17b



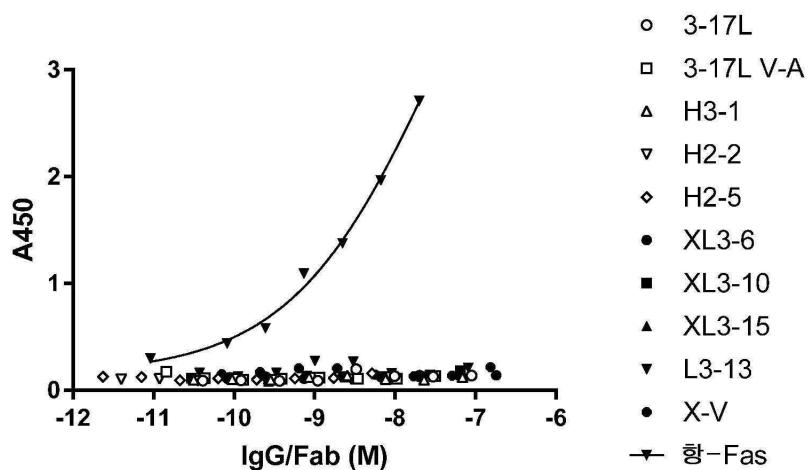
도면 18



도면19

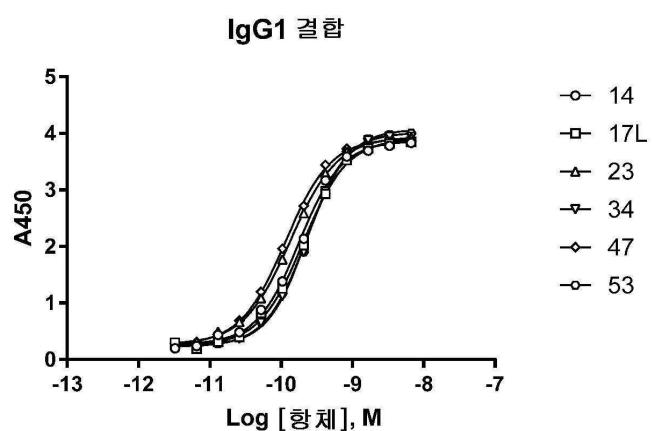


도면20



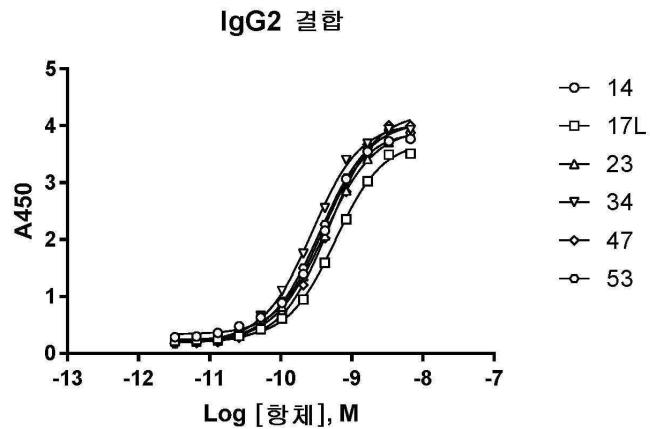
도면21a

	14	17L	23	34	47	53
EC50	1.781e-010	2.049e-010	1.351e-010	2.279e-010	1.153e-010	2.318e-010



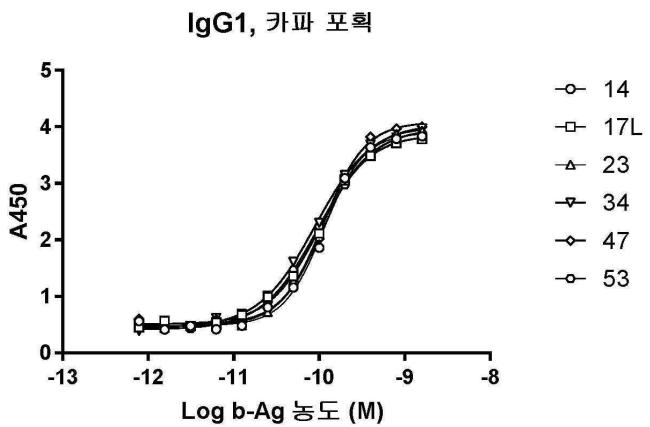
도면21b

	14	17L	23	34	47	53
EC50	3.778e-010	5.849e-010	4.055e-010	2.751e-010	4.733e-010	3.551e-010



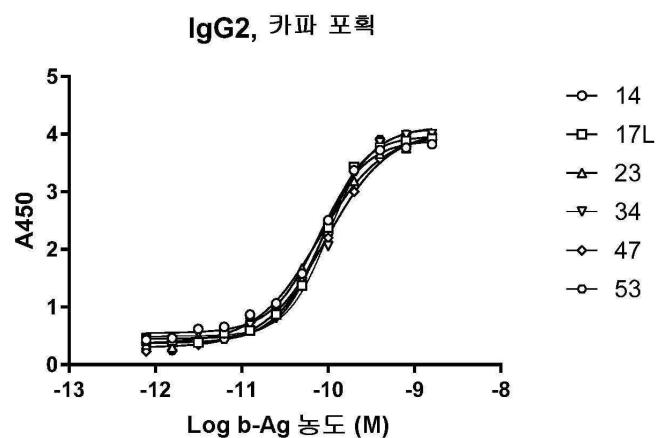
도면22a

	14	17L	23	34	47	53
EC50	1.131e-010	9.976e-011	1.138e-010	9.025e-011	1.129e-010	9.686e-011

