



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월08일

(11) 등록번호 10-2693777

(24) 등록일자 2024년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-7006458(분할)

(22) 출원일자(국제) 2018년05월31일

심사청구일자 2023년02월23일

(85) 번역문제출일자 2023년02월23일

(65) 공개번호 10-2023-0035421

(43) 공개일자 2023년03월13일

(62) 원출원 특허 10-2022-7002509
 원출원일자(국제) 2018년05월31일

심사청구일자 2022년02월23일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/053908

(87) 국제공개번호 WO 2018/220584

국제공개일자 2018년12월06일

(30) 우선권주장

62/514,574 2017년06월02일 미국(US)

62/660,908 2018년04월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

EP03029067 A1*

US20090297529 A1*

WO2017021362 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

화이자 인코포레이티드

미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이
스트 66

(72) 발명자

데틀링 다니엘 엘리자벳

미국 캘리포니아주 94117 샌 프란시스코 에이 스
콧 스트리트 309

크리쉬나무르티 비나

미국 캘리포니아주 94010 벨링게임 발보아 애비뉴
1045

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 김종호

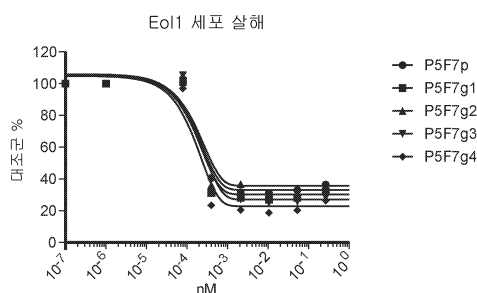
(54) 발명의 명칭 FLT3에 특이적인 항체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 FLT3(Fms-유사 티로신 키나제 3)에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 FLT3 및 다른 항원(예컨대, CD3)에 결합하는 이중특이적 항체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항체 코딩 핵산, 및 이러한 항체(단일특이성 및 이중특이적)를 수득하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 FLT3-매개된 병상, 예컨

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



대 암, 예컨대 급성 골수 백혈병(AML)의 치료를 위해 이러한 항체를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2809 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

폴센 크리스천 토드

미국 캘리포니아주 94107 샌 프란시스코 307 미네

소타 스트리트 1310

소머 세사르 아돌포

미국 캘리포니아주 94401 샌 마테오 31 노스 엘 카

미노 리얼 155

웡 익 앤디

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 아
발론 드라이브 288

명세서

청구범위

청구항 1

Fms-유사 티로신 키나제 3(FLT3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서,

- a) 서열번호 108, 109 또는 110에 제시된 서열로 이루어진 중쇄 가변(VH) 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 111 또는 112에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 113에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 180에 제시된 서열로 이루어진 경쇄 가변(VL) CDR1; 서열번호 181에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 182에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR3을 포함하는 VL 영역;
- b) 서열번호 84, 85 또는 86에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR1; 서열번호 87 또는 88에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 89에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 168에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR1; 서열번호 169에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 170에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR3을 포함하는 VL 영역;
- c) 서열번호 60, 61 또는 62에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR1; 서열번호 63 또는 64에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 65에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 156에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR1; 서열번호 157에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 158에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR3을 포함하는 VL 영역; 또는
- d) 서열번호 43, 44 또는 45에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR1; 서열번호 46 또는 47에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 48에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 147에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR1; 서열번호 148에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 149에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR3을 포함하는 VL 영역

을 포함하는 단리된 항체.

청구항 2

Fms-유사 티로신 키나제 3(FLT3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서,

- a) 서열번호 26에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 25에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역;
- b) 서열번호 18에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 17에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역;
- c) 서열번호 10에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 9에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역; 또는
- d) 서열번호 4에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 3에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역

을 포함하는 단리된 항체.

청구항 3

표적 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체 가변 도메인을 포함하고, 인간 면역 효과기 세포 상에 위치하는 효과기 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 효과기 세포의 활성을 동원(recruiting)할 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함하는, 전장 항체인 이중특이적 항체로서,

상기 제1 항체 가변 도메인이

- a) 서열번호 26에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 25에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역;

- b) 서열번호 18에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 17에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역;
 - c) 서열번호 10에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 9에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역; 또는
 - d) 서열번호 4에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 3에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역
- 을 포함하는, 이중특이적 항체.

청구항 4

표적 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체 가변 도메인을 포함하고, 인간 면역 효과기 세포 상에 위치하는 효과기 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 효과기 세포의 활성을 동원할 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함하는, 전장 항체인 이중특이적 항체로서,

상기 제1 항체 가변 도메인이

- a) 서열번호 108, 109 또는 110에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR1; 서열번호 111 또는 112에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 113에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 180에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR1; 서열번호 181에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 182에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR3을 포함하는 VL 영역;
- b) 서열번호 84, 85 또는 86에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR1; 서열번호 87 또는 88에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 89에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 168에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR1; 서열번호 169에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 170에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR3을 포함하는 VL 영역;
- c) 서열번호 60, 61 또는 62에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR1; 서열번호 63 또는 64에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 65에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 156에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR1; 서열번호 157에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 158에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR3을 포함하는 VL 영역; 또는
- d) 서열번호 43, 44 또는 45에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR1; 서열번호 46 또는 47에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR2; 및 서열번호 48에 제시된 서열로 이루어진 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 147에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR1; 서열번호 148에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR2; 및 서열번호 149에 제시된 서열로 이루어진 VL CDR3을 포함하는 VL 영역

을 포함하는, 이중특이적 항체.

청구항 5

제4항에 있어서,

제2 항체 가변 도메인이 효과기 항원 CD3에 특이적으로 결합하는, 이중특이적 항체.

청구항 6

제5항에 있어서,

제2 항체 가변 도메인이

- a) (i) 서열번호 285, 286 또는 287에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR1; (ii) 서열번호 288 또는 289에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 290에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및
- b) (i) 서열번호 291에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 292에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 234에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역

을 포함하는, 이중특이적 항체.

청구항 7

제3항에 있어서,

헤테로이량체 단백질의 제1 및 제2 항체 가변 도메인이 둘 다 인간 IgG2(서열번호 290)의 힌지 영역의 위치 223, 225 및 228 및 CH3 영역의 위치 409 또는 368(EU 넘버링 체계)에서 아미노산 변형을 포함하는, 이중특이적 항체.

청구항 8

제7항에 있어서,

인간 IgG2의 위치 265, 330 및 331 중 하나 이상의 위치에서 아미노산 변형을 추가로 포함하는 이중특이적 항체.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항체를 코딩하는 핵산.

청구항 10

제9항에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 11

제9항에 따른 핵산을 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 항체.

청구항 13

제12항에 있어서,

약제가 다발성 골수종, 악성 형질세포 신생물, 호지킨 림프종, 결절 림프구 우세 호지킨 림프종, 칼러병 및 골수종증, 형질세포 백혈병, 형질세포종, B 세포 전림프구성 백혈병, 모양 세포 백혈병, B 세포 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 맨틀 세포 림프종, 대세포 림프종, 전구 B-림프모구 림프종, 골수성 백혈병, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 미만성 거대 B 세포 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종, 원발성 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 림프 형질세포성 림프종, 결절 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 림프종양 육아종증, T 세포/조직구-풍부 거대 B 세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 피부 미만성 거대 B 세포 림프종(다리 유형), 노인의 EBV 양성 미만성 거대 B 세포 림프종, 염증-연관된 미만성 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, ALK-양성 거대 B 세포 림프종, 형질세포성 림프종, HHV8-연관된 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 거대 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 미분류 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종과 전통적인 호지킨 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 미분류 B 세포 림프종, 및 기타 조혈 세포-관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 FLT3-관련된 암의 치료에 사용되는, 항체.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, 개체에서 FLT3을 발현하는 악성 세포와 연관된 병태를 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 병태가 암인, 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

암이 다발성 골수종, 악성 형질세포 신생물, 호지킨 림프종, 결절 림프구 우세 호지킨 림프종, 칼러병 및 골수

중증, 형질세포 백혈병, 형질세포종, B 세포 전림프구성 백혈병, 모양 세포 백혈병, B 세포 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 맨틀 세포 림프종, 대세포 림프종, 전구 B-림프모구 림프종, 골수성 백혈병, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 미만성 거대 B 세포 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종, 원발성 중격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 림프 형질세포성 림프종, 결절 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 림프종양 육아종, T 세포/조직구-풍부 거대 B 세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 피부 미만성 거대 B 세포 림프종(다리 유형), 노인의 EBV 양성 미만성 거대 B 세포 림프종, 염증-연관된 미만성 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, ALK-양성 거대 B 세포 림프종, 형질세포성 림프종, HHV8-연관된 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 거대 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 미분류 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종과 전통적인 호지킨 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 미분류 B 세포 림프종, 및 기타 조혈 세포-관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 FLT3-관련된 암인, 약학 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, FLT3을 발현하는 악성 세포를 갖는 개체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하기 위한 약학 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, 개체에서 FLT3을 발현하는 악성 세포의 전이를 억제하기 위한 약학 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, FLT3을 발현하는 악성 세포를 갖는 개체에서 종양 퇴행을 유도하기 위한 약학 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, 개체에서 FLT3을 발현하는 악성 세포와 연관된 병태를 치료하거나, FLT3을 발현하는 악성 세포를 갖는 개체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하거나, 개체에서 FLT3을 발현하는 악성 세포의 전이를 억제하거나, FLT3을 발현하는 악성 세포를 갖는 개체에서 종양 퇴행을 유도하기 위한 약학 조성물로서, 제2 치료제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

제2 치료제가 사이토킨, TNF- α (종양 괴사 인자 알파), PAP(포스파티드산 포스파타제) 억제제, 종양용해성 바이러스, 키나제 억제제, IDO(인돌아민-피롤 2,3-다이옥시게나제) 억제제, 글루타미나제 GLS1 억제제, CAR(키메라 항원 수용체)-T 세포 또는 T 세포 치료법, TLR(톨-유사 수용체) 작용제, 또는 종양 백신인, 약학 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

사이토킨이 IL-15인, 약학 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서,

키나제 억제제가 미도스타우린, 레스타우르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 퀴자르티닙, 포나티닙, 크레놀라닙, 팔보시클립 또는 길테리티닙인, 약학 조성물.

청구항 23

제11항에 따른 단리된 숙주 세포를, 항체의 생산을 야기하는 조건 하에 배양하는 단계; 및

상기 항체를 상기 단리된 숙주 세포 또는 배양물로부터 단리하는 단계를 포함하는, 항체의 생산 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 Fms-유사 티로신 키나제 3(FLT3)에 특이적으로 결합하는 항체, 예컨대, 전장 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이다. 본 발명은 또한 FLT3 항체를 하나의 팔(arm) 상에 포함하는 헤테로다량체 항체(예컨대, 이중특이적 항체)에 관한 것이다. FLT3 항체를 포함하는 조성물, 이러한 항체의 생산 및 정제 방법, 및 진단 및 치료에서의 이의 용도가 또한 제공된다.

배경 기술

[0002] Flt3(CD135, FLK3, STK1로도 공지됨)[급성 골수 백혈병(AML)에 대해 잘 특징규명된 표적 항원]은, 건강한 세포와 비교하여 AML 환자 모세포 상에서 과발현되고, 대다수의 환자 세포 상에서 발현된다(예컨대, 문헌[Carow et al., Blood: 87(3) (Feb 1996)]; 및 문헌[Birg et al., Blood: 80(10) (Nov 1992)] 참조). 또한, Flt3은 AML 환자에서 가장 빈번하게 돌연변이된 유전자이고, 수용체의 구성적인 활성화를 야기하는 돌연변이는 불량한 예후와 연관된다(예컨대, 문헌[Abu-Duhier et al., Br J Haematol., 111(1):190-5 (Oct 2000)], 문헌[Yamamoto et al., Blood: 97 (8) (April 2001)] 참조).

[0003] 백혈병 모세포의 표면 상의 발암 요인(oncogenic driver)의 존재는 표적화된 치료법의 개발 기회를 제공한다. 소분자 Flt3 억제제는 임상 시험에서 활성을 나타냈지만, 내성의 획득에 기인하여 반응은 통상적으로 일시적이다. 또한, 키나제 억제제는, Flt3의 돌연변이 형태를 발현하는 소정 비율의 환자만을 치료하여, 개선된 치료법의 급한 요구가 강조된다.

[0004] T 세포 참여 이중특이적 접근법의 형태의 Flt3 이중특이적 항체는 또한, Flt3이 다른 종양 항원과 비교하여 종양 세포 상에서 비교적 적은 발현을 가지므로, 최근에 개발되었다. 그러나, 많은 이중특이적 포맷의 제한은 이들은 작은 분자량으로 존재하고, 반감기가 짧고, 이에 따라 연속 주입을 필요로 한다는 것이다. 따라서, 개선된 효능 및 안전 프로파일을 갖고 인간 환자에게 사용하기에 적합한 항체로서, AML과 같은 암을 치료하는 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적)에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0005] 본원에 개시된 발명은 Fms-유사 티로신 키나제 3(FLT3)에 특이적으로 결합하는 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적 항체)에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 발명자들은 전장 이중특이적 포맷인 본원에 기술된 FLT3 항체가 면역 세포와의 상호작용을 통해 더 긴 반감기, 최소화된 Fc-상호작용, 및 최소화된 생체내 비-특이적 사이토크인 방출을 가짐을 발견하였다. 또한, 전장 이중특이적 포맷의 본원에 기술된 FLT3 단백질의 FLT3 항체 표적화 도메인 4는, 표시된 이중특이적 포맷의 도메인 1, 2, 3 및 5를 비롯한 다른 도메인과 비교하여, AML 세포 고갈에서 더욱 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0006] 따라서, 한 양상에서, 본 발명은 FLT3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 이때 상기 항체는 (a) (i) 서열번호 37, 38, 39, 43, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 102, 103, 104, 108, 109, 110, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 126, 127, 128, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 246 또는 247에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 40, 41, 46, 47, 51, 52, 57, 58, 63, 64, 69, 70, 75, 76, 81, 82, 87, 88, 93, 94, 99, 100, 105, 106, 111, 112, 117, 118, 123, 124, 129, 130, 135, 136, 141, 142, 248, 249, 251, 252, 253 또는 255에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 42, 48, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 245, 250 또는 254에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 (b) (i) 서열번호 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 192, 195, 257, 261, 263, 265, 268, 270, 273 또는 275에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) CDR1; (ii) 서열번호 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190, 193, 196, 259, 266 또는 271에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 146, 149, 152, 155, 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 185, 188, 191, 194, 197, 256, 258, 260, 262, 264, 267, 269, 272 또는 274에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을

포함한다.