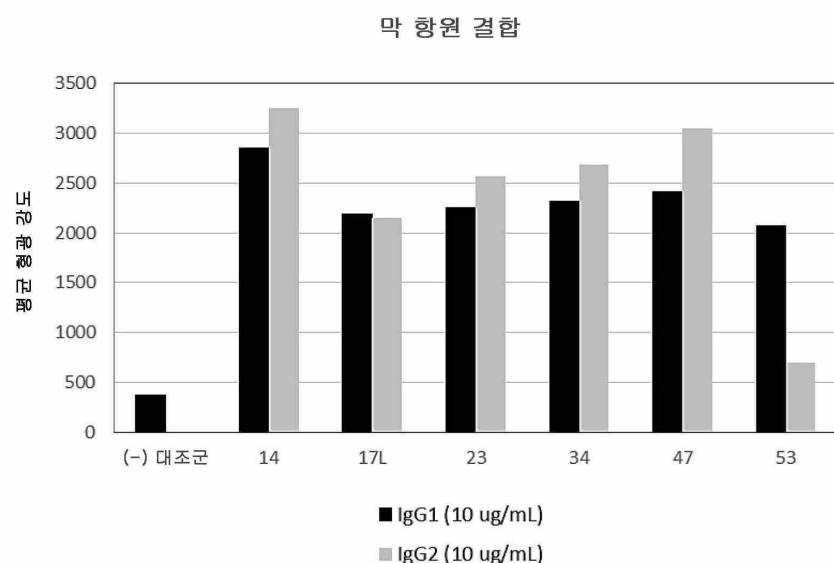


도면22b

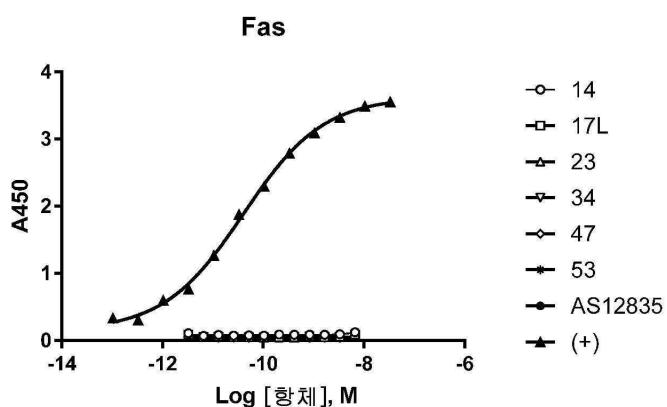
	14	17L	23	34	47	53
EC50	7.772e-011	8.611e-011	7.862e-011	1.025e-010	9.535e-011	8.95e-011



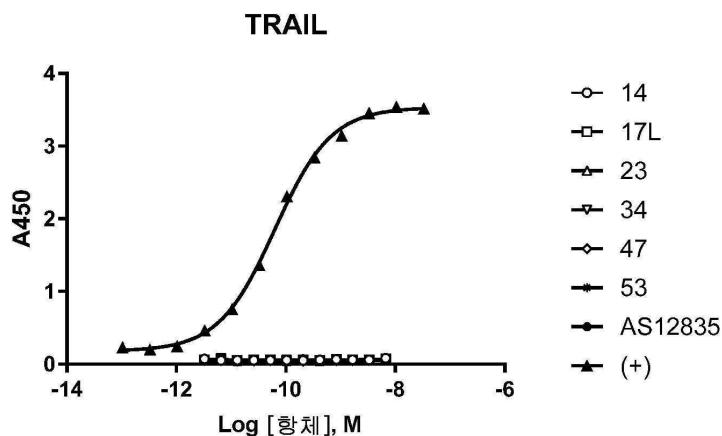
도면23



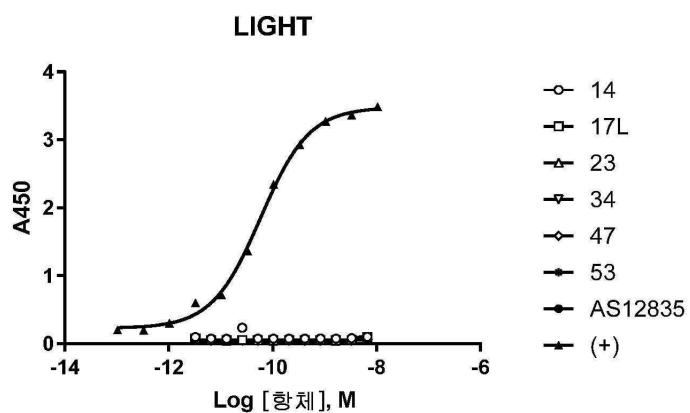
도면24a



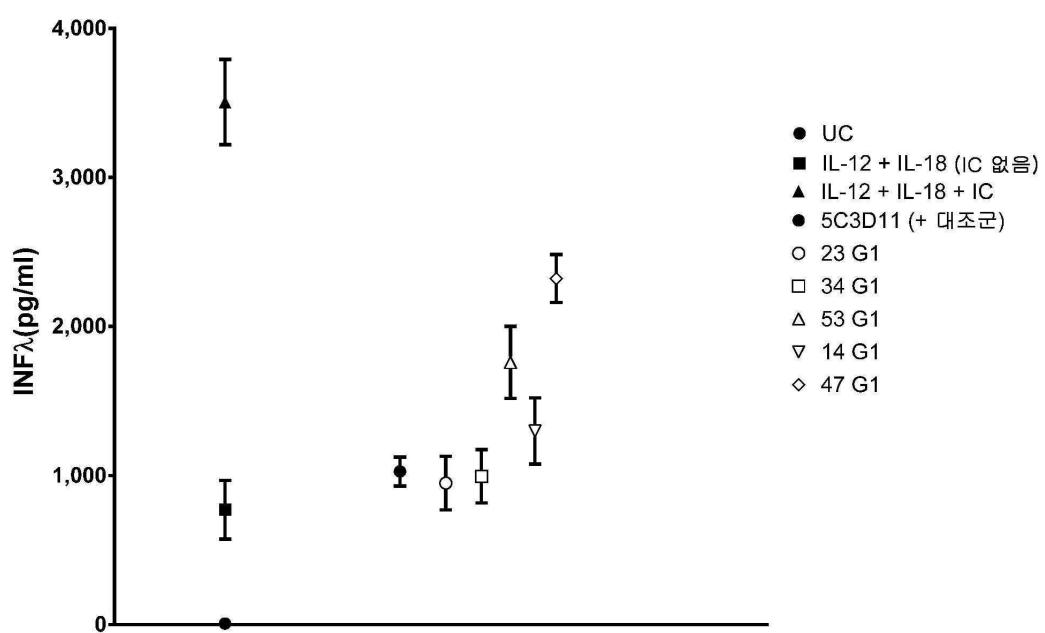
도면24b



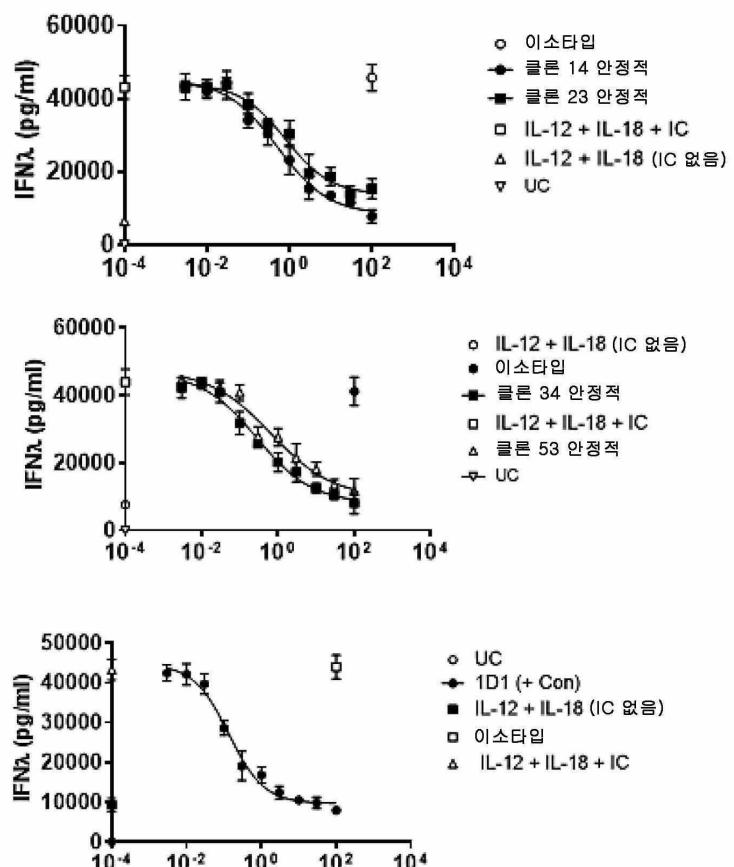
도면24c



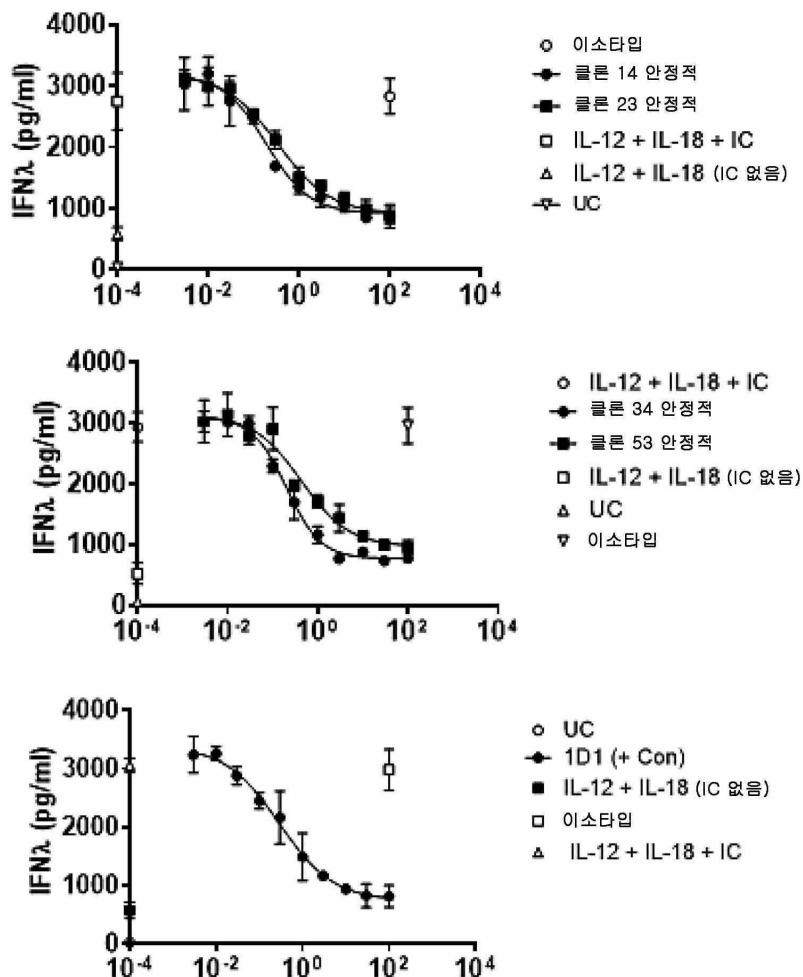
도면25



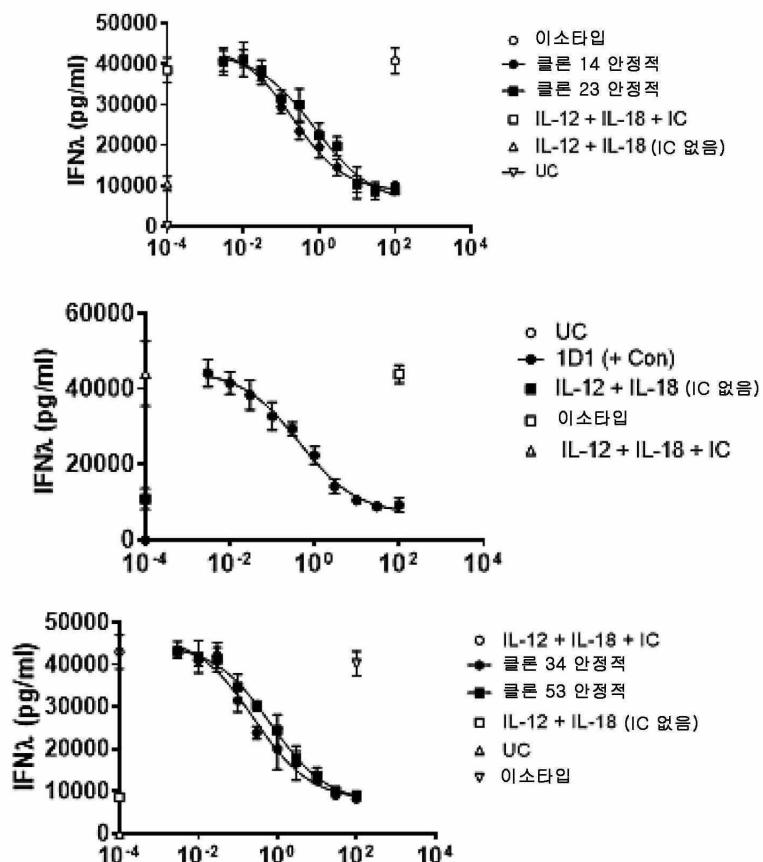
도면26a



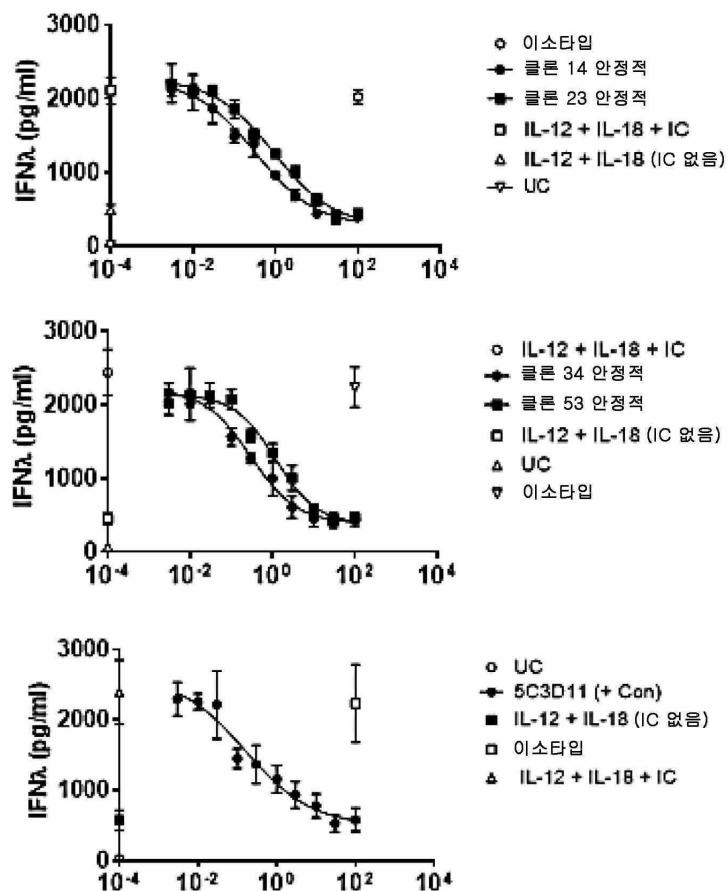
도면26b



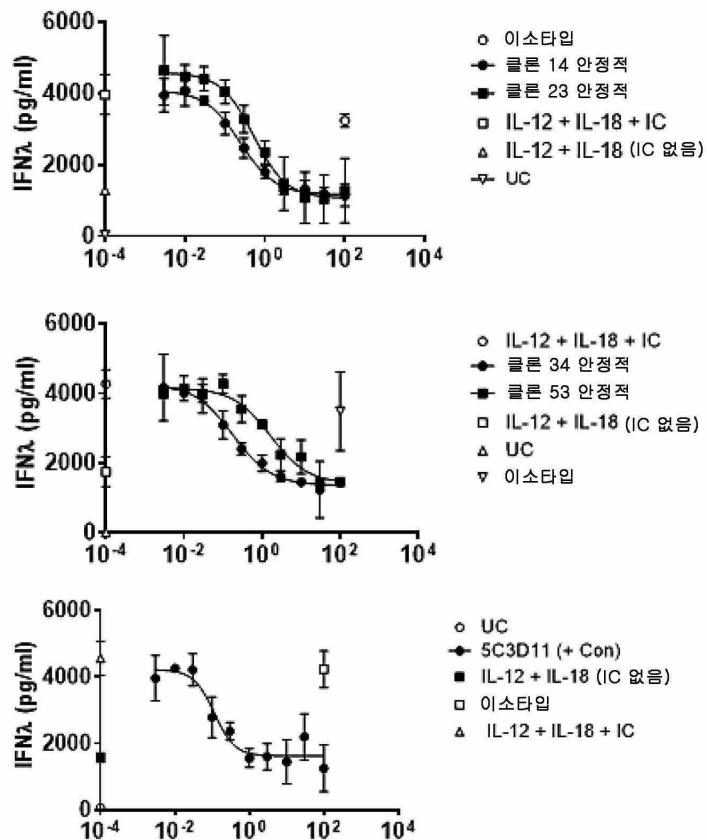
도면26c



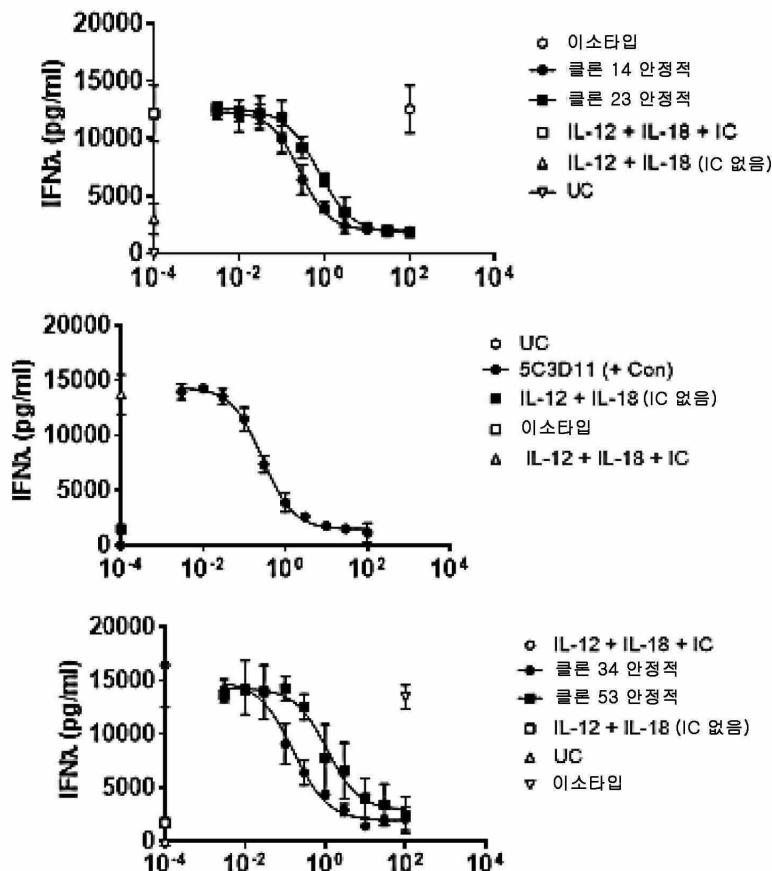
도면27a



도면27b



도면27c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> PRECISION IBD, INC.

<120> OPTIMIZED ANTI-TL1A ANTIBODIES

<130> 52388-735.601

<140> PCT/US2019/028987

<141> 2019-04-24

<150> 62/756,494

<151> 2018-11-06

<150> 62/662,605

<151> 2018-04-25

<160> 694

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

gaaggttcagc tgcacacagtc tggcgccgag ctggtaaagc ctggcgcttc tgtgaagctg	60
agctgtaccg cctctggctt cgacatccaa gacacctaca tgcactgggt caagcagagg	120

cctgaggcagg gactcgagtg gatcggcaga attgatcctg ccagcggcca caccaaatac	180
gaccctaagt tccaaagtgaa ggccaccatc accacggaca ccagcagcaa taccgcctac	240