- [0007] 다른 양상에서, FLT3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 이때 상기 항체는 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231 또는 233에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230 또는 232에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 항체는 서열번호 229에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 228에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 VH 영역은 CDR 내에 존재하지 않는 잔기에서 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함하고/거나, VL 영역은 CDR 내에 존재하지 않는 아미노산에서 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다. 예를 들어, 일부 양태에서, VH 또는 VL 영역은 CDR 내에 존재하지 않는 잔기에서 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 보존적 치환을 갖는 전술된 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함할 수 있다.
- [0008] 일부 양태에서, FLT3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 이때 상기 항체는 서열번호 215, 229 또는 231에 제시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 214, 228 또는 230에 제시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 양태에서, FLT3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 이때 상기 항체는 서열번호 229에 제시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 228에 제시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0009] 일부 양태에서, FLT3에 특이적으로 결합하고, FLT3에 특이적으로 결합하는 본원에 제공된 단리된 항체와 경쟁하는 항체가 제공된다.
- [0010] 다른 양상에서, 표적 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체 가변 도메인을 포함하고, 인간 면역 효과기 세포 상에 위치하는 효과기 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 효과기 세포의 활성을 회복(recruiting)시킬 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함하는, 전장 항체인 이중특이적 항체가 제공되고, 이때, 상기 제1 항체 가변 도메인은 서열번호 279를 포함하는 FLT3의 도메인 4, 또는 서열번호 280을 포함하는 FLT3의 도메인 5에 결합한다.
- [0011] 다른 양상에서, 표적 항원(예컨대, FLT3)에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체 가변 도메인을 포함하고, 인간 면역 효과기 세포 상에 위치하는 효과기 항원(예컨대, 분화 클러스터 3 (CD3))에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 효과기 세포의 활성을 회복시킬 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함하는, 전장 항체인 이중특이적 항체가 제공된다. 일부 양태에서, 제1 항체 가변 도메인은 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231 또는 233에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230 또는 232에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 제1 항체 가변 도메인은 (a) (i) 서열번호 37, 38, 39, 43, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 102, 103, 104, 108, 109, 110, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 126, 127, 128, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 246 또는 247에 제시된 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 40, 41, 46, 47, 51, 52, 57, 58, 63, 64, 69, 70, 75, 76, 81, 82, 87, 88, 93, 94, 99, 100, 105, 106, 111, 112, 117, 118, 123, 124, 129, 130, 135, 136, 141, 142, 248, 249, 251, 252, 253 또는 255에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 42, 48, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 245, 250 또는 254에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 (b) (i) 서열번호 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 192, 195, 257, 261, 263, 265, 268, 270, 273 또는 275에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190, 193, 196, 259, 266 또는 271에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 146, 149, 152, 155, 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 185, 188, 191, 194, 197, 256, 258, 260, 262, 264, 267, 269, 272 또는 274에 제시된 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.
- [0012] 일부 양태에서, 제2 항체 가변 도메인은 CD3에 특이적인 VH 및/또는 VL 영역을 포함한다. 예를 들어, 제2 항체

가변 도메인은 서열번호 282에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 281에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.

- [0013] 일부 양태에서, 제1 항체 가변 도메인은 서열번호 229에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 228에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하고; 제2 항체 가변 도메인은 서열번호 282에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 281에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.
- [0014] 일부 양태에서, 제2 항체 가변 도메인은 (a) (i) 서열번호 285, 286 또는 287에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR1; (ii) 서열번호 288 또는 289에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 290에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열번호 291에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 292에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 234에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0015] 일부 양태에서, 본원에 기술된 항체는 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항체는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG2Δa, IgG3, 또는 IgG4 하위부류의 항체이다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항체는 글리코실화된 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항체는 하나 이상의 인간 Fc 감마 수용체에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는 불변 영역을 포함한다.
- [0016] 일부 양태에서, 이중특이적 항체의 제1 및 제2 항체 가변 도메인은 둘 다 인간 IgG2(서열번호 290)의 힌지 영역의 위치 223, 225 및 228(예컨대, C223E 또는 C223R), (E225R) 및 (P228E 또는 P228R)) 및 CH3 영역의 위치 409 또는 368(예컨대, K409R 또는 L368E(EU 넘버링 체계))에서 아미노산 변형을 포함한다.
- [0017] 일부 양태에서, 이중특이적 항체의 제1 및 제2 항체 가변 도메인은 둘 다 인간 IgG2의 위치 265(예컨대, D265A)에서 아미노산 변형을 포함한다.
- [0018] 일부 양태에서, 이중특이적 항체의 제1 및 제2 항체 가변 도메인은 둘 다 인간 IgG2의 위치 265(예컨대, D265A), 330(예컨대, A330S) 및 331(예컨대, P331S) 중 하나 이상의 위치에서 아미노산 변형을 포함한다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체의 제1 및 제2 항체 가변 도메인은 둘 다 인간 IgG2의 각각의 위치 265(예컨대, D265A), 330(예컨대, A330S) 및 331(예컨대, P331S)에서 아미노산 변형을 포함한다.
- [0019] 다른 양태에서, 본 발명은 임의의 본원에 기술된 항체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0020] 본 발명은 또한 임의의 본원에 기술된 항체를 재조합적으로 생산하는 세포주를 제공한다.
- [0021] 본 발명은 또한 임의의 본원에 기술된 항체를 코딩하는 핵산을 제공한다. 본 발명은 또한 임의의 본원에 기술된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산을 제공한다.
- [0022] 본 발명은 또한 본원에 제공된 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본원에 제공된 숙주 세포를, 항체의 생산을 야기하는 조건 하에 배양하는 단계; 및 상기 항체를 상기 숙주 세포 또는 배양물로부터 단리하는 단계를 포함하는, 본원에 제공된 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적)의 생산 방법이 또한 제공된다.
- [0023] 본 발명은 또한 효과량의 임의의 본원에 기술된 항체 또는 항체 접합체를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0024] 약제로서 사용하기 위한 본원에 제공된 항체 또는 이중특이적 항체가 또한 제공된다.
- [0025] 본 발명은 또한 본원에 기술된 단리된 항체 또는 이중특이적 항체를 제공하는 단계; 및 상기 항체를 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0026] 효과량의 본원에 기술된 항체를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 FLT3를 발현하는 악성 세포와 연관된 병태를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 양태에서, 병태는 암이다. 일부 양태에서, 암은 다발성 골수종, 악성 형질세포 신생물, 호지킨 림프종, 결절 림프구 우세 호지킨 림프종, 칼러병 및 골수종증, 형질세포 백혈병, 형질세포종, B 세포 전림프구성 백혈병, 모양 세포 백혈병, B 세포 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 맨틀 세포 림프종, 대세포 림프종, 전구 B-림프모구 림프종, 골수성 백혈병, 발렌스트롬 거대글로불린혈증, 미만성 거대 B 세포 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종, 원발성 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 림프 형질세포성

림프종, 결절 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 림프종양 육아종증, T 세포/조직구-풍부 거대 B 세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 피부 미만성 거대 B 세포 림프종(다리 유형), 노인의 EBV 양성 미만성 거대 B 세포 림프종, 염증-연관된 미만성 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, ALK-양성 거대 B 세포 림프종, 형질세포성 림프종, HHV8-연관된 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 거대 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 미분류 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종과 전통적인 호지킨 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 미분류 B 세포 림프종, 및 기타 조절 세포-관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 FLT3-관련된 암(예컨대, FLT3 발현을 갖는 임의의 암)이다.

[0027] 다른 양상에서, 본 발명은 효과량의 본원에 기술된 단리된 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, FLT3을 발현하는 악성 세포를 갖는 대상에서 종양 성장 또는 진행을 억제하는 방법을 제공한다.

[0028] 다른 양상에서, 본 발명은 효과량의 본원에 기술된 단리된 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서 FLT3을 발현하는 악성 세포의 전이를 억제하는 방법을 제공한다.

[0029] 다른 양상에서, 본 발명은 효과량의 본원에 기술된 단리된 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, FLT3을 발현하는 악성 세포를 갖는 대상에서 종양 퇴행을 유도하는 방법을 제공한다.

[0030] 일부 양태에서, 본원에 기술된 방법은 효과량의 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 제2 치료제는 생물치료제, 예를 들어, 항체이다.

[0031] 일부 양태에서, 제2 치료제는 사이토킨, TNF α (종양 괴사 인자 알파), PAP(포스파티드산 포스파타제) 억제제, 종양용해성 바이러스, 키나제 억제제, IDO(인돌아민-피롤 2,3-다이옥시게나제) 억제제, 글루타미나제 GLS1 억제제, CAR(키메라 항원 수용체)-T 세포 또는 T 세포 치료법, TLR(톨-유사 수용체) 작용제(예컨대, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR9) 또는 종양 백신이다. 일부 양태에서, 사이토킨은 IL-15(인터류킨-15)이다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 FLT3/CD3 이중특이성(FLT3 팔은 P5F7g, P5F7g1, P5F7g2, P5F7g3 또는 P5F7g4임)이 AML 세포주 Eo11 내의 세포독성을 유도함을 도시한다.

도 2는 FLT3 도메인 4 결합 에피토프를 갖는 FLT3/CD3 이중특이성(FLT3 팔은 P1F1, P4A4, P4E5 또는 P5F7임)이 Eo11 동소 모델에서 세포독성을 유도하는 데 매우 효과적임을 도시한다.

도 3은 FLT3 단백질의 도메인 4를 지향하는 FLT3/CD3 이중특이성(FLT3 팔이 6B7 또는 P8B6임)이 인간 T 세포의 존재 하에 동소 이중이식에서 개선된 종양 효능을 가짐을 도시한다.

도 4a 및 도 4b는 각각 IL15의 부재 또는 존재 하에 FLT3/CD3 이중특이적 항체(P5F7)에 대한 감소된 EC₅₀ 값을 나타낸다.

도 5a, 5b, 5c, 5d, 5e 및 5f는 자가조직 T 세포의 존재 하에 FLT3/CD3 이중특이성(P5F7)의 농도를 증가시킴으로써 유도된 생체의 골수 흡인에서 2개의 원발성 AML 샘플의 살해를 나타낸다. % CD25+ 세포에 의해 증명된 바와 같이, 전체 T 세포 및 활성화된 T 세포에서 농도-의존적 증가가 도시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본원에 개시된 발명은 FLT3(예컨대, 인간 FLT3)에 특이적으로 결합하는 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적)를 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 이러한 항체를 포함하는 조성물, 및 이러한 항체의 제조 및 사용 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 대상에서 FLT3-매개된 병상과 연관된 조건, 예컨대 암의 치료 방법을 제공한다. 특히, 본 발명의 발명자들은 전장 이중특이적 포맷의 본원에 기술된 FLT3 항체가 면역 세포와의 상호작용을 통해 더 긴 반감기, 최소화된 Fc-상호작용, 및 생체내 최소화된 비-특이적 사이토킨 방출을 가짐을 발견하였다. 또한, 전장 이중특이적 포맷에서 본원에 기술된 FLT3 단백질의 FLT3 항체 표적화 도메인 4는 다른 도메인, 예컨대 이중특이적 포맷의 도메인 1, 2, 3 및 5와 비교하여 AML 세포 고갈에서 더욱 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0034] 일반적인 기술

[0035] 본 발명의 실시는, 달리 제시되지 않는 한, 당해 분야의 기술에 포함되는 분자 생물학(재조합 기술 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학, 면역학, 바이러스학, 단클론 항체 생성 및 엔지니어링의 통상적인 기술을 사용할 것이다. 이러한 기술은, 예컨대 문헌[Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook et al., 1989) Cold Spring Harbor Press]; 문헌[Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984)]; 문헌[Methods in Molecular Biology, Humana Press]; 문헌[Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press]; 문헌[Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed., 1987)]; 문헌[Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press]; 문헌[Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-1998) J. Wiley and Sons]; 문헌[Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.)]; 문헌[Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.)]; 문헌[Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987)]; 문헌[Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987)]; 문헌[PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994)]; 문헌[Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991)]; 문헌[Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)]; 문헌[Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997)]; 문헌[Antibodies (P. Finch, 1997)]; 문헌[Antibodies: a practical approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989)]; 문헌[Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000)]; 문헌[Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)]; 문헌[The Antibodies (M. Zanetti and J.D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)]에 완전히 설명되어 있다.

[0036] 정의

[0037] "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내에 위치하는 하나 이상의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예컨대, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 폴리펩티드 등에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 본원에 사용된 바와 같이, 이 용어는 무손상 다클론성 또는 단클론성 항체뿐만 아니라 이의 항원 결합 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일쇄(scFv) 및 도메인 항체(예를 들어, 상어 및 낙타 항체를 포함), 및 항체를 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형태를 포함한다. 항체는 임의의 부류의 항체, 예컨대, IgG, IgA 또는 IgM(또는 이의 하위부류)를 포함하고, 항체는 임의의 특정 부류일 필요는 없다. 중쇄의 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라서, 면역글로불린은 상이한 부류에 배정될 수 있다. 5종의 주요 부류의 면역글로불린(IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM)이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류(이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분류될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤라고 지칭된다. 면역글로불린의 상이한 부류의 소단위 구조 및 3차원 형상은 주지되어 있다.

[0038] 본원에 사용된 항체의 "항원 결합 단편" 또는 "항원 결합 부분"이라는 용어는 주어진 항원(예를 들어, FLT3)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 무손상 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 무손상 항체의 단편에 의해서 수행될 수 있다. 용어 항체의 "항원 결합 단편" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 Fab; Fab'; F(ab')₂; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 팔의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; 단일 도메인 항체(dAb) 단편(문헌[Ward et al., Nature 341:544-546, 1989]), 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0039] 표적(예를 들어, FLT3 단백질)에 "우선적으로 결합" 또는 "특이적으로 결합"(본원에서 상호교환적으로 사용됨)하는 항체, 항원 결합 단편, 항체 접합체는 당해 분야에서 널리 이해되는 용어이고, 이러한 특이적 또는 우선적 결합을 결정하는 방법 또한 당해 분야에 주지되어 있다. 분자는, 이것이 대안적인 세포 또는 물질보다 특정 세포 또는 물질과 보다 빈번하게, 보다 신속하게, 더 큰 지속기간으로 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 회합하는 경우에, "우선적 결합" 또는 "특이적 결합"을 나타낸다고 언급된다. 항체는 이것이 다른 물질에 결합하는 것보다 더 큰 친화도로, 결합능으로, 보다 용이하게 및/또는 더 큰 지속기간으로 결합하는 경우에, 표적에 "특이적으로 결합" 또는 "우선적으로 결합"한다. 예를 들어, FLT3 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 이것이 다른 FLT3 에피토프, 또는 비-FLT3 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도로, 결합능으로, 보다 용이하게 및/또는 더 큰 지속기간으로 이러한 에피토프에 결합하는 항체이다. 또한, 이러한 정의를 읽음으로써, 예를 들어, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체(또는 모이어티 또는 에피토프)는 제

2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 결합할 수 없는 것으로 이해된다. 따라서, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 배타적 결합을 (포함할 수는 있지만) 반드시 필요로 하는 것은 아니다. 일반적으로, 반드시 그러한 것은 아니지만, 결합에 대한 언급은 우선적 결합을 의미한다.

[0040]

항체의 "가변 영역"은 단독 또는 조합으로, 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 지칭한다. 당해 분야에 공지된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각, 초가변 영역이라고도 공지된 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역(FR)으로 이루어진다. 각각의 쇠 내의 CDR은 FR에 의해 함께 매우 근접하여 유지되고, 다른 쇠로부터의 CDR과 함께, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하는 2종 이상의 기술이 존재한다: (1) 교차-종 서열 가변성을 기초로 한 접근법(즉, 문헌[Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)]); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구를 기초로 한 접근법(문헌[Al-lazikani et al., 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948]). 본원에 사용된 바와 같이, CDR은 어느 하나의 접근법에 의해 또는 둘 다의 접근법의 조합에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다.

[0041]

가변 도메인의 "CDR"은 카바트의 정의, 코티아의 정의, 카바트 및 코티아 둘 다의 조합, AbM, 접촉, 및/또는 입체배좌적 정의, 또는 당해 분야에 주지된 임의의 CDR 결정 방법에 따라 식별되는 가변 영역 내의 아미노산 잔기이다. 항체 CDR은 카바트 등에 의해 최초로 정의된 초가변 영역으로서 식별될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C.] 참조). CDR의 위치는 또한 코티아 등에 의해 최초로 기재된 구조적 루프 구조로서 식별될 수 있다(예를 들어, 문헌[Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989] 참조). CDR 식별에 대한 다른 접근법은 카바트 및 코티아의 절충안인, 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(현재 아셀리스(Accelrys, 등록상표))를 사용하여 유래된 "AbM 정의", 또는 문헌[MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996]에 제시된, 관찰된 항원 접촉에 기초한 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. 본원에서 CDR의 "입체배좌적 정의"로 지칭되는 또 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 대한 엔탈피 기여를 만드는 잔기로 식별될 수 있다(예를 들어, 문헌[Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008] 참조). 다른 CDR 경계 정의는 상기 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 특정한 잔기 또는 잔기의 군 또는 심지어는 전체 CDR이 항원 결합에 유의한 영향을 미치지 않는다는 예측 또는 실험적 발견에 비추어 단축되거나 연장될 수 있더라도, 카바트 CDR의 적어도 일부와 중첩될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, CDR은 접근법의 조합을 비롯한, 당해 분야에 공지된 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 방법은 이들 접근법 중 임의의 것에 따라 정의된 CDR을 사용할 수 있다. 1개 초과 CDR을 함유하는 임의의 주어진 양태의 경우에, CDR은 카바트, 코티아, 연장형, AbM, 접촉 및/또는 입체배좌적 정의 중 임의의 것에 따라 정의될 수 있다.

[0042]

본원에 사용된 "단클론성 항체"는 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터 획득된 항체를 지칭하고, 즉 집단을 구성하는 개별 항체가 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연-발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단클론성 항체는 고도로 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 지향된다. 추가로, 전형적으로 상이한 결정기(에피토프)에 대해 지향되는 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제제와는 대조적으로, 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 지향된다. 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 동종인 집단으로부터 획득되는 바와 같은 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라서 사용될 단클론성 항체는 문헌[Kohler and Milstein, Nature 256:495, 1975]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 미국 특허공보 제4,816,567호에 기재된 바와 같은 제조용 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 단클론성 항체는 또한, 예를 들어, 문헌[McCafferty et al., Nature 348:552-554, 1990]에 기재된 기술을 사용하여 생성된 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다.

[0043]

본원에 사용된 "인간화된" 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇠 또는 이의 단편(예컨대, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원 결합 하위서열)인, 비-인간(예를 들어, 뮌) 항체의 형태를 지칭한다. 바람직하게는, 인간화된 항체는 수용자의 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비-인간 중(공여자 항체), 예컨대, 마우스, 래트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기에 의해서 대체된 인간 면역글로불린(수용자 항체)이다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해서 대체된다. 추가로, 인간화된 항체는 수용자 항체 또는 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열 중 어느 것에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있지만, 이것은 항체 성능이 추가로 정밀화되고 최적화되도록 포함된다. 일반적으로, 인간화된 항체는 1개 이상, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 전부 포함할 것이고, 이때 CDR 영역 중 전부 또는

실질적으로 전부는 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, FR 영역 중 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화된 항체는 또한 최적으로는 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다. 국제 공개공보 제WO 99/58572호에 기재된 변형된 Fc 영역을 갖는 항체가 바람직하다. 인간화된 항체의 다른 형태는 본래 항체와 관련하여 변경된 하나 이상의 CDR(CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2 또는 CDR H3)을 갖고, 이는 또한 본래 항체로부터의 하나 이상의 CDR"로부터 유래된" 하나 이상의 CDR로 지칭된다.

[0044] 본원에 사용된 "인간 항체"는 인간에 의해 생산되고/거나 당업자에게 공지되거나 본원에 개시된 인간 항체의 제조를 위한 기술 중 임의의 것을 사용하여 제조된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체를 의미한다. 인간 항체의 이러한 정의는 하나 이상의 인간 중쇄 폴리펩티드 또는 하나 이상의 인간 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체를 포함한다. 하나의 이러한 예는 무린 경쇄 및 인간 중쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 한 양태에서, 인간 항체는 파지 라이브러리로부터 선택되고, 이때 이러한 파지 라이브러리는 인간 항체를 발현한다(문헌[Vaughan et al., Nature Biotechnology, 14:309-314, 1996]; 문헌[Sheets et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:6157-6162, 1998]; 문헌[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381, 1991]; 문헌[Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581, 1991]). 인간 항체는 또한 내인성 유전자와 대신에 인간 면역글로불린 유전자좌를 유전자이식에 의해 도입한 동물, 예를 들어, 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 불활성화된 마우스의 면역화에 의해서 제조될 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허공보 제5,545,807호; 제5,545,806호; 제5,569,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 및 제5,661,016호에 기재되어 있다. 다르게는, 인간 항체는 표적 항원에 대해 지향되는 항체를 생산하는 인간 B 림프구를 불멸화시킴으로써 제조될 수 있다(이러한 B 림프구는 개체로부터 또는 cDNA의 단세포 클로닝으로부터 회수될 수 있거나 시험관내에서 면역화될 수 있음)(예를 들어, 문헌[Cole et al. Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77, 1985]; 문헌[Boerner et al., J. Immunol., 147 (1):86-95, 1991] 참조); 및 미국 특허공보 제5,750,373호 참조).

[0045] 용어 "키메라 항체"는 가변 영역 서열이 하나의 종으로부터 유래되고, 불변 영역 서열이 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대, 가변 영역 서열이 마우스 항체로부터 유래되고, 불변 영역 서열이 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0046] 용어 "폴리펩티드", "올리고펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 쇄를 지칭하기 위하여 본원에 상호교환적으로 사용된다. 예를 들어, 쇄는 비교적 짧거나(예컨대, 10 내지 100개의 아미노산), 더 길다. 쇄는 선형 또는 분지쇄일 수 있고/거나, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고/거나, 비-아미노산에 의해 중단될 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로 또는 개입에 의해 변형된 아미노산 쇄; 예를 들어, 다이설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예컨대 표지 성분과의 접합을 포괄한다. 또한, 예를 들어, 아미노산(예를 들어, 비천연 아미노산 등)의 하나 이상의 유사체를 함유하는 폴리펩티드, 및 당업계에 공지된 다른 변형이 정의의 내에 포함된다. 폴리펩티드가 단일 쇄 또는 결합된 쇄로서 발생할 수 있음이 이해된다.

[0047] "1가 항체"는 분자당 1개의 항원 결합 부위를 포함한다(예를 들어, IgG 또는 Fab). 일부 예에서, 1가 항체는 1개 초과인 항원 결합 부위를 가질 수 있지만, 결합 부위는 상이한 항원으로부터의 것이다.

[0048] "단일특이적 항체"는 2개의 결합 부위가 항원 상의 동일한 에피토프에 결합하도록 분자(예컨대, IgG) 당 2개의 동일한 항원 결합 부위를 포함한다. 따라서, 이들은 1개의 항원 분자에 결합 시 서로 경쟁한다. 자연에서 발견되는 대부분의 항체는 단일특이적이다. 일부 경우에, 단일특이적 항체는 또한 1가 항체(예컨대, Fab)일 수 있다.

[0049] "2가 항체"는 분자당 2개의 항원 결합 부위를 포함한다(예를 들어, IgG). 일부 예에서, 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 갖는다. 그러나, 2가 항체는 이중특이적일 수 있다.

[0050] "이중특이적" 또는 "이중-특이적"은 2개의 상이한 항원 결합 부위를 갖는 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체의 2개의 항원 결합 부위는 2개의 상이한 에피토프에 결합하고, 동일하거나 상이한 단백질 표적 상에 존재할 수 있다.

[0051] "이작용성"은 2개의 팔에서 동일한 항원 결합 부위(즉, 동일한 아미노산 서열)를 갖는 항체이지만, 각각의 결합 부위는 2개의 상이한 항원을 인식할 수 있다.

[0052] "헤테로다량체", "헤테로다량체 복합체" 또는 "헤테로다량체 폴리펩티드"는 적어도 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리

펩티드를 포함하는 분자이고, 이때 제2 폴리펩티드는 하나 이상의 아미노산 잔기만큼 아미노산 서열이 제1 폴리펩티드와 상이하다. 헤테로다량체는 제1 및 제2 폴리펩티드에 의해 형성된 "헤테로이량체"를 포함할 수 있거나, 제1 및 제2 폴리펩티드 이외의 폴리펩티드가 존재하는 더 큰 차수의 3차 구조를 형성할 수 있다.

[0053] "헤테로이량체", "헤테로이량체 단백질", "헤테로이량체성 복합체" 또는 "헤테로다량체 폴리펩티드"는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 분자이고, 이때 제2 폴리펩티드는 하나 이상의 아미노산 잔기만큼 아미노산 서열이 제1 폴리펩티드와 상이하다.

[0054] 본원에 사용된 "힌지 영역", "힌지 서열" 및 이의 변형은 당업계에 공지된 의미를 포함하고, 이는, 예를 들어, 문헌[Janeway et al., *ImmunoBiology: the immune system in health and disease*, (Elsevier Science Ltd., NY) (4th ed., 1999)]; 문헌[Bloom et al., *Protein Science* (1997), 6:407-415]; 문헌[Humphreys et al., *J. Immunol. Methods* (1997), 209:193-202]에 설명된다.

[0055] 본원에 사용된 "면역글로불린-유사 힌지 영역", "면역글로불린-유사 힌지 서열" 및 이의 변형은 면역글로불린-유사 또는 항체-유사 분자(예컨대, 면역접합체)의 힌지 영역 및 힌지 서열을 지칭한다. 일부 양태에서, 면역글로불린-유사 힌지 영역은 임의의 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 서브타입, 또는 IgA, IgE, IgD 또는 IgM, 예컨대 이의 키메라 형태, 예컨대, 키메라 IgG1/2 힌지 영역으로부터 유래할 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "면역 효과기 세포" 또는 "효과기 세포"는 활성화되어 표적 세포의 생존율에 영향을 줄 수 있는 인간 면역계 내의 세포의 천연 레파토리 내의 세포를 지칭한다. 표적 세포의 생존율은 세포 생존, 증식, 및/또는 다른 세포와 상호작용하는 능력을 포함할 수 있다.

[0057] 본 발명의 항체는 당해 분야에 주지된 기술, 예를 들어, 재조합 기술, 파지 디스플레이 기술, 합성 기술 또는 이러한 기술의 조합 또는 당해 분야에 용이하게 공지된 다른 기술을 사용하여 생산될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Jayasena, S.D., *Clin. Chem.*, 45: 1628-50, 1999] 및 문헌[Fellouse, F.A., et al, *J. Mol. Biol.*, 373(4):924-40, 2007] 참조).

[0058] 당해 분야에 공지된 바와 같이, 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드 쇄를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기, 및/또는 이의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 쇄 내로 혼입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예컨대, 메틸화된 뉴클레오티드 및 이의 유사체를 포함할 수 있다. 존재하는 경우에, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 쇄의 조립 전에 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오티드의 서열은 비-뉴클레오티드 성분에 의해 개재될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 중합 후에, 예컨대, 표지 성분과의 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형은, 예를 들어, "캡", 자연 발생 뉴클레오티드 중 하나 이상의 유사체로의 치환, 뉴클레오티드간 변형, 예를 들어, 비하전된 연결기(예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트라이에스테르, 포스포아미데이트, 카바메이트 등)를 갖는 것 및 하전된 연결기(예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로다이트오에이트 등)를 갖는 것, 펜던트 모이 어티, 예컨대, 예를 들어, 단백질(예를 들어, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신 등)을 함유하는 것, 삽입체(예를 들어, 아크리딘, 프소랄렌 등)를 갖는 것, 킬레이트화제(예를 들어, 금속, 방사성 금속, 붕 소, 산화성 금속 등)를 함유하는 것, 알킬화제를 함유하는 것, 변형된 연결기(예를 들어, 알파 애노머 핵산 등)를 갖는 것뿐만 아니라 폴리뉴클레오티드의 비변형된 형태를 포함한다. 추가로, 당에 통상적으로 존재하는 하이드록실기 중 임의의 것이, 예를 들어, 포스포네이트 기, 포스페이트 기에 의해 대체될 수 있거나, 표준 보호기에 의해 보호될 수 있거나, 추가의 뉴클레오티드에 대한 추가의 연결기를 제조하기 위해서 활성화될 수 있거나, 고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화될 수 있거나, 아민 또는 1 내지 20개 탄소 원자의 유기 캡핑 기 모이 어티로 치환될 수 있다. 다른 하이드록실이 또한 표준 보호기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한, 당해 분야에 일반적으로 공지되어 있는, 예를 들어, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보스, 탄소환식 당 유사체, 알파- 또는 베타-애노머 당, 에피머 당, 예컨대, 아라비노스, 자일로스 또는 릭소스, 피라노스 당, 푸라노스 당, 세도헥스로스, 비환식 유사체 및 무염기성 뉴클레오시드 유사체, 예컨대, 메틸 리보시드를 비롯한, 유사한 형태의 리보스 또는 데옥시리보스 당을 함유할 수 있다. 하나 이상의 포스포다이에스테르 연결기가 대안적인 연결기에 의해 대체될 수 있다. 이들 대안적인 연결기는 비제한적으로 포스페이트가 P(O)S("티오에이트"), P(S)S("다이티오에이트"), (O)NR₂("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH₂("폼아세탈")에 의해서 대체된 양태를 포함하고, 이때 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H, 또는 선택적으로 에터(-O-) 연결기를 함유하는 치환된 또는 비치환된 알킬(1 내지 20 C), 아릴, 알켄일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일 또는 아랄딜(araldyl)이다. 폴리뉴클레오티드 내의 모든 연결기가 동일할 필요는 없

다. 상기 기술은 RNA 및 DNA를 비롯한, 본원에 언급된 모든 폴리뉴클레오티드에 적용된다.

- [0059] 당해 분야에 공지된 바와 같이, 항체의 "불변 영역"은 단독 또는 조합으로, 항체 경쇄의 불변 영역 또는 항체 중쇄의 불변 영역을 지칭한다.
- [0060] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한"은 50% 이상 순수한(즉, 오염물이 없는), 더욱 바람직하게는, 90% 이상 순수한, 더욱 바람직하게는, 95% 이상 순수한, 더욱 더 바람직하게는, 98% 이상 순수한, 가장 바람직하게는, 99% 이상 순수한 물질을 지칭한다.
- [0061] "숙주 세포"는 폴리뉴클레오티드 삽입물의 혼입을 위한 벡터의 수용자일 수 있거나 수용자였던 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하고, 그 자손은 자연적, 우발적 또는 고의적 돌연변이로 인해서 본래 모체 세포와 (형태학적 또는 게놈 DNA 상보성에서) 반드시 완전하게 동일하지는 않을 수 있다. 숙주 세포는 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 생체내 형질감염시킨 세포를 포함한다.
- [0062] 당해 분야에 공지된 용어 "Fc 영역"은 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. "Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역 또는 변이체 Fc 영역일 수 있다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 통상적으로 위치 Cys226에서의 아미노산 잔기에서부터 또는 Pro230에서부터 이의 카복실-말단까지의 스트레치로 정의된다. Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카밧에서와 같은 EU 인덱스의 넘버링이다(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]). 면역글로불린의 Fc 영역은 일반적으로 2개의 불변 영역인 CH2 및 CH3을 포함한다.
- [0063] 당해 분야에서 사용된 "Fc 수용체" 및 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기술한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 또한, 바람직한 FcR은 IgG 항체에 결합하는 것(감마 수용체)이고, Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII 하위부류의 수용체를 포함하고, 이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 다르게는 스플라이싱된 형태를 포함한다. Fc γ RII 수용체는 Fc γ RIIA("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB("억제 수용체")를 포함하고, 이들은 주로 이의 세포질 도메인에서 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. FcR은 문헌[Ravetch and Kinet, Ann. Rev. Immunol., 9:457-92, 1991]; 문헌[Capel et al., Immunomethods, 4:25-34, 1994]; 및 문헌[de Haas et al., J. Lab. Clin. Med., 126:330-41, 1995]에 검토되어 있다. "FcR"은 또한 모체 IgG의 태아로의 전달을 담당하는 신생아 수용체, FcRn을 포함한다(문헌[Guyer et al., J. Immunol., 117:587, 1976]; 및 문헌[Kim et al., J. Immunol., 24:249, 1994]).
- [0064] 항체와 관련하여 본원에 사용된 용어 "경쟁한다"는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(또는 부분)이 제2 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 결합과 충분히 유사한 방식으로 에피토프에 결합하여, 제1 항체와 이의 동족 에피토프의 결합의 결과가 제2 항체의 부재 하의 제1 항체의 결합과 비교할 때 제2 항체의 존재 하에서 검출가능하게 감소되는 것을 의미한다. 제2 항체의 이의 에피토프에 대한 결합이 또한 제1 항체의 존재 하에서 검출가능하게 감소되는 대안이 이러한 경우일 수 있지만, 반드시 필요한 것은 아니다. 즉, 제2 항체가 제1 항체의 이의 각각의 에피토프에 대한 결합을 억제하지 않으면서, 제1 항체가 제2 항체의 이의 에피토프에 대한 결합을 억제할 수 있다. 그러나, 각각의 항체가 동일한 정도인지, 보다 큰 정도인지, 또는 보다 적은 정도인지에 관계없이 다른 항체와 이의 동족 에피토프 또는 리간드의 결합을 검출가능하게 억제하는 경우, 항체는 이의 각각의 에피토프의 결합에 대해 서로 "교차-경쟁"하는 것으로 언급된다. 경쟁 및 교차-경쟁 항체 둘 다가 본 발명에 포함된다. 이러한 경쟁 또는 교차-경쟁이 일어나는 기전(예를 들어, 입체 장애, 입체배좌적 변화, 또는 공통 에피토프 또는 이의 부분에 대한 결합)과 관계없이, 당업자는 본원에 제공된 교시를 기반으로, 이러한 경쟁 및/또는 교차-경쟁 항체가 포함되고, 본원에 개시된 방법에 유용할 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0065] "작용성 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 하나 이상의 효과기 작용을 갖는다. 예시적인 "효과기 작용"은 C1q 결합; 보체 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성; 식세포작용; 세포 표면 수용체(예컨대, B 세포 수용체) 등의 하향-조절을 포함한다. 이러한 효과기 작용은 일반적으로 결합 도메인(예컨대, 항체 가변 도메인)과 조합되는 Fc 영역을 필요로 하고, 이러한 항체 효과기 작용을 평가하는 것으로 당업계에 공지된 다양한 검정을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0066] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. "변이체 Fc 영역"은 하나 이상의 아미노산 변형에 기인하여 천연 서열 Fc 영역과 상이하고, 또한 천연 서열 Fc 영역의 하나 이상의 효과기 작용을 보유하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대 천연 서열 Fc 영역

또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역 내의 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 바람직하게는, 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 약 80% 이상의 서열 동일성, 가장 바람직하게는, 약 90% 이상의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상의 서열 동일성을 가질 것이다.