ctgcagctga gcagcctgac ctctgaagat accgcgtgt actactgcag cagatctggc	300
ggactgtccccg atgtttgggg agccggaaca accgtgacag tgtccagc	348

<210> 2

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

gagggttcaac ttcaacaatc gggggccgag ctggtaaagc ccggcgcttc tgtaaaattt	60
--	----

tcttgcaact cctctgggtt tgacatccaa gatacatata tgcattgggt gaaacagcgt	120
cccgagcagg gcttggagtg gattggacgt attgaccccg cctctggca cacgaaatat	180
gatcctaagt tccaggttaa agcgactatc acaacggaca cctccagcaa tacggcttat	240
ttacagttt cctcgctgac ctctgaggat actgcgtgt actactgctc tgcgtctgg	300
ggtctgccag acgtgtgggg tgcaggaact acagttactg tgtcttca	348

<210> 3

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 4

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 4

caaattgtgc tgtctcagag cccggccatc ctgagtgcctt ctccaggcgaa	60
atgacctgca gagccagcag cagcgtgtcc tacatgtact ggtatcagca gaaggcccgc	120
agcagccccca agccttggat ctacgccaca agcaatctgg ccagcggcgt gcccgataga	180
ttttctggct ctggcagcgg caccagctac agcctgacaa tctctagagt ggaagccgag	240
gatgccgcca cctactactg tcaacagtgg agcggcaacc ccagaacctt tggcggaggc	300
accaagctgg aaatcaag	318

<210> 5

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

caaatcgcc tgtcacagtc cccggcgatc ctttctgctt caccaggaga gaaggtaacc	60
atgacatgtc ggcctcttc ctcaagttct tacatgtact ggtaccagca gaaaccagga	120
tcatctcca aaccctggat ctacgctaca tcaaacccttg catctggcgt gccagaccgt	180
ttttcagggt cgggctcggg gacttcctat tcattaacca ttctcgcgt agaagcggaa	240
gacgccgcca cgtattattg tcagcagtgg tcagggaaatc cgccacatt cggaggcggaa	300

acgaaaattgg agatcaaa 318

<210> 6

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 6

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

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

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

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

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

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

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

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

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

<210> 7

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

ggcttcgaca tccaagacac ctacatgcac 30

<210> 8

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

gggtttgaca tccaagatac atatatgcat 30

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 10

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

agaatttgc tggccaggcg ccacacaaa tacgacccta agttccaagt g 51

<210> 11

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 11

cgtattgacc ccgcctctgg gcacacgaaa tatgatccata agttccaggt t 51

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ile, Leu, Thr, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Ile, Leu, Met, Ser, Thr, Val, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Asp, Ile, Asn, Arg, or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gln or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Ala, Asp, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg,

Ser, Thr, or Val

<400> 12

Arg Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa His Xaa Lys Xaa Xaa Pro Lys Phe Xaa

1

5

10

15

Xaa

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 13

tctggcggac tgcccgatgt t

21

<210> 14

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 14

tctggtggtc tgccagacgt g

21

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val

1 5

<210> 16

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

agagccagca	gcagcgtgtc	ctacatgtac	30
------------	------------	------------	----

<210> 17

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 17

cgcgccttt	cctcagtttc	ttacatgtac	30
-----------	------------	------------	----

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gly, Arg, or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ile or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Phe or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Arg or Tyr

<400> 18

Xaa Ala Ser Ser Ser Val Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 19

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 19

gccacaagca atctggccag c

21

<210> 20

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 20

gctacatcaa accttgcatc t

21

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Lys or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Glu, Pro, or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Leu, Asn, or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ala or Thr

<400> 21

Ala Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Ser

1 5

<210> 22

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 22

caacagtggc gcgcaaccc cagaacc

27

<210> 23

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 23

cagcagtggc caggaaatcc gcgcaca

27

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 24

Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 25

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 25

caagtacaat tagtccagtc gggtgccgag gtaaaaaaaaac ctggaggcatc cgtaaaaactg	60
tcttgcaaag catcggggtt tgacatccag gacacctaca tgcactgggt gcgtcaagct	120
ccagggacagg gatttagatgt gatgggtcgc atcgaccgg cgagcggaca cacgaaatac	180
gaccctaaat ttcaagtacg tgtcacgatg actaccgaca ctagtacgag cactgttat	240

atggaattgt cctcgtaacg ctcagaggat acggcagtct attattgcag ccgttccgaa	300
ggcttacccg acgtctgggg acagggact actgtaacag tcagtagt	348

<210> 26

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 26

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

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

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

<210> 27

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 27

gagattgtgt taacgaatc accggggact ttatcgctgt cgccggggga ggcgcgttaca	60
atgtttgtc gcgttcctc ttcggttca tacatgtatt ggtatcaaca aaaaccggga	120
caggctccac gccctggat ttacgctact agcaatttgg cctcggcggt tcccgaccgc	180

ttagcggtt cagggagcgg caccgattac acgttgacca tctctcgctt ggaacctgaa	240
gacttcgcgg tctattactg tcaacaatgg tcggaaatc cccgtacatt tggcggaggg	300
acgaagtgg aaattaaa	318

<210> 28

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

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

<210> 29

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

gggtttgaca tccaggacac ctacatgcac 30

<210> 30

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

cgcatcgacc ccgcgagcgg acacacgaaa tacgacccta aattcaagt a 51

<210> 31

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

tccggaggct taccggacgt c	21
-------------------------	----

<210> 32

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 32

cgcgcttcct ctccggtttc atacatgtat tggtat	36
---	----

<210> 33

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 33

gctactagca atttggcctc g	21
-------------------------	----

<210> 34

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 34

caacaatggt cggaaatcc ccgtaca	27
------------------------------	----

<210> 35

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

caagtacaat tagtccagtc gggtgccgag gtaaaaaaac ctggaggcatc cgtaaaactg	60
tcttgcaaag catcggttt tgacatccag gacacctaca tgcactgggt gcgtcaagct	120
ccagggacagg gatttagatgt gatgggtcg atcgaccctcg cgagcggaca cacgaaatac	180
gaccctaata ttcaagtacg tgtcacgatg actcgtgaca ctagtacgag cactgttat	240
atgaaattgt cctcggtacg ctcagaggat acggcagttt attattgcag ccgttccgga	300

ggcttaccgg acgtctgggg acagggaaact actgtAACAG tcagtagt 348

<210> 36

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 36

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

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

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

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 37

gagattgtgt taacgcaatc accggggact ttatcgctgt cgccggggga ggcgcgcaca	60
ctgtcttgtc gcgttccctc ttcggttca tacatgtatt ggtatcaaca aaaaccggga	120
caggctccac gcctgctgat ttacgctact agcaatttgg cctcggcat ccccgaccgc	180
ttcagcgggt cagggagcgg caccgattt acgttgacca tctctcgct ggaacctgaa	240

gacttcgcgg tctattactg tcaacaatgg tcggaaatc cccgtacatt tggcggaggg	300
acgaagtgg aaataaaa	318

<210> 38

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 39

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 39

caagtacaat tagtccagtc gggtgccgag gtaaaaaaac ctggaggcatc cgtaaaagtc	60
tcttgcaaag catcggtt tgacatccag gacacctaca tgcactgggt gcgtcaagct	120
ccaggacagg gattagatgt gatgggtcgc atcgaccgg cgagcggaca cacgaaatac	180
gaccctaaat ttcaagtacg tgtcacgatg actcgtgaca ctgtacgag cactgttat	240

atggaattgt cctcgttacg ctcagaggat acggcagtct attattgcgc acgttccgga	300
ggcttacccg acgtctgggg acagggact actgtaacag tcagtagt	348

<210> 40

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 40

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

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

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

gagattgtgt taacgcaatc accggggact ttatcgctgt cgccggggga ggcgcgcaca	60
ctgtcttgtc gcgttccctc ttcggttca tacatgtatt ggtatcaaca aaaaccggga	120
caggctccac gcctgctgat ttacgctact agcaatttgg cctcggcggt tcccgaccgc	180

ttagcggtt cagggagcg caccgattac acgttgacca tctctcgctt ggaacctgaa	240
gacttcgcgg tctattactg tcaacaatgg tcggaaatc cccgtacatt tggcggaggg	300
acgaagtgg aaataaa	318

<210> 42

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 43

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 44

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 45

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 46

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<

400> 46

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100	105	110
Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 47		
<211> 106		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
<400> 47		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met		
20	25	30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr		
35	40	45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu		
65	70	75
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asp Gly Asn Pro Arg Thr		
85	90	95
Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	
<210> 48		
<211> 106		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
<400> 48		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		

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

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

<210> 49

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp His Gly Asn Pro Arg Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 50

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Gly Asn Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 51

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr

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

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

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

<210> 52

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Ile, Pro, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Gly, Gln, Ser, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Phe or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Ile or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (102)..(102)

<223> Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (105)..(105)

<223> Glu, Ile, Lys, Leu, Met, Gln, Thr, Val, Trp, or Tyr

<400> 52

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 Phe Xaa Xaa Xaa Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Xaa Pro Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (88)..(88)