[0067] 용어 "효과기 작용"은 항체의 Fc 영역에 기인하는 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 효과기 작용의 예는, 비제한적으로, 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(ADCC), Fc 수용체 결합, 보체 의존적 세포독성(CDC), 식세포작용, C1q 결합, 및 세포 표면 수용체(예컨대, B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절을 포함한다(예컨대, 미국 특허공보 제6,737,056호 참조). 이러한 효과기 작용은 일반적으로 결합 도메인(예컨대, 항체 가변 도메인)과 조합되는 Fc 영역을 필요로 하고, 이러한 항체 효과기 작용을 평가하는 것으로 당업계에 공지된 다양한 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 효과기 작용의 예시적인 측정은 Fc γ 3 및/또는 C1q 결합을 통해 수행된다.

[0068] 본원에 사용된 "항체-의존적 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 Fc 수용체(FcR)를 발현하는 비-특이적인 세포독성 세포(예컨대, 천연 킬러(NK) 세포, 호중구 및 대식세포)가 표적 세포 상에 결합된 항체를 인식하고, 이어서 표적 세포의 용해를 야기하는 세포-매개된 반응을 지칭한다. 해당 분자의 ADCC 활성은 미국 특허공보 제5,500,362호 또는 제5,821,337호에 기술된 바와 같은 시험관내 ADCC 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 검정에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 NK 세포를 포함한다. 다르게는 또는 추가적으로, 해당 분자의 ADCC 활성은, 예컨대, 문헌[Clynes et al., 1998, *PNAS (USA)*, 95:652-656]에 개시된 동물 모델에서 생체내 평가될 수 있다.

[0069] "보체 의존적 세포독성" 또는 "CDC"는 보체의 존재 하에 표적의 용해를 지칭한다. 보체 활성화 경로는 동족 항원과 복합화된 분자(예컨대, 항체)로의 보체 시스템(C1q)의 제1 성분의 결합에 의해 개시된다. 보체 활성화를 평가하기 위하여, 예컨대, 문헌[Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods*, 202: 163 (1996)]에 기술된 CDC 검정이 수행될 수 있다.

[0070] 본원에 사용된 "치료"는 유익하거나 목적하는 임상 결과를 획득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해서, 유익하거나 목적하는 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 신생물성 또는 암성 세포의 증식의 감소(또는 파괴), 신생물성 세포의 전이의 억제, FLT3 발현 종양의 크기의 수축 또는 감소, FLT3 연관 질환(예를 들어, 암)의 완화, FLT3 연관 질환(예를 들어, 암)으로부터 발생한 증상의 감소, FLT3 연관 질환(예를 들어, 암)을 앓고 있는 환자의 삶의 질의 증가, FLT3 연관 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 요구되는 다른 의학의 용량의 감소, FLT3 연관 질환(예를 들어, 암)의 진행 지연, FLT3 연관 질환(예를 들어, 암)의 치유, 및/또는 FLT3 연관 질환(예를 들어, 암)을 갖는 환자의 생존 연장.

[0071] "개선"은 FLT3 항체(단일특이적 또는 이중특이적)를 투여하지 않는 경우와 비교할 때 하나 이상의 증상의 감소 또는 개선을 의미한다. "개선"은 또한 증상의 지속기간의 단축 또는 감소를 포함한다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 "효과 투여량" 또는 "효과량"은 임의의 하나 이상의 유익하거나 목적하는 결과를 발생시키기에 충분한 양이다. 예방적 사용의 경우, 유익하거나 목적하는 결과는 위험의 제거 또는 감소, 중증도의 경감, 또는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 질환의 발달 동안 나타나는 이의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 비롯한, 질환의 개시의 지연을 포함한다. 치료적 사용의 경우, 유익하거나 목적하는 결과는 각종 FLT3 연관 질환 또는 병태(예를 들어, 다발성 골수종 등)의 하나 이상의 증상의 발생률의 감소 또는 개선, 질환을 치료하는 데 요구되는 다른 의학의 용량의 감소, 또 다른 의학의 효과의 증진, 및/또는 환자의 FLT3 연관 질환의 진행의 지연과 같은 임상 결과를 포함한다. 효과 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해서, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 효과 투여량은 예방적 또는 치료적 처치를 직접적으로 또는 간접적으로 달성하기에 충분한 양이다. 임상과 관련하여 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 효과 투여량은 또 다른 약물, 화합물 또는 약학 조성물과 함께 달성될 수 있거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "효과 투여량"은 하나 이상의 치료제의 투여와 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 하나 이상의 다른 작용제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성된다면, 효과량으로 주어진 것으로 간주될 수 있다.

[0073] "개체" 또는 "대상"은 포유동물, 더욱 바람직하게는, 인간이다. 포유동물은 또한, 비제한적으로 영장류, 말, 개, 고양이, 마우스 및 래트를 포함한다.

[0074] 본원에 사용된 "벡터"는 숙주 세포 내에 하나 이상의 관심 유전자 또는 서열을 전달할 수 있는, 바람직하게는 이를 발현시킬 수 있는 구축물을 의미한다. 벡터의 예는 비제한적으로 바이러스 벡터, 네이키드 DNA 또는 RNA

발현 벡터, 플라스미드, 코스미드 또는 파지 벡터, 양이온성 축합제와 회합된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 리포좀 내에 캡슐화된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 및 특정 진핵 세포, 예컨대, 생산자 세포를 포함한다.

- [0075] 본원에 사용된 "발현 제어 서열"은 핵산의 전사를 지시하는 핵산 서열을 의미한다. 발현 제어 서열은 프로모터, 예컨대, 구성적 또는 유도성 프로모터, 또는 인핸서일 수 있다. 발현 제어 서열은 전사될 핵산 서열과 작동가능하게 연결된다.
- [0076] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 활성 성분과 조합되는 경우, 성분이 생물학적 활성을 보유하도록 하고, 대상체의 면역계와 비-반응성인 임의의 물질을 포함한다. 예는 비제한적으로 표준 약제학적 담체, 예컨대, 포스페이트 완충 염수 용액, 물, 에멀전, 예컨대, 유/수 에멀전, 및 다양한 유형의 습윤제 중 임의의 것을 포함한다. 에어로졸 또는 비경구 투여를 위한 바람직한 희석제는 포스페이트 완충 염수(PBS) 또는 생리(0.9%) 식염수이다. 이러한 담체를 포함하는 조성물은 주지된 통상적인 방법에 의해 제형화된다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990]; 및 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Ed. Mack Publishing, 2005] 참조).
- [0077] 본원에 사용된 용어 "아실 공여체 글루타민-함유 태그" 또는 "글루타민 태그"는 트랜스글루타미나제 아민 수여체로서 작용하는 하나 이상의 Gln 잔기를 함유하는 폴리펩티드 또는 단백질을 지칭한다(예컨대, 국제 공개공보 제WO 2012/059882호 및 제WO 2015/015448호 참조).
- [0078] 본원에 사용된 용어 " k_{on} " 또는 " k_a "는 항원-항체의 결합을 위한 속도 상수를 지칭한다. 구체적으로, 속도 상수(k_{on}/k_a 및 k_{off}/k_d) 및 평형 해리 상수는 전 항체(즉, 2가) 및 단량체성 FLT3 단백질(예컨대, 히스티딘-태깅된 FLT3 융합 단백질)을 지칭한다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 " k_{off} " 또는 " k_d "는 항체/항원 복합체로부터의 항체의 해리를 위한 속도 상수를 지칭한다.
- [0080] 본원에 사용된 용어 " K_D "는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭한다.
- [0081] 본원에서 "약" 값 또는 변수에 대한 언급은 그 값 또는 변수 그 자체에 관한 양태를 포함(및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다. 수치 범위는 범위를 한정하는 수를 포함한다. 일반적으로 말하면, 용어 "약"은 지시된 값의 실험 오차(예컨대, 평균에 대한 95% 신뢰 구간) 내에 또는 더 큰 지시된 값의 10% 내에 존재하는 변수의 지시된 값 및 변수의 모든 값을 지칭한다. 용어 "약"이 시간(년, 개월, 주, 일 등)의 문맥에 사용되는 경우, 용어 "약"은 시간이 하나의 양의 다음 하위 시간을 더하거나 빼거나(예컨대, 약 1년은 11 내지 13개월을 의미하고; 약 6개월은 5개월 \pm 1주를 의미하고; 약 1주는 6 내지 8일을 의미함), 더 큰 지시된 값의 10% 내임을 의미한다.
- [0082] 양태가 표현 "포함하는"을 사용하여 본원에 기술된 경우, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 다른 유사한 양태가 또한 제공되는 것으로 이해된다.
- [0083] 본 발명의 양상 또는 양태가 마쿠쉬 군 또는 다른 대안적 분류와 관련하여 기재되는 경우, 본 발명은 전체적으로 열거된 전체 군, 뿐만 아니라 개별적으로 그 군의 각각의 구성원, 및 주요 군의 모든 가능한 하위군, 뿐만 아니라 군 구성원 중 하나 이상이 존재하지 않는 주요 군을 포함한다. 본 발명은 또한 청구된 발명에서 임의의 군 구성원 중 하나 이상의 명확한 배제를 고려한다.
- [0084] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속한 기술분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우, 정의를 비롯하여, 본 명세서가 우선할 것이다. 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 용어 "포함한다" 또는 "포함하다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 정수 군을 포함하지만, 임의의 다른 정수 또는 정수 군을 배제하지 않음을 의미하는 것이 이해될 것이다. 문맥에서 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수형을 포함할 것이고, 복수 용어는 단수형을 포함할 것이다.
- [0085] 예시적인 방법 및 물질이 본원에 기술되어 있지만, 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0086] FLT3 항체 및 이의 제조 방법

- [0087] 본 발명은 FLT3[예를 들어, 인간 FLT3(예를 들어, 수탁번호: NP_004110 또는 서열번호 235)]에 결합하고, 하기 특징 중 임의의 하나 이상을 특징으로 하는 항체를 제공한다: (a) 대상체에서 FLT3을 발현하는 악성 세포와 연관된 병태(예를 들어, 암, 예컨대, AML)의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 개선; (b) (FLT3을 발현하는 악성 종양을 갖는) 대상체에서 종양 성장 또는 진행의 억제; (c) (FLT3을 발현하는 하나 이상의 악성 세포를 갖는) 대상체에서 FLT3을 발현하는 암(악성) 세포의 전이의 억제; (d) FLT3을 발현하는 종양의 퇴행(예를 들어, 장기 간 퇴행)의 유도; (e) FLT3을 발현하는 악성 세포에서 세포독성 활성의 발휘; (f) 아직 식별되지 않은 인자와 FLT3 상호작용의 차단; 및/또는 (g) 부근에서 비-FLT3 발현 악성 세포의 성장을 사멸 또는 억제하는 방관자 효과의 유도.
- [0088] 한 양상에서, FLT3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 이때 항체는 (a) (i) 37, 38, 39, 43, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 102, 103, 104, 108, 109, 110, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 126, 127, 128, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 246 또는 247에 제시된 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 40, 41, 46, 47, 51, 52, 57, 58, 63, 64, 69, 70, 75, 76, 81, 82, 87, 88, 93, 94, 99, 100, 105, 106, 111, 112, 117, 118, 123, 124, 129, 130, 135, 136, 141, 142, 248, 249, 251, 252, 253 또는 255에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 42, 48, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 245, 250 또는 254에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 (i) 서열번호 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 192, 195, 257, 261, 263, 265, 268, 270, 273 또는 275에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190, 193, 196, 259, 266 또는 271에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 146, 149, 152, 155, 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 185, 188, 191, 194, 197, 256, 258, 260, 262, 264, 267, 269, 272 또는 274에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.
- [0089] 다른 양상에서, FLT3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 이때 상기 항체는 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231 또는 233에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함하고/거나; 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230 또는 232에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 항체는 서열번호 229에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 228에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0090] 일부 양태에서, 표 1에 열거된 바와 같은 부분 경쇄 서열 중 임의의 하나 및/또는 표 1에 열거된 바와 같은 부분 중쇄 서열 중 임의의 하나를 갖는 항체가 제공된다. 표 1에서, 코티아 CDR 서열이 밑줄 표시되고 카밧 CDR 서열이 볼드체인, P4F6, P4C7, P3A1, P5A3, P9B5, P9F1, P1B4, P1B11, P7H3, P3E10, P1A5, P5F7, P4H11, P15F7, P12B6, P8B6, P14G2 및 P7F9의 중쇄 CDR2 서열을 제외하고, 밑줄 표시된 서열은 카밧에 따른 CDR 서열이고, 볼드체는 코티아에 따른 것이다.