<223> Gln or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (91)..(91)

<223> Asp, Glu, His, Asn, Gln, or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (92)..(92)

<223> Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> Asp, Phe, Lys, Asn, Arg, Ser, or Thr

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa Gln Trp Xaa Xaa Xaa Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 54

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> Ile, Pro, or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Gly, Gln, Ser, or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Phe or Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> Ile or Met
 <220><221> MOD_RES
 <222> (102)..(102)
 <223> Leu or Met
 <220><221> MOD_RES
 <222> (105)..(105)
 <223> Glu, Ile, Lys, Leu, Met, Gln, Thr, Val, Trp, or Tyr
 <400> 54
 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 Phe Xaa Xaa Xaa Asp Thr
 20 25 30
 Xaa Xaa His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

Thr Val Ser Ser

115

<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

<400> 61

000

<210> 62

<400> 62

000

<210> 63

<400> 63

000

<210> 64

<400> 64

000

<210> 65

<400> 65

000
<210> 66
<400> 66
000
<210> 67
<400> 67
000
<210> 68
<400> 68
000
<210> 69
<400> 69
000
<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
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 76

Gln Gln Trp Ser Gly Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 77

<400> 77

000

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 78

Gln Gln Trp Ser Gly Asp Pro Arg Thr

1 5

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 80

Gln Gln Trp Ser Gly Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 81

<400> 81

000

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 82

Gln Gln Trp Ser Gly Lys Pro Arg Thr

1 5

<210> 83

<400> 83

000

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 84

Gln Gln Trp Ser Gly Arg Pro Arg Thr

1 5

<210> 85

<400> 85

000

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 86

Gln Gln Trp Ser Gly Ser Pro Arg Thr

1 5

<210> 87

<400> 87

000

<210> 88

<400> 88

000

<210> 89

<400> 89

000

<210> 90

<400> 90

000

<210> 91

<400> 91

000

<210> 92

<400> 92

000

<210>

93

<400> 93

000

<210> 94

<400> 94

000

<210> 95

<400> 95

000

<210> 96

<400> 96

000

<210> 97

<400> 97

000

<210> 98

<400> 98

000

<210> 99

<400> 99

000

<210> 100

<400> 100

000

<210> 101

<400> 101

000

<210> 102

<400> 102

000

<210> 103

<400> 103

000

<210> 104

<400> 104

000

<210> 105

<400> 105

000

<210> 106

<400> 106

000

<210> 107

<400> 107

000

<210> 108

<400> 108

000

<210> 109

<400> 109

000

<210> 110

<400> 110

000

<210> 111

<400> 111

000

<210> 112

<400> 112

000

<210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<400> 114

000

<210> 115

<400> 115

000

<210> 116

<400> 116

000

<210> 117

<400> 117

000

<210> 118

<400> 118

000

<210> 119

<400> 119

000

<210> 120

<400> 120

000

<210> 121

<400> 121

000

<210> 122

<400> 122

000

<210> 123

<400> 123

000

<210> 124

<400> 124

000

<210> 125

<400> 125

000

<210> 126

<400> 126

000

<210> 127

<400> 127

000

<210> 128

<400> 128

000

<210> 129

<400> 129

000

<210> 130

<400> 130

000

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<400> 133

000

<210> 134

<400> 134

000

<210> 135

<400> 135

000

<210> 136

<400> 136

000

<210> 137

<400> 137

000

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139

<400> 139

000

<210> 140

<400> 140

000

<210> 141

<400> 141

000

<210> 142

<400> 142

000

<210> 143

<400> 143

000

<210> 144

<400> 144

000

<210>
> 145
<400> 145
000
<210> 146
<400> 146
000
<210> 147
<400> 147
000
<210> 148
<400> 148
000
<210> 149
<400> 149
000
<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asp or Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ile, Leu, Pro, or Val
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Gly, Gln, Ser, or Val
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)

<223> Ala, Ser, or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Phe or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ile, Leu, or Met

<400> 150

Gly Phe Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Xaa His

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

<210> 151

<400> 151

000

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Leu or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ala, Leu, or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Lys, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, or Trp

<400> 152

Xaa Xaa Gly Xaa Pro Xaa Xaa

1 5

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, Asn, Gln, or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, His, Ile, Pro, Arg, Ser, Trp, or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Asp, Glu, His, Asn, Gln, Ser, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ala, Asp, Gly, Gln, or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Asp, Phe, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser or Thr

<400> 155

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Arg Xaa

1 5

<210> 156

<400> 156

000

<210> 157

<400> 157

000

<210> 158

<400> 158

000

<210> 159

<400> 159

000

<210> 160

<400> 160

000

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<400> 162

000

<210> 163

<400> 163

000

<210> 164

<400> 164

000

<210> 165

<400> 165

000

<210> 166

<400> 166

000

<210> 167

<400> 167

000

<210> 168

<400> 168

000

<210> 169

<400> 169

000

<210> 170

<400> 170

000

<210> 171

<400> 171

000

<210> 172

<400> 172

000

<210

> 173

<400> 173

000

<210> 174

<400> 174

000

<210> 175

<400> 175

000

<210> 176

<400> 176

000

<210> 177

<400> 177

000

<210> 178

<400> 178

000

<210> 179

<400> 179

000

<210> 180

<400> 180

000

<210> 181

<400> 181

000

<210> 182

<400> 182

000

<210> 183

<400> 183

000

<210> 184

<400> 184

000

<210> 185

<400> 185

000

<210> 186

<400> 186

000

<210> 187

<400> 187

000

<210> 188

<400> 188

000

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<400> 194

000

<210> 195

<400> 195

000

<210> 196

<400> 196

000

<210> 197

<400> 197

000

<210> 198

<400> 198

000

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<400> 201

000

<210> 202

<400> 202

000

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400

> 207

000

<210> 208

<400> 208

000

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<400> 210

000

<210> 211

<400> 211

000

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213

<400> 213

000

<210> 214

<400> 214

000

<210> 215

<400> 215

000

<210> 216

<400> 216

000

<210> 217

<400> 217

000

<210> 218

<400> 218

000

<210> 219

<400> 219

000

<210> 220

<400> 220

000

<210> 221

<400> 221

000

<210> 222

<400> 222

000

<210> 223

<400> 223

000

<210> 224

<400> 224

000

<210> 225

<400> 225

000

<210> 226

<400> 226

000

<210> 227

<400> 227

000

<210> 228

<400> 228

000

<210> 229

<400> 229

000

<210> 230

<400> 230

000

<210> 231

<400> 231

000

<210> 232

<400> 232

000

<210> 233

<400> 233

000

<210> 234

<400> 234

000

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<400> 236

000

<210> 237

<400> 237

000

<210> 238

<400> 238

000

<210> 239

<400> 239

000

<210> 240

<400> 240

000

<210> 241

<400> 241

000

<210> 242

<400> 242

000

<210> 243

<400> 243

000

<210> 244

<400> 244

000

<210> 245

<400> 245

000

<210> 246

<400> 246

000

<210> 247

<400> 247

000

<210> 248

<400> 248

000

<210> 249

<400> 249

000

<210> 250

<400> 250

000

<210> 251

<400> 251

000

<210> 252

<400> 252

000

<210> 253

<400> 253

000

<210> 254

<400> 254

000

<210> 255

<400> 255

000

<210> 256

<400> 256

000

<210> 257

<400> 257

000

<210> 258

<400> 258

000

<210

> 259

<400> 259

000

<210> 260

<400> 260

000

<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<400> 270

000

<210> 271

<400> 271

000

<210> 272

<400> 272

000

<210> 273

<400> 273

000

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210> 292

<400> 292

000

<210> 293

<400

> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296

<400> 296

000

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<400> 301

000

<210> 302

<400> 302

000

<210> 303

<400> 303

000

<210> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312

000

<210> 313

<400> 313

000

<210> 314

<400> 314

000

<210> 315

<400> 315

000

<210> 316

<400> 316

000

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<400> 321

000

<210> 322

<400> 322

000

<210> 323

<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210> 326

<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330

000

<210> 331

<400> 331

000

<210> 332

<400> 332

000

<210> 333

<400> 333

000

<210> 334

<400> 334

000

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210

> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<400> 356

000

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400> 358

000

<210> 359

<400> 359

000

<210> 360

<400> 360

000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362

000

<210> 363

<400> 363

000

<210> 364

<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<400> 373

000

<210> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400

> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381

<400> 381

000

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<400> 389

000

<210> 390

<400> 390

000

<210> 391

<400> 391

000

<210> 392

<400> 392

000

<210> 393

<400> 393

000

<210> 394

<400> 394

000

<210> 395

<400> 395

000

<210> 396

<400> 396

000

<210> 397

<400> 397

000

<210> 398

<400> 398

000

<210> 399

<400> 399

000

<210> 400

<400> 400

000

<210> 401

<400> 401

000

<210> 402

<400> 402

000

<210> 403

<400> 403

000

<210> 404

<400> 404

000

<210> 405

<400> 405

000

<210> 406

<400> 406

000

<210> 407

<400> 407

000

<210> 408

<400> 408

000

<210> 409

<400> 409

000

<210> 410

<400> 410

000

<210> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412

000

<210> 413

<400> 413

000

<210> 414

<400> 414

000

<210> 415

<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421

000

<210> 422

<400> 422

000

<210> 423

<400> 423

000

<210> 424

<400> 424

000

<210> 425

<400> 425

000

<210> 426

<400> 426

000

<210> 427

<400> 427

000

<210> 428

<400> 428

000

<210> 429

<400> 429

000

<210> 430

<400> 430

000

<210

> 431

<400> 431

000

<210> 432

<400> 432

000

<210> 433

<400> 433

000

<210> 434

<400> 434

000

<210> 435

<400> 435

000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400> 437

000

<210> 438

<400> 438

000

<210> 439

<400> 439

000

<210> 440

<400> 440

000

<210> 441

<400> 441

000

<210> 442

<400> 442

000

<210> 443

<400> 443

000

<210> 444

<400> 444

000

<210> 445

<400> 445

000

<210> 446

<400> 446

000

<210> 447

<400> 447

000

<210> 448

<400> 448

000

<210> 449

<400> 449

000

<210> 450

<400> 450

000

<210> 451

<400> 451

000

<210> 452

<400> 452

000

<210> 453

<400> 453

000

<210> 454

<400> 454

000

<210> 455

<400> 455

000

<210> 456

<400> 456

000

<210> 457

<400> 457

000

<210> 458

<400> 458

000

<210> 459

<400> 459

000

<210> 460

<400> 460

000

<210> 461

<400> 461

000

<210> 462

<400> 462

000

<210> 463

<400> 463

000

<210> 464

<400> 464

000

<210> 465

<400

> 465

000

<210> 466

<400> 466

000

<210> 467

<400> 467

000

<210> 468

<400> 468

000

<210> 469

<400> 469

000

<210> 470

<400> 470

000

<210> 471

<400> 471

000

<210> 472

<400> 472

000

<210> 473

<400> 473

000

<210> 474

<400> 474

000

<210> 475

<400> 475

000

<210> 476

<400> 476

000

<210> 477

<400> 477

000

<210> 478

<400> 478

000

<210> 479

<400> 479

000

<210> 480

<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 484

Asp Thr Tyr Met His

1 5

<210> 485

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 485

Pro Ala Ser Gly His

1 5

<210> 486

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 486

Ser Gly Gly Leu Pro Asp

1 5

<210> 487

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 487

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5

<210> 488

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 488

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 489

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 489

Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 490

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 490

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 491

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 491

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 492

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 492

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 493

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 493

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 494

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 494

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 495

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 495

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

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

<210> 496

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 496

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gly Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

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

100 105

<210> 497

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 497

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 498

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 498

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 499

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 499

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Val Lys Tyr Ser Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 500

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 500

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 501

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 501

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
<210> 502

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 502

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 503

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 503

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Lys Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 504

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 504

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 505

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 505

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20

25

30

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

35

40

45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Val Lys Ile Asp Pro Lys Phe

50

55

60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 506

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 506

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 507

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 507

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

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

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 508

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

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

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

20															
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

25															
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

30															
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

35

40

45

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

<210> 509
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 509
 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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 510

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 510

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

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

20 25 30

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 511

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 511

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 512

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 512

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 513

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 513

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

35 40 45

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 514

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 514

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 515

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 515

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 516

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 516

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 517

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 517

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr	
	20	25	30

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

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

<210> 518

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 518

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met			

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 519

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 519

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 520

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 520

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 521

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 521

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 522

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 522

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 523

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 523

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

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

35															
40															
45															

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50															
55															
60															

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

65															
70															
75															
80															

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

85															
90															
95															

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

100															
105															
110															

Thr Val Ser Ser

115															

<210> 524

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 524

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1															

5															
10															
15															

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

20															
25															
30															

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

35															
40															
45															

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 525

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 525

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 526

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 526

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

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

20 25 30

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 527

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 527

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 528

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 528

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 529

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 529

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 530

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 530

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 531

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 531

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 532

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 532

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Ser

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 533

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 533

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

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

<210> 534

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 534

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

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

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 535

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 535

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 536

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 536

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Lys Gly Asn Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 537

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 537

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 538

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 538

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 539

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 539

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

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

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

<210> 540

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 540

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

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 541

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 541

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 542

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 542

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

<210> 543

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 543

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 544

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 544

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 545

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 545

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

20 25

<210> 546

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 546

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

1 5 10

<210> 547

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 547

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 548

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 548

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 549

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 549

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 550

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 550

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

1 5 10 15

<210> 551

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 551

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 552

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 552

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 553

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 553

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 554

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 554

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

1 5 10 15

Val

<210> 555

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 555

Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 556

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 556

Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Ser Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 557

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 557

Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Val Lys Tyr Ser Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Val

<210> 558

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 558

Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Val Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Thr

<210> 559

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 559

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 560

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 560

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Val Lys Ile Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Val