[0091]

[표 1]

mAb	경쇄	중쇄
P4F6	EIVLTQSPGTL SL SPGERATL SCR <u>ASHSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPR LLIY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQY</u> <u>GSPPRT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTF <u>GSYGIS</u> WVRQAPGQGLE WMGGI <u>PIFGT</u> VTYAQKFQGRVTIT ADESTRTAYMELSSLRSEDTAVYY CARD <u>SWSGATGASDT</u> WGQGTLV TVSS (서열번호 2)
P4C7	EIVLTQSPGTL SL SPGERATL SCR <u>ASQYVSASLLA</u> WYQQKPGQAP RLLIY <u>GASTRAT</u> GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQ</u> <u>YARSST</u> FGQGTKVEIK (서열번호 3)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTF <u>SSYTIS</u> WVRQAPGQGLE WMGGI <u>PAFGI</u> ANYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCAK <u>GGSYSLDYFDI</u> WGQGTTLVT VSS (서열번호 4)
P3A1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <u>RASQSISSYLN</u> WYQQKPGKAPK LLIY <u>AASSLQS</u> GVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYC <u>QQSY</u> <u>STPLT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 5)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTF <u>SSYDIS</u> WVRQAPGQGLE WMGGI <u>PVSGR</u> ANYAQKFQGRVT ITTDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCAR <u>VRPTYWPLDY</u> WGQGTTLTV SS (서열번호 6)
P5A3	QSALTQPASVSGSPGQSITISCT <u>GTSSDVGGYNYVS</u> WYQQHPGK APKLMYI <u>EVSKRPS</u> GVDPDRFSGS KSGNTASLTVSGLQAEDADYYC <u>SSYAGSNTVV</u> FGGGTKLTVL (서열번호 7)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTF <u>SSYIIG</u> WVRQAPGQGLE WMGGI <u>PWFGT</u> ANYAQKFQGRVT ITADKSTNTAYMELSSLRSEDTAV YYCAAD <u>HHDSPSGYTSGGFDVW</u> GQGTTLTVSS (서열번호 8)
P9B5	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCS <u>GSSSNIGSNYYV</u> WYQQLPGTAP KLLIY <u>RNNQRPS</u> GVDPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYC <u>AA</u> <u>WDDSLSGVV</u> FGGGTKLTVL (서열번호 9)	EVQLLES GG GLVQPGGSLRLSCA ASGFIF <u>ASYAMS</u> WVRQAPGKGLE WVSEI <u>SSSGG</u> STTYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD <u>RVMAGLGYDPFDY</u> WGQ GTLVTVSS (서열번호 10)

[0092]

mAb	경쇄	중쇄
P9F1	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISC <u>S</u> <u>GSGSNIGSNYYVY</u> WYQQLPGTAP KLLIY <u>RNNQRPS</u> GVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYC <u>AA</u> <u>WDGSLSRPV</u> FGTGKLTVL (서열번호 11)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFIF <u>SSF</u> FAMSWVRQAPGKGLE WVSD <u>ISGSGASTYY</u> ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAS <u>ASGGSGSYWPYMDP</u> WGQ GTLVTVSS (서열번호 12)
P1B4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>R</u> <u>ASQSVPNELA</u> WYQQKPGQAP RLLIY <u>DASSRAT</u> GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQ</u> <u>YGSPLT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 13)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGV <u>FSRYAL</u> SWVRQAPGQGLE WMGGI <u>PMLGF</u> ANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSED TAV YYCAT <u>LDFGALDY</u> WGQGT LTVS S (서열번호 14)
P1B11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>R</u> <u>ASQSVSSSELA</u> WYQQKPGQAP RLLIY <u>DASSRAT</u> GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQ</u> <u>YDSSPLT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 15)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGT <u>FRSFDIS</u> WVRQAPGQGLE WMGRI <u>PILGY</u> ANYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSED TAVY YCAS <u>DLGAPWAGYPFDP</u> WGQGT LTVSS (서열번호 16)
P7H3	QSVLTQPPSVSVAPGKTARITC <u>G</u> <u>GNNIGSKSVH</u> WYQQKPGQAPVL VIYY <u>DSDRPS</u> GIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYC <u>QVWD</u> <u>SSTAWV</u> FGGGTKLTVL (서열번호 17)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFT <u>FS</u> SYAMHWVRQAPGKGLE WVSA <u>ISGSGGSTYY</u> ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARG <u>TRWWWGDAFDH</u> WGQG TLVTVSS (서열번호 18)
P3E10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>R</u> <u>ASQSVPSQLA</u> WYQQKPGQAP RLLIY <u>DASSRAT</u> GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQ</u> <u>YGSSPLT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 19)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGT <u>FS</u> SYAIQWVRQAPGQGLE WMGGI <u>VGSWGL</u> ANYAQKFQGRV TITTDKSTSTAYMELSSLRSED TAV YYCAT <u>SAFGELAS</u> WGQGT LTVS S (서열번호 20)
P1A5	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>R</u> <u>ASQAVDSSDLA</u> WYQQKPGQAP RLLIY <u>DAYTRPS</u> GIPDRFSGSGS	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGV <u>FSRYAL</u> SWVRQAPGQGLE WMGGI <u>PMLGF</u> ANYAQKFQGRVT

[0093]

mAb	경쇄	중쇄
	GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQ YGSSPL TFGGGKLEIK (서열번호 21)	ITADESTSTAYMELSSLRSED TAV YYCAT LDFGALDY WGQGLTVTS S (서열번호 22)
P5F7	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSNLA WYQQKPGQAPRL LIY DTFTRAT GIPARFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGS SPPT FGQGTRLEIK (서열번호 23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASG FTFSSY AMNWVRQAPGKGLE WVSS ISGGGRSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD DLSPSDVGWGYGFDI WG QGTLVTVSS (서열번호 24)
P4H11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSNTYLA WYQQKPGQAP RLLIY DTSSRAT GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQ YGS SLTFGGGKVEIK (서열번호 25)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASG FTFSSY AMNWVRQAPGKGLE WVSS ISGGGRSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD DLSPSDVGWGYGFDI WG QGTLVTVSS (서열번호 26)
P15F7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQ SISTYLNWYQQKPGKAPK LLIY AASN LQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYC QQSY SIPL TFGGGKVEIK (서열번호 27)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASG FTFN NYAMNWVRQAPGKGL EWV SVISGGGT TYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAS GIWDLRY WGQGLTVTS S (서열번호 28)
P12B6	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQIVSSSYLA WYQQKPGQAPR LLIY GASSRAS GIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQY GGSPYT FGQGKVEIK (서열번호 29)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASG GTFM SYAISWVRQAPGQGLE WMG GIPIFGI ANYAQKFQGRVTIT ADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYY CARE TLYPIPFEL WGQGLTVTS S (서열번호 30)
P8B6	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSHSYLA WYQQKPGQAP RLLIY GASFRAA GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQ YGSDPYT FGQGKVEIK (서열번호 31)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASG GTFS SYAVSWVRQAPGQGLE WMG GIPIFGI ANYAQKFQGRVTIT ADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYY CA IEGIGDLRYDGYDA WGQGLT VTVSS (서열번호 32)

[0094]

mAb	경쇄	중쇄
P14G2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC <u>RASQSISSYLNWYQQKPGKAPK</u> LLIY <u>DASDLQR</u> GVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQSY</u> <u>NTPWTF</u> GGGTKVEIK (서열번호 33)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSNYVMNWVRQAPGKGLE WVSAISGSGATTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVSGLWAGGIWGQGTLLTVSS (서열번호 34)
P7F9	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCT <u>RSSGSIASNYVQWYQQKPGQAP</u> VLVWYD <u>DDSRPS</u> GIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYC <u>QV</u> <u>WDSSSDHWV</u> FGGGTKLTVL (서열번호 35)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAIGSGSGSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAM YYCARDYYAFSDPAYGGMDVWG QGTLTVSS (서열번호 36)
P08B0 6EE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR <u>ASQSVSHSYLA</u> WYQQKPGQAP RLLIY <u>GASFRAA</u> GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQ</u> <u>YGSEPYT</u> FGGTKVEIK (서열번호 204)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAVSWVRQAPGQGLE WMGGIIPFIGIANYAQKFQGRVTIT ADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CAIEGIGGDLRYEGYDAWGQGT LTVSS (서열번호 205)
P04A0 4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR <u>ASQSVTSSQLA</u> WYQQKPGQAP RLLIY <u>DASSRAT</u> GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQ</u> <u>YGSSLLIT</u> FGGTKVEIK (서열번호 206)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYITWVRQAPGQGLE WMGRIMPAFGWTNYAQKFQGRV TITTDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCASDEFGAFDVWGQGTLLTVS S (서열번호 207)
P01A0 5	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR <u>ASQAVDSSDLA</u> WYQHKPGQAP RLLIY <u>DAYTRPS</u> GIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQ</u> <u>YGSSPLT</u> FGGGTKLEIK (서열번호 208)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGVFSRYALSWVRQAPGQGLE WMGGIIPMLGFANYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCATLDFGALDYWGQGTLLTVSS (서열번호 209)
P08B0 3	DIVMTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSNLA</u> WYQQKPGQAP	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYDISWVRQAPGQGLE

[0095]

mAb	경쇄	중쇄
	RLLIYDAYTRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSPYTFGQGTKVEIK (서열번호 210)	WMGRIIPSGAANYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY YCATDDGEGWTPPGYWGQGT LVTSS (서열번호 211)
P5F7	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYDTFTRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GSSPPTFGQGTRLEIK (서열번호 212)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLE WVSSI SGGGR STYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDLSPSDVGWGYGFDIWG QGTLVTSS (서열번호 213)
P5F7g	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRL LIYDTFTRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGS SPPTFGQGTRLEIK (서열번호 214)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLE WVSSI SGGGR STYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDLSPSDVGWGYGFDIWG QGTLVTSS (서열번호 215)
P10A0 2g	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDVSDLLAWYQQKPGQAPRL LIYDAYTRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELEPEDFAVYYCQQYA SSPITFGQGTRLEIK (서열번호 216)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLE WVSSI SGGGR STYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDLSPSDVGWGYGFDIWG QGTLVTSS (서열번호 217)
P10A0 4g	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQKVSDLLAWYQQKPGQAPRL LIYDAYTRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELEPEDFAVYYCQQYT GSPITFGQGTRLEIK (서열번호 218)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLE WVSSI SGGGR STYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDLSPSDVGWGYGFDIWG QGTLVTSS (서열번호 219)

[0096]

mAb	경쇄	중쇄
P10A0 5g	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASLSVSDLLA</u> WYQQKPGQAPRL LIY <u>DAYS</u> RATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELPEDFAVYYC <u>QQYSS</u> <u>NPIT</u> FGQGTRLEIK (서열번호 220)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTF <u>SSY</u> AMNWVRQAPGKGLE WVSS <u>ISGGGRSTYY</u> ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD <u>DLSPSDVGWGYGFDI</u> WG QGTLVTVSS (서열번호 221)
P10A0 7g	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASGSVSDLLA</u> WYQQKPGQAPRL LIY <u>DAYS</u> RATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELPEDFAVYYC <u>QQYA</u> <u>SYPI</u> TFGQGTRLEIK (서열번호 222)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTF <u>SSY</u> AMNWVRQAPGKGLE WVSS <u>ISGGGRSTYY</u> ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD <u>DLSPSDVGWGYGFDI</u> WG QGTLVTVSS (서열번호 223)
P10B0 3g	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASQSVSDLLA</u> WYQQKPGQAPRL LIY <u>DAFS</u> RATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELPEDFAVYYC <u>QQYG</u> <u>TPPI</u> TFGQGTRLEIK (서열번호 224)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTF <u>SSY</u> AMNWVRQAPGKGLE WVSS <u>ISGGGRSTYY</u> ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD <u>DLSPSDVGWGYGFDI</u> WG QGTLVTVSS (서열번호 225)
P10B0 6g	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASESVSDLLA</u> WYQQKPGQAPRL LIY <u>DAYS</u> RATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELPEDFAVYYC <u>QQYS</u> <u>ASPI</u> TFGQGTRLEIK (서열번호 226)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTF <u>SSY</u> AMNWVRQAPGKGLE WVSS <u>ISGGGRSTYY</u> ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD <u>DLSPSDVGWGYGFDI</u> WG QGTLVTVSS (서열번호 227)
P5F7g 2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASQSVSSNLA</u> WYQQKPGQAPRL LIY <u>DTF</u> TRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSELPEDFAVYYC <u>QQYGS</u> <u>SPPT</u> FGQGTRLEIK (서열번호 228)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTF <u>SSY</u> AMNWVRQAPGKGLE WVSA <u>ISGGGRSTYY</u> ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD <u>DLSPSDVGWGYGFDI</u> WG QGTLVTVSS (서열번호 229)

[0097]

mAb	경쇄	중쇄
P5F7g 3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASQSVSSLLAWYQQKPGQAPRL</u> LIY <u>DAYTRAT</u> GIPARFSGSGSGT DFTLTSSLEPEDFAVYYC <u>QQYT</u> <u>GSPIT</u> FGQGTRLEIK (서열번호 230)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTF <u>SSYAMNWVRQAPGKGLE</u> WVSA <u>ISGGGRSTYYADSVKGRFTI</u> SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD <u>LSPSDVGWGYGFDI</u> WG QGTLTVSS (서열번호 231)
P5F7g 4	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASQSVSSLLAWYQQKPGQAPRL</u> LIY <u>DAYTRAT</u> GIPARFSGSGSGT DFTLTSSLEPEDFAVYYC <u>QQYT</u> <u>GSPIT</u> FGQGTRLEIK (서열번호 232)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTF <u>SSYAMSWVRQAPGKGLE</u> WVSA <u>ISGGGRSTYYADSVKGRFTI</u> SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARD <u>LSPSDVGWGYGFDI</u> WG QGTLTVSS (서열번호 233)

[0098]

[0099]

또한, 본원에는 FLT3에 대한 항체의 항원 결합 도메인(코티아, 카밧 CDR, 및 CDR 접촉 영역 포함)이 제공된다. CDR 영역의 결정은 당해 분야의 기술 범위에 양호하게 포함된다. 일부 양태에서, CDR은 카밧 및 코티아 CDR의 조합("조합된 CR" 또는 "연장된 CDR"이라고도 불림)일 수 있다는 것이 이해된다. 일부 양태에서, CDR은 카밧 CDR이다. 다른 양태에서, CDR은 코티아 CDR이다. 다시 말해서, 1개 초과 CDR을 갖는 양태에서, CDR은 카밧, 코티아, 조합 CDR, 또는 이들의 조합 중 임의의 것일 수 있다. 표 2는 본원에 제공된 CDR 서열의 예를 제공한다.

[0100]

[표 2]

중쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
P4F6	SYGIS (서열번호 37) (카밧); GGTFGSY (서열번호 38) (코티아); GGTFGSYGIS (서열번호 39) (연장됨)	GIPIFGTVTYAQK FQG (서열번호 40) (카밧); IPIFGT (서열번호 41) (코티아)	DSWSGATGAS DT (서열번호 42)
P4C7	SYTIS (서열번호 43) (카밧); GGTFSSY (서열번호 44) (코티아) GGTFSSYTIS (연장됨) (서열번호 45)	GIIPAFGIANYAQK FQG (서열번호 46) (카밧); IPAFGI (서열번호 47) (코티아)	GGSYSLDYFDI (서열번호 48)
P3A1	SYDIS (서열번호 49) (카밧); GGTFSSY (서열번호 44) (코티아); GGTFSSYDIS (서열번호 50) (연장됨)	GIIPVSGRANYAQ KFQG (서열번호 51) (카밧); IPVSGR (서열번호 52) (코티아)	VRPTYWPLDY (서열번호 53)
P5A3	SYYIG (서열번호 54) (카밧); GGTFSSY (서열번호 55) (코티아); GGTFSSYYIG (서열번호 56) (연장됨)	GIIPWFGTANYAQ KFQG (서열번호 57) (카밧); IPWFGT (서열번호 58) (코티아)	DHHDSPSGYT SGGFDV (서열번호 59)
P9B5	SYAMS (서열번호 60) (카밧); GFIFASY (서열번호 61) (코티아);	EISSSGGSTTYAD SVKG (서열번호 63) (카밧);	DRVMAGLGYD PFDY (서열번호 65)

[0101]

	GFIFASYAMS (서열번호 62) (연장됨)	SSSGGS (서열번호 64) (코티아)	
P9F1	SFAMS (서열번호 66) (카밧); GFIFSSF (서열번호 67) (코티아); GFIFSSFAMS (서열번호 68) (연장됨)	DISGSGASTYYAD SVKG (서열번호 69) (카밧); SGSGAS (서열번호 70) (코티아)	ASGGSGSYWP YMDP (서열번호 71)
P1B4	RYALS (서열번호 72) (카밧); GGVFSRY (서열번호 73) (코티아); GGVFSRYALS (서열번호 74) (연장됨)	GIIPMLGFANYAQ KFQG (서열번호 75) (카밧); IPMLGF (서열번호 76) (코티아)	LDFGALDY (서열번호 77)
P1B11	SFDIS (서열번호 78) (카밧); GGTFRSF (서열번호 79) (코티아); GGTFRSFDIS (서열번호 80) (연장됨)	RIIPILGYANYAQK FQG (서열번호 81) (카밧); IPILGY (서열번호 82) (코티아)	DLGAPWAGYP FDP (서열번호 83)
P7H3	SYAMH (서열번호 84) (카밧); GFTFSSY (서열번호 85) (코티아); GFTFSSYAMH (서열번호 86) (연장됨)	AISGSGGSTYYAD SVKG (서열번호 87) (카밧); SGSGGS (서열번호 88) (코티아)	GTRWWWGDA FDH (서열번호 89)
P3E10	SYAIQ (서열번호 90) (카밧);	GIVGSWGLANYA QKFQG (서열번호 93) (카밧);	SAFGELAS (서열번호 95)