<210> 561

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 561

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Val

<210> 562

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 562

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Arg

<210> 563

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 563

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asn

<210> 564

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 564

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

1 5 10 15

Glu

<210> 565

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 565

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val

1 5

<210> 566

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 566

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp

1 5

<210> 567

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 567

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met

1 5

<210> 568

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 568

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys

1 5

<210> 569

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 569

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 570

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 570

Gly Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 571

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 571

Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 572

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 572

Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 573

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 573

Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 574

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 574

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 575

<

211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 575

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

1

5

10

15

Gly

<210> 576

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 576

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Ser Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1

5

10

15

Val

<210> 577

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 577

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Tyr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1

5

10

15

Val

<210> 578

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 578

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val

1 5

<210> 579

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 579

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met

1 5

<210> 580

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 580

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe

1 5

<210> 581

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 581

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Leu

1 5

<210> 582

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 582

Ser Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 583

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 583

Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Ser

1 5

<210> 584

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 584

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 585

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 585

Gln Gln Trp Lys Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 586

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 586

Arg Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 587

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 587

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 588

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 588

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 589

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 589

His His His His His His

1 5

<210> 590

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 590

Ser Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val

1 5

<210> 591

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 591

Gly Phe Glu Ile Gln Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 592

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 592

Gly Phe Asp Pro Gln Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 593

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 593

Gly Phe Asp Val Gln Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 594

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 594

Gly Phe Asp Ile Gly Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 595

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 595

Gly Phe Asp Ile Ser Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 596

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 596

Gly Phe Asp Ile Val Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 597

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 597

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Ala Tyr Met His

1 5 10

<210> 598

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 598

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 599

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 599

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Phe Met His

1 5 10

<210> 600

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 600

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 601

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 601

Gly Phe Asp Leu Gln Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 602

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 602

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 603

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 603

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys

1 5 10
<210> 604
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
<400> 604
Arg Leu Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys
1 5 10
<210> 605
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
<400> 605
Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Thr Lys
1 5 10
<210> 606
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
<400> 606
Arg Ile Asp Pro Glu Ser Gly His Thr Lys

1 5 10
<210> 607
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 607

Arg Ile Asp Pro Ala Gly Gly His Thr Lys

1 5 10

<210> 608

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 608

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Ala His Thr Lys

1 5 10

<210> 609

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 609

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Ile Lys

1 5 10

<210> 610

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 610

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys

1 5 10

<210> 611

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 611

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Val Lys

1 5 10

<210> 612

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 612

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 613

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 613

Ile Asp Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 614

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 614

Leu Asp Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 615

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 615

Met Asp Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 616

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 616

Ser Asp Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 617

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 617

Thr Asp Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 618

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 618

Val Asp Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 619

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 619

Tyr Ile Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 620

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 620

Tyr Asn Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210

> 621

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 621

Tyr Arg Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 622

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 622

Tyr Ser Pro Lys Phe Gln Val

1 5

<210> 623

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 623

Tyr Asp Pro Lys Phe Arg Val

1 5

<210> 624

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 624

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Ala

1 5

<210> 625

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 625

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Asp

1 5

<210

> 626

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 626

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Glu

1 5

<210> 627

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 627

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Gly

1 5

<210> 628

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 628

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln His

1 5

<210> 629

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 629

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Lys

1 5

<210> 630

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 630

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Leu

1 5

<210

> 631

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 631

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Met

1 5

<210> 632

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 632

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Asn

1 5

<210> 633

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 633

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Pro

1 5

<210> 634

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 634

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Arg

1 5

<210> 635

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 635

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Ser

1 5

<210>

> 636

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 636

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Thr

1 5

<210> 637

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 637

Leu Gly Gly Leu Pro Asp Val

1 5

<210> 638

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 638

Ser Ala Gly Leu Pro Asp Val

1 5

<210> 639

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 639

Ser Gly Gly Ala Pro Asp Val

1 5

<210> 640

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 640

Ser Gly Gly Met Pro Asp Val

1 5

<210>

> 641

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 641

Ser Gly Gly Leu Pro Glu Val

1 5

<210> 642

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 642

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys

1 5

<210> 643

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 643

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met

1 5

<210> 644

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 644

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Gln

1 5

<210> 645

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 645

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Arg

1 5

<210

> 646

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 646

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Ser

1 5

<210> 647

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 647

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Thr

1 5

<210> 648

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 648

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp

1 5

<210> 649

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 649

Trp Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 650

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 650

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 651

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 651

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Met Tyr

1 5 10

<210> 652

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 652

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Leu Tyr

1 5 10

<210> 653

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 653

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Arg

1 5 10

<210> 654

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 654

Ala Lys Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 655

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 655

Ala Thr Pro Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 656

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 656

Ala Thr Glu Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 657

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 657

Ala Thr Ser Leu Leu Ala Ser

1 5

<210> 658

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 658

Ala Thr Ser Pro Leu Ala Ser

1 5

<210> 659

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 659

Ala Thr Ser Asn Leu Thr Ser

1 5

<210> 660

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 660

His Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 661

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 661

Asn Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 662

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 662

Gln Gln Ser Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 663

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 663

Gln Gln Trp Asp Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 664

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 664

Gln Gln Trp His Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 665

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 665

Gln Gln Trp Asn Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 666

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 666

Gln Gln Trp Val Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 667

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 667

Gln Gln Trp Ser Ala Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 668

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 668

Gln Gln Trp Ser Asp Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 669

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 669

Gln Gln Trp Ser Gln Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 670

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 670

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 671

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 671

Gln Gln Phe Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 672

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 672

Gln Gln His Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 673

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 673

Gln Gln Ile Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 674

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 674

Gln Gln Pro Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 675

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 675

Gln Gln Arg Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 676

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 676

Gln Gln Tyr Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 677

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 677

Gln Gln Trp Ser Gly His Pro Arg Thr

1 5

<210> 678

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 678

Gln Gln Trp Ser Gly Leu Pro Arg Thr

1 5

<210> 679

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 679

Gln Gln Trp Ser Gly Gln Pro Arg Thr

1 5

<210> 680

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 680

Gln Gln Trp Ser Gly Met Pro Arg Thr

1 5

<210> 681

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 681

Ser Gly Gly Leu Pro Asp His

1 5

<210> 682

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 682

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe

1 5

<210> 683

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 683

Ser Gly Gly Ser Pro Asp Val

1 5

<210> 684

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 684

Gln Gln Trp Ala Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 685

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 685

Gln Gln Trp Tyr Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 686

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 686

Gln Gln Trp Phe Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 687

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 687

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 Asp Phe Thr Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp

100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 688

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 688

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Gly Thr Gly Arg Thr Thr Tyr His Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
 Thr Lys Glu Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 689

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 689

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Leu Trp Asp Asp Arg Glu Tyr Ser Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Met Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 690

<

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 690

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 691

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 691

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

35 40 45

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

100 105

<210> 692

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 692

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

1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Glu Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Arg Ser Trp Thr
85 90 95

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

<210> 693

<211> 106

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 693

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met

20	25	30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr		
35	40	45
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu		
65	70	75
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Asn Asn Tyr Gly Thr Phe		
85	90	95
Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
100	105	
<210> 694		
<211> 112		
<212>		
PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
<400> 694		
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly		
1	5	10
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser		
20	25	30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
85	90	95
Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys		
100	105	110