[0102]

	GGTFSSY (서열번호 91) (코티아); GGTFSSYAIQ (서열번호 92) (연장됨)	VGSWGL (서열번호 94) (코티아)	
P1A5	RYALS (서열번호 96) (카밧); GGVFSRY (서열번호 97) (코티아); GGVFSRYALS (서열번호 98) (연장됨)	GIIPMLGFANYAQ KFQG (서열번호 99) (카밧); IPMLGF (서열번호 100) (코티아)	LDFGALDY (서열번호 101)
P5F7	SYAMN (서열번호 102) (카밧); GFTFSSY (서열번호 103) (코티아); GFTFSSYAMN (서열번호 104) (연장됨)	SISGGGRSTYYAD SVKG (서열번호 105) (카밧); SGGGRS (서열번호 106) (코티아)	DLSPSDVGWG YGFDI (서열번호 107)
P4H11	SYAMN (서열번호 108) (카밧); GFTFSSY (서열번호 109) (코티아); GFTFSSYAMN (서열번호 110) (연장됨)	SISGGGRSTYYAD SVKG (서열번호 111) (카밧); SGGGRS (서열번호 112) (코티아)	DLSPSDVGWG YGFDI (서열번호 113)
P15F7	NYAMN (서열번호 114) (카밧); GFTFNYY (서열번호 115) (코티아); GFTFNYYAMN (서열번호 116) (연장됨)	VISGSGGTYYAD SVKG (서열번호 117) (카밧); SGSGGT (서열번호 118) (코티아)	GIWDLRY (서열번호 119)

[0103]

P12B6	SYAIS (서열번호 120) (카밧); GGTFMSY (서열번호 121) (코티아); GGTFMSY AIS (서열번호 122) (연장됨)	GIIPIFGIANYAQKF QG (서열번호 123) (카밧); IPIFGI (서열번호 124) (코티아)	ETLIYPIPFEL (서열번호 125)
P8B6	SYAVS (서열번호 126) (카밧); GGTFSSY (서열번호 127) (코티아); GGTFSSYAVS (서열번호 128) (연장됨)	GIIPIFGIANYAQKF QG (서열번호 129) (카밧); IPIFGI (서열번호 130) (코티아)	EGIGGDLRYD GYDA (서열번호 131)
P14G2	NYVMN (서열번호 132) (카밧); GFTFSNY (서열번호 133) (코티아); GFTFSNYVMN (서열번호 134) (연장됨)	AISGSGATTYYAD SVKG (서열번호 135) (카밧); SGSGAT (서열번호 136) (코티아)	GLWAGGI (서열번호 137)
P7F9	SYAMS (서열번호 138) (카밧); GFTFSSY (서열번호 139) (코티아); GFTFSSYAMS (서열번호 140) (연장됨)	AIGGSGGSTYYAD SVKG (서열번호 141) (카밧); GGSGGS (서열번호 142) (코티아)	DYYAFSDPAY GGMDV (서열번호 143)
P08B06EE	SYAVS (서열번호 126) (카밧); GGTFSSY (서열번호 127) (코티아); GGTFSSYAVS (서열번호 128) (연장됨)	GIIPIFGIANYAQKF QG (서열번호 129) (카밧); IPIFGI (서열번호 130) (코티아)	EGIGGDLRYE GYDA (서열번호 245)

[0104]

P04A04	SYYIT (서열번호 247) GGTFFSSY (서열번호 127) (코티아) GGTFFSSYYIT (서열번호 246) (연장됨)	RIMPAFGWTNYA QKFQG (서열번호 248) (카밧) MPAFGW (서열번호 249) (코티아)	DEFGAFDV (서열번호 250)
P01A05	RYALS (서열번호 72) (카밧); GGVFSRY (서열번호 73) (코티아); GGVFSRYALS (서열번호 74) (연장됨)	IPMLGF (서열번호 100) (코티아) GGIIPLMGFANYA QKFQG (서열번호 251) (카밧)	LDFGALDY (서열번호 77)
P08B03	SYDIS (서열번호 49) (카밧); GGTFFSSY (서열번호 44) (코티아); GGTFFSSYDIS (서열번호 50) (연장됨)	RIIPSFGAANYAQK FQG (서열번호 253) (카밧) IPSFGA (서열번호 252) (코티아)	DDGEGWTPPF GY (서열번호 254)
P5F7g; P10A02g; P10A04g; P10A05g; P10A07g; P10B03g; P10B06g	SYAMN (서열번호 102) (카밧); GFTFFSSY (서열번호 103) (코티아); GFTFFSSYAMN (서열번호 104) (연장됨)	SISGGGRSTYYAD SVKG (서열번호 105) (카밧); SGGGRS (서열번호 106) (코티아)	DLSPSDVGWG YGFDI (서열번호 107)
P5F7g2; P5F7g3	SYAMN (서열번호 102) (카밧); GFTFFSSY (서열번호 103) (코티아); GFTFFSSYAMN (서열번호 104) (연장됨)	AISGGGRSTYYAD SVKG (서열번호 255) (카밧); SGGGRS (서열번호 106) (코티아)	DLSPSDVGWG YGFDI (서열번호 107)

[0105]

P5F7g4	SYAMS (서열번호 138) (카뱃); GFTFSSY (서열번호 139) (코티아); GFTFSSYAMS (서열번호 140) (연장됨)	AISGGGRSTYYAD SVKG (서열번호 255) (카뱃); SGGGRS (서열번호 106) (코티아)	DLSPSDVGWG YGFDI (서열번호 107)
경쇄			
mAb	CDRL1	CDRL2	CDRL3
P4F6	RASHSVSSSYLA (서열번호 144)	GASSRAT (서열번호 145)	QQYGSPPRT (서열번호 146)
P4C7	RASQYVSASLLA (서열번호 147)	GASTRAT (서열번호 148)	QQYARSST (서열번호 149)
P3A1	RASQSISSYLN (서열번호 150)	AASSLQS (서열번호 151)	QQSYSTPLT (서열번호 152)
P5A3	TGTSSDVGGYNYVS (서열번호 153)	EVSKRPS (서열번호 154)	SSYAGSNTVV (서열번호 155)
P9B5	SGSSSNIGSNYVY (서열번호 156)	RNNQRPS (서열번호 157)	AAWDDSLSGV V (서열번호 158)
P9F1	SGSGSNIGSNYVY (서열번호 159)	RNNQRPS (서열번호 160)	AAWDGSLSRP V (서열번호 161)
P1B4	RASQSVPNQLA (서열번호 162)	DASSRAT (서열번호 163)	QQYGSPPLT (서열번호 164)
P1B11	RASQSVSSSELA (서열번호 165)	DASSRAT (서열번호 166)	QQYDSSPLT (서열번호 167)
P7H3	GGNNIGSKSVH (서열번호 168)	YSDRPS (서열번호 169)	QVWDSSTAWV (서열번호 170)
P3E10	RASQSVSSQLA (서열번호 171)	DASSRAT (서열번호 172)	QQYGSSPLT (서열번호 173)

[0106]

P1A5	RASQAVDSSDLA (서열번호 174)	DAYTRPS (서열번호 175)	QQYGSSPLT (서열번호 176)
P5F7	RASQSVSSNLA (서열번호 177)	DTFTRAT (서열번호 178)	QQYGSSPPT (서열번호 179)
P4H11	RASQSVSNTYLA (서열번호 180)	DTSSRAT (서열번호 181)	QQYGSSLT (서열번호 182)
P15F7	RASQSISTYLN (서열번호 183)	AASNLQS (서열번호 184)	QQSYSIPLT (서열번호 185)
P12B6	RASQIVSSSYLA (서열번호 186)	GASSRAS (서열번호 187)	QQYGGSPYT (서열번호 188)
P8B6	RASQSVSHSYLA (서열번호 189)	GASFRAA (서열번호 190)	QQYGSDPYT (서열번호 191)
P14G2	RASQSISSYLN (서열번호 192)	DASDLQR (서열번호 193)	QQSYNTPWT (서열번호 194)
P7F9	TRSSGSIASNYVQ (서열번호 195)	DDSDRPS (서열번호 196)	QVWDSSSDH WV (서열번호 197)
P08B06EE	RASQSVSHSYLA (서열번호 189)	GASFRAA (서열번호 190)	QQYGSEPYT (서열번호 256)
P04A04	RASQSVTSSQLA (서열번호 257)	GASFRAA (서열번호 190)	QQYGSSLLIT (서열번호 258)
P01A05	RASQAVDSSDLA (서열번호 174)	DAYTRPS (서열번호 175)	QQYGSSPLT (서열번호 176)
P08B03	RASQSVSSNLA (서열번호 177)	DAYTRAT (서열번호 259)	QQYGSPYT (서열번호 260)
P5F7g	RASQSVSSNLA (서열번호 177)	DTFTRAT (서열번호 178)	QQYGSSPPT (서열번호 179)
P10A02g	RASQDVSDLLA (서열번호 261)	DAYTRAT (서열번호 259)	QQYASSPIT (서열번호 262)
P10A04g	RASQKVSDLLA (서열번호 263)	DAYTRAT (서열번호 259)	QQYTGSPIT (서열번호 264)

[0107]

P10A05g	RASLSVSDLLA (서열번호 265)	DAYS RAT (서열번호 266)	QQYSSNPIT (서열번호 267)
P10A07g	RASGSVSDLLA (서열번호 268)	DAYS RAT (서열번호 266)	QQYASYPIT (서열번호 269)
P10B03g	RASQSVSDLLA (서열번호 270)	DAFS RAT (서열번호 271)	QQYGTTPIT (서열번호 272)
P10B06g	RASESVSDLLA (서열번호 273)	DAYS RAT (서열번호 266)	QQYSASPIT (서열번호 274)
P5F7g2	RASQSVSSNLA (서열번호 177)	DTFTRAT (서열번호 178)	QQYGSSPPT (서열번호 179)
P5F7g3; P5F7g4	RASQSVSSLLA (서열번호 275)	DAYTRAT (서열번호 259)	QQYTGSPIT (서열번호 264)

[0108]

[0109]

일부 양태에서, 본 발명은 FLT3에 결합하고 본원에 기술된 항체, 예컨대 P4F6, P4C7, P3A, P5A3, P9B5, P9F1, P1B4, P1B11, P7H3, P3E10, P1A5, P5F7, P4H11, P15F7, P12B6, P8B6, P14G2, P7F9, P08B06EE, P04A04, P01A05, P08B03, P5F7, P5F7g, P10A02g, P10A04g, P10A05g, P10A07g, P10B03g, P10B06g, P5F7g2, P5F7g3 또는 P5F7g4에 결합하는 항체를 제공한다.

[0110]

일부 양태에서, 본 발명은 또한 CDR 접촉 영역을 기반으로 하는 FLT3 항체에 대한 항체의 CDR 부분을 포함하는 CAR을 제공한다. CDR 접촉 영역은 항체에게 항원에 대한 특이성을 부여하는 항체의 영역이다. 일반적으로, CDR 접촉 영역은 CDR 및 버니어 구역(Vernier zone) 내의 잔기 위치를 포함하며, 이는 특이적 항원에 결합하는 항체에 대해서 적절한 루프 구조를 유지시키기 위해서 제약된다(예를 들어, 문헌[Makabe et al., J. Biol. Chem., 283:1156-1166, 2007] 참조). CDR 접촉 영역의 결정은 당해 분야의 기술 범위에 양호하게 포함된다.

[0111]

FLT3(예컨대, 인간 FLT3(예컨대, 서열번호 201)에 대한 본원에 기술된 FLT3 항체의 결합 친화도(K_D)는 약 0.001 nM 내지 약 5,000 nM일 수 있다. 일부 양태에서, 결합 친화도는 약 5,000 nM, 4,500 nM, 4,000 nM, 3,500 nM, 3,000 nM, 2,500 nM, 2,000 nM, 1,789 nM, 1,583 nM, 1,540 nM, 1,500 nM, 1,490 nM, 1,064 nM, 1,000 nM, 933 nM, 894 nM, 750 nM, 705 nM, 678 nM, 532 nM, 500 nM, 494 nM, 400 nM, 349 nM, 340 nM, 353 nM, 300 nM, 250 nM, 244 nM, 231 nM, 225 nM, 207 nM, 200 nM, 186 nM, 172 nM, 136 nM, 113 nM, 104 nM, 101 nM, 100 nM, 90 nM, 83 nM, 79 nM, 74 nM, 54 nM, 50 nM, 45 nM, 42 nM, 40 nM, 35 nM, 32 nM, 30 nM, 25 nM, 24 nM, 22 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 12 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5.5 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.3 nM, 0.1 nM, 0.01 nM 및 0.001 nM 중 어느 하나이다. 일부 양태에서, 결합 친화도는 약 5,000 nM, 4,000 nM, 3,000 nM, 2,000 nM, 1,000 nM, 900 nM, 800 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM 및 0.5 nM 중 어느 하나보다 작다.

[0112]

이중특이적 항체(2개 이상의 상이한 항원에 대해 결합 특성을 갖는 단클론 항체)는 본원에 개시된 항체를 사용하여 제조될 수 있다. 이중특이적 항체의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다(예컨대, 문헌[Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210, 1986] 참조). 전통적으로, 이중특이적 항체의 재조합적 생산은 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍과 상이한 특이성을 갖는 2개의 중쇄의 공동-발현을 기초로 하였다(문헌[Millstein and Cuello, Nature 305, 537-539, 1983]). 따라서, 한 양상에서, 이중특이적 항체가 제공되고, 이때 상기 이중특이적 항체는 전장 인간 항체이고, 표적 항원(예컨대, FLT3)에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체가 가변 도메인, 및 인간 면역 효과기 세포 상에 위치하는 효과기 항원에 특이적으로 결합함으로써, 인간 면역 효과기 세포의 활성을 회복시킬 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함한다.

[0113]

인간 면역 효과기 세포는 당업계에 공지된 임의의 다양한 면역 효과기 세포일 수 있다. 예를 들어, 면역 효과기 세포는 인간 림프구 세포 계통의 구성원, 예컨대 비제한적으로, T 세포(예컨대, 세포독성 T 세포), B 세포 및 천연 킬러(NK) 세포일 수 있다. 면역 효과기 세포는 또한, 예를 들어, 비제한적으로, 인간 골수성 계통의 구성원, 예컨대, 비제한적으로, 단핵구, 호중구성 과립구 또는 수지상 세포일 수 있다. 이러한 면역 효과기 세포는 표적 세포 상에서의 세포독성 또는 세포자멸 효과, 또는 효과기 항원의 결합에 의한 활성화 시 다른 목적

효과를 가질 수 있다.

- [0114] 효과기 항원은 인간 면역 효과기 세포 상에서 발현된 항원(예컨대, 단백질 또는 폴리펩티드)이다. 헤테로이량체 단백질(예컨대, 헤테로이량체 항체 또는 이중특이적 항체)에 의해 결합될 수 있는 효과기 항원의 예는, 비제한적으로, 인간 CD3(또는 CD3(분화 클러스터) 복합체), CD16, NKG2D, Nkp46, CD2, CD28, CD25, CD64 및 CD89를 포함한다.
- [0115] 표적 세포는 인간에 대해 천연 또는 외래 세포일 수 있다. 천연 표적 세포에서, 세포는 악성 세포로 형질전환되거나 생리학적으로 변형될 수 있다(예컨대, 바이러스, 변형체 또는 세균으로 감염된 천연 표적 세포). 외래 표적 세포에서, 세포는 침습 병원균, 예컨대 세균, 변형체 또는 바이러스이다.
- [0116] 표적 항원은 질병 병태(예컨대, 염증성 질병, 증식성 질병(예컨대, 암), 면역 질환, 신경계 질환, 신경퇴행성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환(예컨대, 바이러스 감염 또는 기생충 감염), 알러지 반응, 이식-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식 질환)에서 표적 세포 상에서 발현된다. 표적 항원은 효과기 항원이 아니다. 일부 양태에서, 표적 항원은 FLT3이다.
- [0117] 일부 양태에서, 표적 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체 가변 도메인을 포함하고, 인간 면역 효과기 세포 상에 위치하는 효과기 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 효과기 세포의 활성을 회복시킬 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함하는, 전장 항체인 이중특이적 항체가 제공되고, 이때 상기 제1 항체 가변 도메인은 서열번호 279를 포함하는 FLT3의 도메인 4에 결합한다.
- [0118] 일부 양태에서, 이중특이적 항체가 제공되고, 이때 상기 이중특이적 항체는 전장 항체이고, 표적 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체 가변 도메인이고, 인간 면역 효과기 세포 상에 위치한 효과기 항원에 특이적으로 결합하는 인간 면역 효과기 세포의 활성을 회복시킬 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함하고, 상기 제1 항체 가변 도메인은 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231 또는 233에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230 또는 232에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.
- [0119] 일부 양태에서, 이중특이적 항체가 제공되고, 상기 이중특이적 항체는 전장 항체이고, 표적 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체 가변 도메인을 포함하고, 인간 면역 효과기 세포 상에 위치하는 효과기 항원에 특이적으로 결합하는 인간 면역 효과기 세포의 활성을 회복시킬 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함하고, 상기 제1 항체 가변 도메인은 (a) (i) 서열번호 37, 38, 39, 43, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 102, 103, 104, 108, 109, 110, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 126, 127, 128, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 246 또는 247에 제시된 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 40, 41, 46, 47, 51, 52, 57, 58, 63, 64, 69, 70, 75, 76, 81, 82, 87, 88, 93, 94, 99, 100, 105, 106, 111, 112, 117, 118, 123, 124, 129, 130, 135, 136, 141, 142, 248, 249, 251, 252, 253 또는 255에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 42, 48, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 245, 250 또는 254에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 (b) (i) 서열번호 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 192, 195, 257, 261, 263, 265, 268, 270, 273 또는 275에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190, 193, 196, 259, 266 또는 271에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 146, 149, 152, 155, 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 185, 188, 191, 194, 197, 256, 258, 260, 262, 264, 267, 269, 272 또는 274에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.
- [0120] 일부 양태에서, 제1 항체 가변 도메인은 (a) (i) 서열번호 102, 103 또는 104에 제시된 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 255 또는 106에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 107에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 (b) (i) 서열번호 177에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 178에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 179에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.

[0121] 일부 양태에서, 제2 항체 가변 도메인은 서열번호 282에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 281에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.

[0122] 일부 양태에서, 제1 항체 가변 도메인은 서열번호 229에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 228에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하고; 제2 항체 가변 도메인은 서열번호 282에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 281에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.

[0123] 일부 양태에서, 제2 항체 가변 도메인은 (a) (i) 서열번호 285, 286 또는 287에 제시된 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 288 또는 289에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 290에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 (b) (i) 서열번호 291에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 292에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 234에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함한다.

[0124] 표 3은 제2 항체 가변 도메인의 특이적인 아미노산 및 핵산 서열(CD3에 특이적임)을 나타낸다. 표 3에서, 밑줄 친 서열은 카밧에 따른 CDR 서열이고, 볼드체 서열은 코티아에 따른 서열이다.

[0125] [표 3]

mAb	경쇄	중쇄
h2B4_ HNPS _VL_T K	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSLFNVRSRKNYLAWYQQK PGQPPKLLIS WASTRES GVDPDRF SGSGSGTDFLTITISLQAEDVAV YYCK QSYDLFT FGSGTKLEIK (서열번호 281)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSDYYMTWVRQAPGKGLE WVAFIRNRARGYTS SD HNPSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYC ARDRPSYYVLDYWGQGT TVVSS (서열번호 282)
h2B4_ HNPS _VL_T K	GACATTGTGATGACTCAATCCC CCGACTCCCTGGCTGTGTCCCT CGGCGAACGCGCAACTATCAAC TGTA AA AAGCAGCCAGTCCCTGT TCAACGTCCGGTCGAGGAAGAA CTACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAACCTGGGCAGCCGCCGAAG CTTCTGATCTCATGGGCCTCAA CTCGGGAAAGCGGAGTGCCAG ATAGATTCTCCGGATCTGGCTC CGGAACCGACTTCACCCTGACG ATTTCGAGCTTGCAAGCGGAGG ATGTGGCCGTGTACTACTGCAA GCAGTCCTACGACCTCTTCACC TTTGTTTCGGGCACCAAGCTGG AGATCAAA (서열번호 283)	GAAGTCCAACCTGTCGAATCGGG AGGAGGCCTTGTGCAACCCGGT GGATCCCTGAGGCTGTCATGCG CGGCCTCGGGCTTCACCTTTTCC GATTACTACATGACCTGGGTCAG ACAGGCCCTTGAAAGGGGTG GAATGGGTGGCATTCTCCGGA ATAGAGCCCGCGGATACACTTCC GACCACAACCCAGCGTGAAGG GGCGGTTCAACATTAGCCGCGA CAACGCCAAGAACTCCCTCTACC TCCAAATGAACAGCCTGCGGGC GGAGGATACCGCTGTGTACTACT GCGCCCGCGACCGGCCGTCCTA CTATGTGCTGGACTACTGGGGC CAGGGTACTACGGTCACCGTCT CCTCA (서열번호 284)

[0126]

[0127] 표 4는 CD3에 특이적인, 제2 항체 가변 도메인의 CDR 서열의 예를 나타낸다.

[0128] [표 4]

중쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
h2B4_H NPS_VL _TK	SDYYMT (서열번호 285) (카밧); GFTFSDY (서열번호 286) (코티아); GFTFSDYYMT (서열번호 287) (연장됨)	RNRARGYT (서열번호 288) (카밧) FIRNRARGYTSDHNPSVKG (서열번호 289) (연장됨)	DRPSYYVLDY (서열번호 290)
경쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
h2B4_H NPS_VL _TK	KSSQSLFNVRSRKN YLA (서열번호 291)	WASTRES (서열번호 292)	KQSYDLFT (서열번호 234)

[0129]

[0130]

일부 양태에서, 미국 특허공개공보 제2016/0297885호(모든 목적을 위해 본원에 참조로 혼입됨)에 제공된 항-CD3 서열을 갖는 CD3-특이적 가변 도메인을 함유하는 이중특이적 항체가 본원에 제공된다.

[0131]

이중특이적 항체를 제조하는 하나의 접근법에 따라서, 목적하는 결합 특이성(항체-항원 조합 부위)을 갖는 항체 가변 도메인은 면역글로불린 불변 영역 서열에 융합된다. 바람직하게는, 힌지, CH2 및 CH3 영역 중 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 영역과 융합된다. 하나 이상의 융합에 존재하는, 경쇄 결합에 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 영역(CH1)을 갖는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중쇄 융합, 및 필요에 따라 면역글로불린 경쇄를 코딩하는 DNA는 별개의 발현 벡터 내로 삽입되고, 적합한 숙주 기관 내로 동시 형질감염된다. 구축에 사용된 3개의 폴리펩티드 쇄의 불균등한 비가 최적 수율을 제공할 때, 양태 내의 3개의 폴리펩티드 단편의 상호 비율의 조정에서 우수한 유연성을 제공한다. 그러나, 동등한 비의 2개 이상의 폴리펩티드 쇄의 발현이 고 수율을 야기하거나 상기 비에 특정한 유의성이 없을 때, 하나의 발현 벡터 내의 2 또는 3개 모두의 폴리펩티드에 대한 코딩 서열을 삽입하는 것이 가능하다.

[0132]

다른 접근법에서, 이중특이적 항체는 한 팔에서의 제1 결합 특이성을 갖는 하이브리드 면역글로불린 중쇄, 및 다른 팔에서의 하이브리드 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍(제2 결합 특이성을 제공함)으로 구성된다. 단지 1/2의 이중특이적 분자에 면역글로불린 경쇄를 갖는 이러한 비대칭 구조는 원치 않는 면역글로불린 쇄 조합으로부터의 목적하는 이중특이적 화합물의 분리를 용이하게 한다. 이러한 접근법은 국제 공개공보 제WO 94/04690호에 기술된다.

[0133]

다른 접근법에서, 이중특이적 항체는 한 팔의 제1 힌지 영역에서의 아미노산 변형으로 구성되고, 제1 힌지 영역의 치환된/대체된 아미노산은 다른 팔의 제2 힌지 영역에서의 상응하는 아미노산에 대한 반대 전하를 갖는다. 이러한 접근법은 국제 특허출원 제PCT/US2011/036419호(국제 공개공보 제WO 2011/143545호)에 기술된다.

[0134]

다른 접근법에서, 목적하는 헤테로다량체 또는 헤테로이량체 단백질(예컨대, 이중특이적 항체)의 형성은 제1과 제2 면역글로불린-유사 Fc 영역(예컨대, 힌지 영역 및/또는 CH3 영역) 사이의 계면을 변경하거나 엔지니어링함으로써 강화된다. 이러한 접근법에서, 이중특이적 항체는 CH3 영역으로 구성될 수 있고, 이때 상기 CH3 영역은 함께 상호작용하여 CH3 계면을 형성하는 제1 CH3 폴리펩티드 및 제2 CH3 폴리펩티드를 포함하고, CH3 계면 내의 하나 이상의 아미노산은 동형이량체 형성을 불안정하게 하고, 동형이량체 형성에 정전기적으로 바람직하지 않지 않는다. 이러한 접근법은 국제 특허출원 제PCT/US2011/036419호(국제 공개공보 제WO 2011/143545호)에 기술된다.

[0135]

다른 접근법에서, 이중특이적 항체는 팔에서 에피토프(예컨대, FLT3)를 지향하는 항체로 엔지니어링된 글루타민

-함유 펩티드 태그 및 트랜스글루타미나제의 존재 하에 다른 팔에서 제2 에피토프를 지향하는 제2 항체로 엔지니어링된 다른 펩티드 태그(예컨대, Lys-함유 펩티드 태그 또는 반응성 내인성 Lys)를 사용하여 생성될 수 있다. 이러한 접근법은 국제 특허출원 제PCT/IB2011/054899호(국제 공개공보 제WO 2012/059882호)에 기술된다.

[0136] 일부 양태에서, 본원에 기술된 헤테로이량체 단백질(예컨대, 이중특이적 항체)은 전장 인간 항체를 포함하고, 표적 항원(예컨대, FLT3)에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체의 제1 항체 가변 도메인을 포함하고, 인간 면역 효과기 세포 상에 위치하는 효과기 항원(예컨대, CD3)에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 효과기 세포의 활성을 회복시킬 수 있는 이중특이적 항체의 제2 항체 가변 도메인을 포함하고, 이때 헤테로이량체 단백질의 제1 및 제2 항체 가변 도메인은 인간 IgG2(서열번호 236)의 힌지 영역의 위치 223, 225 및 228(예컨대, (C223E 또는 C223R), (E225E 또는 E225R) 및 (P228E 또는 P228R)) 및 CH3 영역의 위치 409 또는 368(예컨대, K409R 또는 L368E(EU 넘버링 체계))에서 아미노산 변형을 포함한다.

[0137] 일부 양태에서, 헤테로이량체 단백질의 제1 및 제2 항체 가변 도메인은 인간 IgG1(서열번호 237)의 힌지 영역의 위치 221 및 228(예컨대, (D221R 또는 D221E) 및 (P228R 또는 P228E)) 및 CH3 영역의 위치 409 또는 368(예컨대, K409R 또는 L368E(EU 넘버링 체계))에서 아미노산 변형을 포함한다.

[0138] 일부 양태에서, 헤테로이량체 단백질의 제1 및 제2 항체 가변 도메인은 인간 IgG4(서열번호 238)의 힌지 영역의 위치 228(예컨대, (P228E 또는 P228R)) 및 CH3 영역의 위치 409 또는 368(예컨대, R409 또는 L368E(EU 넘버링 체계))에서 아미노산 변형을 포함한다.

[0139] 본 발명에 유용한 항체는 단클론 항체, 다클론 항체, 항체 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fc 등), 키메라 항체, 이중특이적 항체, 헤테로접합체 항체, 단일쇄(ScFv), 이의 돌연변이, 항체 부분(예컨대, 도메인 항체)을 포함하는 융합 단백질, 인간화된 항체, 및 필요한 특이성의 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 배열, 예컨대 항체의 글리코실화 변이체, 항체의 아미노산 서열 변이체, 및 공유적으로 변형된 항체를 포괄할 수 있다. 항체는 무인, 래트, 인간 또는 임의의 다른 기관(예컨대, 키메라 또는 인간화된 항체)일 수 있다.

[0140] 일부 양태에서, 본원에 기술된 FLT3 단일특이적 항체 또는 FLT3 이중특이적 항체(예컨대, FLT3-CD3)는 단클론 항체이다. 예를 들어, FLT3 단일특이적 항체는 인간 단클론 항체이다. 다른 예에서, FLT3-CD3 이중특이적 항체의 FLT3 팔은 인간 단클론 항체이고, FLT3-CD3 이중특이적 항체의 CD3 팔은 인간화된 단클론 항체이다.

[0141] 일부 양태에서, 항체는 변형된 불변 영역, 예를 들어, 비제한적으로, 면역 반응을 일으키는 증가된 가능성을 갖는 불변 영역을 포함한다. 예를 들어, 불변 영역은 Fc 감마 수용체, 예컨대, FcγRI, FcγRIIA 또는 FcγRIII에 대한 증가된 친화도를 갖도록 변형될 수 있다.

[0142] 일부 양태에서, 항체는 변형된 불변 영역, 예컨대 면역학적으로 불활성인, 즉 면역 반응을 일으킬 가능성이 감소된 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 불변 영역은 문헌[Eur. J. Immunol., 29:2613-2624, 1999]; PCT 출원 제PCT/GB99/01441호; 및/또는 영국 특허출원 제98099518호에 기술된 바와 같이 변형된다. Fc는 인간 IgG1, 인간 IgG2, 인간 IgG3 또는 인간 IgG4일 수 있다. Fc는 돌연변이 A330P331 내지 S330S331을 함유하는 인간 IgG2(IgG2Δa)일 수 있고, 이때 아미노산 잔기는 야생형 IgG2 서열을 기준으로 넘버링된다(문헌[Eur. J. Immunol., 29:2613-2624, 1999]). 일부 양태에서, 항체는 하기 돌연변이를 포함하는 IgG4의 불변 영역을 포함한다(문헌[Armour et al., Molecular Immunology 40 585-593, 2003]): E233F234L235 내지 P233V234A235(IgG4Δc)(이때, 넘버링은 야생형 IgG4를 기준으로 함). 또 다른 양태에서, Fc는 결실 G236을 갖는 인간 IgG4 E233F234L235 내지 P233V234A235(IgG4Δb)이다. 다른 양태에서, Fc는 힌지 안정화 돌연변이 S228 내지 P228을 함유하는 임의의 인간 IgG4 Fc(IgG4, IgG4Δb 또는 IgG4Δc)이다(문헌[Aalberse et al., Immunology 105, 9-19, 2002]). 다른 양태에서, Fc는 비-글리코실화된 Fc일 수 있다.

[0143] 일부 양태에서, 불변 영역은 불변 영역의 글리코실화 인식 서열의 부분인 올리고사카라이드 부착 잔기(예컨대, Asn297) 및/또는 측면 잔기를 돌연변이시킴으로써 비-글리코실화된다. 일부 양태에서, 불변 영역은 효소적으로 N-연결된 글리코실화에 대하여 비-글리코실화된다. 불변 영역은 효소적으로 N-연결된 글리코실화에 대하여 또는 글리코실화 결핍 숙주 세포에서의 발현에 의해 비-글리코실화될 수 있다.

[0144] 일부 양태에서, 불변 영역은 Fc 감마 수용체 결합을 제거하거나 감소시키는 변형된 불변 영역을 갖는다. 예를 들어, Fc는 돌연변이 D265를 함유하는 인간 IgG2일 수 있고, 이때 아미노산 잔기는 야생형 IgG2 서열(서열번호 236)을 기준으로 리넘버링된다. 따라서, 일부 양태에서, 불변 영역은 서열번호 239에 지시된 서열을 갖는 변형된 불변 영역을 갖는다:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCRVRCPRCPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKTKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

서열번호 239

에 제시된 서열을 코딩하는 핵산은 서열번호 240에 제시된다.

[0145]

일부 양태에서, 불변 영역은 서열번호 241에 제시된 서열을 갖는 변형된 불변 영역을 갖는다:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCEVECPECPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKTKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

서열번호

241에 제시된 서열을 코딩하는 핵산은 서열번호 242에 제시된다.

[0146]

인간 카파 불변 영역의 아미노산은 서열번호 243에 제시된다:

GTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

서열번호 243

의 서열을 코딩하는 핵산은 서열번호 244에 제시된다.

[0147]

FLT3에 대한 항체의 결합 친화도를 측정하는 하나의 방식은 단량체성 FLT3 단백질에 대한 2가 항체의 결합 친화도를 측정하는 것이다. FLT3 항체의 친화도는 HBS-EP 실험 완충액(0.01 M HEPES, pH 7.4, 0.15 NaCl, 3 mM EDTA, 0.005% v/v 계면활성제 P20)을 사용하는, 사전-고정된 항-마우스 Fc 또는 항-인간 Fc가 장착된 표면 플라즈몬 공명(바이아코어(Biacore: 상표)3000(상표) 표면 플라즈몬 공명(SPR) 시스템, 바이아코어(상표) 인코포레이티드, 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)에 의해 측정될 수 있다. 단량체성 8-히스티딘 태깅된 인간 FLT3 세포의 도메인은 0.5 μ g/mL 미만의 농도까지 HBS-EP 완충액으로 희석될 수 있고, 가변 접촉 시간을 사용하는 개체 칩 채널을 통해 주입되어 2개 범위를 향한 밀도를 달성한다(상술된 동역학 연구의 경우 50 내지 200 반응 단위(RU) 또는 선별 검정의 경우 800 내지 1,000 RU). 생식 연구는 25% v/v 에탄올 중 25 mM NaOH가 200회 초과인 주사의 경우 칩 상의 FLT3 항체의 활성을 유지하면서, 결합된 FLT3 단백질을 효과적으로 제거함을 나타냈다. 전형적으로, 정제된 8-히스티딘 태깅된 FLT3 샘플의 연속 희석액(0.1 내지 10x 추정 K_D 의 기간 농도)은 100 mL/분으로 1분 동안 주입되고, 2시간 이하의 해리 시간이 허용된다. FLT3 단백질의 농도는 8-히스티딘 태깅된 FLT3 단백질의 서열 특이적인 흡광 계수를 기준으로 280 nm에서의 흡광도에 의해 결정된다. 동역학적 결합 속도(k_{on} 또는 k_a) 및 해리 속도(k_{off} 또는 k_d)는 바이아코어(Biacore) 프로그램을 사용하여 데이터를 1:1 랭뮤어 결합 모델에 전체적으로 정합시킴으로써 동시에 수득된다(문헌[Karlsson, R. Roos, H. Fagerstam, L. Petersson, B. (1994). Methods Enzymology 6. 99-110]). 평형 해리 상수(K_D) 값은 k_{off}/k_{on} 으로 계산된다. 이러한 프로토콜은 임의의 단량체성 FLT3, 예컨대 인간 FLT3, 다른 포유동물의 FLT3(예컨대, 마우스 FLT3, 래트 FLT3 또는 영장류 FLT3), 및 상이한 형태의 FLT3(예컨대, 글리코실화된 FLT3)에 대한 항체의 결합 친화도의 측정에 사용하기에 적합하다. 항체의 결합 친화도는 일반적으로 25°C에서 측정되지만, 37°C에서 또한 측정될 수 있다.

[0148]

본원에 기술된 항체는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 하이브리도마 세포주의 생산을 위하여, 숙주 동물의 면역화의 경로 및 계획은 일반적으로, 본원에서 추가로 기술되는 바와 같이, 항체 자극 및 생산을 위한 확립되고 통상적인 기술에 의해 유지된다. 인간 및 마우스 항체의 생산을 위한 일반적인 기술은 당업계에 공지되어 있고/거나 본원에 기술된다.

[0149]

인간을 비롯한 임의의 포유동물 대상 또는 이로부터의 항체 생산 세포가 인간을 비롯한 포유동물 및 하이브리도마 세포주의 생산을 위한 기초로서 조작될 수 있음이 고려된다. 전형적으로, 숙주 동물은 본원에 기술된 바를

비롯한 소정량의 면역원이 복강내, 근육내, 경구, 피하, 발바닥내 및/또는 피부내 접종된다.

- [0150] 하이브리도마는 림프구 및 불멸화된 골수종 세포로부터 문헌[Kohler, B. and Milstein, C., Nature 256:495-497, 1975]의 일반적인 체세포 하이브리드화 기술을 사용하여 제조될 수 있거나, 문헌[Buck, D. W., et al., In Vitro, 18:377-381, 1982]에 의해 변형된다. 이용가능한 골수종 라인, 예컨대 비제한적으로 X63-Ag8.653 및 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 솔크 인스티튜트, 셀 디스트리뷰션 센터(Salk Institute, Cell Distribution Center)로부터의 라인이 하이브리드화에 사용될 수 있다. 일반적으로, 상기 기술은 골수종 세포 및 림프구 세포를 융합원, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여, 또는 당업자에게 주지된 전기적인 수단에 의해 융합함을 포함한다. 융합 후, 세포를 융합 매질로부터 분리하고, 선택적인 성장 매질, 예컨대 하이포잔틴-아미노프테린-티미딘(HAT) 매질에서 성장시켜 하이브리드화되지 않은 모 세포를 제거한다. 혈청이 보충되거나 보충되지 않은, 본원에 기술된 임의의 매질이 임의의 단클론 항체를 분비하는 하이브리도마를 배양하는 데 사용될 수 있다. 세포 융합 기술에 대한 다른 대안(EBV 불멸화된 B 세포)은 본 발명의 단클론 항체를 생산하는 데 사용될 수 있다. 하이브리도마는 필요에 따라 확장되고 서브클로닝되고, 상청액은 통상적인 면역검정 과정(예컨대, 방사선면역검정, 효소 면역검정 또는 형광 면역검정)에 의해 항-면역원 활성에 대해 검정되었다.
- [0151] 항체의 공급원으로서 사용될 수 있는 하이브리도마는 FLT3에 특이적인 단클론 항체 또는 이의 부분을 생산하는 모 하이브리도마의 모든 유도체, 자손 세포를 포괄한다.
- [0152] 이러한 항체는 생산하는 하이브리도마는 공지된 과정을 사용하여 시험관내 또는 생체내 성장될 수 있다. 단클론 항체는 필요에 따라 통상적인 면역글로불린 정제 과정, 예컨대 암모늄 설페이트 침전, 겔 전기영동, 투석, 크로마토그래피 및 한외여과에 의해 배양 매질 또는 체액으로부터 분리될 수 있다. 존재하는 경우, 원치 않는 활성은, 예를 들어, 소체 상에 부착된 면역원으로 제조된 흡착제 상에서 침전을 실행하고, 목적 항체를 면역원으로부터 용리하거나 방출시킴으로써 제거될 수 있다. 이작용성 또는 유도체화제, 예를 들어, 말레이미도벤조일 설포석신이미드 에스터(시스테인 잔기를 통한 접합), N-하이드록시석신이미드(리신 잔기를 통한), 글루타르알데하이드, 석신산 무수물, SOCl_2 또는 $\text{R}^1\text{N}=\text{C}=\text{NR}$ (이때, R 및 R^1 은 상이한 알킬 기임)을 사용하는, 인간 FLT3, 인간 FLT3 단백질, 또는 면역화된 종에서 면역원인 단백질, 예컨대, 키흐 림프 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소 티로글로불린 또는 대두 트립신 억제제에 접착된 표적 아미노산 서열을 함유하는 단편을 발현하는 세포를 갖는 숙주 동물의 면역화는 항체(예컨대, 단클론 항체)의 집단을 생성할 수 있다.
- [0153] 필요에 따라, 해당 항체(단클론 또는 다클론)가 서열화될 수 있고, 이어서 폴리뉴클레오타이드 서열이 발현 또는 증식을 위해 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 해당 항체를 코딩하는 서열은 숙주 세포의 벡터에서 유지될 수 있고, 이어서 숙주 세포가 확장되고 미래 사용을 위해 동결될 수 있다. 세포 배양물에서 제조한 단클론 항체의 생산은 당업계에 공지된 수단에 의한 B 세포로부터의 항체 유전자를 클로닝을 통해 수행될 수 있다(예컨대, 문헌[Tiller et al., J. Immunol. Methods 329, 112, 2008]; 미국 특허공보 제7,314,622호 참조).
- [0154] 다르게는, 폴리뉴클레오타이드 서열은 항체를 "인간화"시키거나 친화도 또는 항체의 다른 특징을 개선하기 위한 유전 조작에 사용될 수 있다. 예를 들어, 불변 영역은 항체가 임상 시험 및 인간에서의 처리에 사용되는 경우, 면역 반응을 피하기 위해 인간 불변 영역을 더욱 거의 모방하기 위하여 엔지니어링될 수 있다. FLT3에 대한 더욱 큰 친화도 및 FLT3의 억제에서 양호한 효능을 획득하기 위하여 항체 서열을 유전적으로 조작하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0155] 단클론 항체를 인간화시키는 4개의 일반적인 단계가 존재한다. (1) 출발 항체 경쇄 및 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 및 예측된 아미노산 서열의 결정; (2) 인간화된 항체의 고안, 즉 인간화 공정 중에 사용하기 위한 항체 골격 영역의 결정; (3) 현행 인간화 방법/기술; 및 (4) 인간화된 항체의 형질감염 및 발현(예를 들어, 미국 특허공보 제4,816,567호; 제5,807,715호; 제5,866,692호; 제6,331,415호; 제5,530,101호; 제5,693,761호; 제5,693,762호; 제5,585,089호; 및 제6,180,370호 참조).
- [0156] 비-인간 면역글로불린으로부터 유도된 항원 결합 부위를 포함하는 다수의 "인간화된" 항체 분자, 예컨대 설치류 또는 변형된 설치류 V 영역 및 인간 불변 영역에 융합된 이들의 연관된 CDR을 갖는 키메라 항체는 종래 기술되었다(예를 들어, 문헌[Winter et al. Nature 349:293-299, 1991], 문헌[Lobuglio et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86:4220-4224, 1989], 문헌[Shaw et al. J Immunol. 138:4534-4538, 1987] 및 문헌[Brown et al. Cancer Res. 47:3577-3583, 1987] 참조). 다른 문헌은 적절한 인간 항체 불변 영역과의 융합 전에 인간 지지 골격 영역(FR) 내로 이식된 설치류 CDR을 기술한다(예를 들어, 문헌[Riechmann et al. Nature 332:323-327, 1988], 문헌[Verhoeyen et al. Science 239:1534-1536, 1988], 및 문헌[Jones et al. Nature 321:522-525,

1986] 참조). 다른 문헌은 재조합적으로 엔지니어링된 설치류 골격 영역에 의해 지지된 설치류 CDR을 기술한다 (예를 들어, 유럽 특허공보 제0519596호 참조). 이러한 "인간화된" 분자는 인간 수여체에서 이러한 모이머티의 치료적 적용의 지속기간 및 효과를 제한하는 설치류 항-인간 항체 분자에 대한 원치 않는 면역학적 반응을 최소화시키도록 고안된다. 예를 들어, 항체 불변 영역은 면역학적으로 불활성화되도록 엔지니어링될 수 있다(예컨대, 보체 용해를 유발하지 않음)(예컨대, PCT 출원 제PCT/GB99/01441호; 영국 특허출원 제9809951.8호 참조). 또한 이용될 수 있는 항체를 인간화시키는 다른 방법은 문헌[Daugherty et al., Nucl. Acids Res. 19:2471-2476, 1991], 및 미국 특허공보 제6,180,377호; 제6,054,297호; 제5,997,867호; 제5,866,692호; 제6,210,671호; 및 제6,350,861호; 및 PCT 공개공보 제WO 01/27160호에 개시되어 있다.

[0157] 상기 논의된 인간화된 항체와 관련된 일반적인 원리는 또한, 예를 들어, 개, 고양이, 영장류, 말 및 소에 사용하기 위한 항체를 커스터마이징하는 데 적용가능하다. 또한, 본원에 기술된 항체를 인간화시키는 하나 이상의 양상은, 예컨대, CDR 이식, 골격 돌연변이 및 CDR 돌연변이와 조합될 수 있다.

[0158] 하나의 변형에서, 완전한 인간 항체는 특이적인 인간 면역글로불린 단백질을 발현하도록 엔지니어링된 시판 중인 마우스를 사용함으로써 수득될 수 있다. 더욱 바람직한(예컨대, 완전한 인간 항체) 또는 더욱 강한 면역 반응을 생성하도록 고안된 유전자이식 동물이 또한 인간화된 또는 인간 항체의 생산에 사용될 수 있다. 이러한 기술의 예는 압게닉스 인코포레이티드(Abgenix, Inc., 미국 캘리포니아주 프레몬트 소재)로부터의 제노마우스(Xenomouse, 상표), 메다렉스 인코포레이티드(Medarex, Inc., 미국 뉴저지주 프린스턴 소재)로부터의 HuMAb-마우스(등록상표) 및 TC 마우스(상표)이다.

[0159] 다르게는, 항체는 당업계에서 공지된 임의의 방법을 사용하여 재조합적으로 제조되고 발현될 수 있다. 다른 대안으로, 항체는 파지 디스플레이 기술에 의해 재조합적으로 제조될 수 있다(예를 들어, 미국 특허공보 제5,565,332호; 제5,580,717호; 제5,733,743호; 및 제6,265,150호; 및 문헌[Winter et al., Annu. Rev. Immunol. 12:433-455, 1994] 참조). 다르게는, 파지 디스플레이 기술(문헌[McCafferty et al., Nature 348:552-553, 1990])은 면역화되지 않은 공여체로부터의 면역글로불린 가변(V) 도메인 유전자 레파토리로부터 인간 항체 및 항체 단편을 시험관 내에서 생산하는 데 제조될 수 있다. 이러한 기술에 따라서, 항체 V 도메인 유전자는 필라멘트 박테리오파지(예컨대, M13 또는 fd)의 주요 또는 소수 코트 단백질 유전자 내로 인-프레임 클레임되고, 파지 입자의 표면 상의 작용성 항체 단편으로서 나타난다. 필라멘트 입자가 파지 게놈의 단일-가닥 DNA를 함유하므로, 항체의 작용적 특성을 기준으로 하는 선택은 또한 이러한 특성을 나타내는 항체를 코딩하는 유전자의 선택을 야기한다. 따라서, 파지는 B 세포의 일부 특성을 모방한다. 파지 디스플레이는 다양한 포맷으로 형성될 수 있다(검토를 위해, 예컨대, 문헌[Johnson, Kevin S. and Chiswell, David J., Current Opinion in Structural Biology 3:564-571, 1993] 참조). V-유전자 분절의 여러 가지 공급원은 파지 디스플레이에 사용될 수 있고(문헌[Clackson et al., Nature 352:624-628, 1991]), 면역화된 마우스의 비장으로부터 유도된 V 유전자의 작은 임의 조합 라이브러리로부터 단리된 항-옥사졸론 항체의 다양한 배열을 단리할 수 있다. 면역화되지 않은 인간 공여체로부터의 V 유전자의 레파토리가 구축될 수 있고, 항원(예컨대, 자가-항원)의 다양한 배열에 대한 항체는 문헌[Mark et al., J. Mol. Biol. 222:581-597, 1991] 또는 문헌[Griffith et al., EMBO J. 12:725-734, 1993]에 기술된 기술에 따라서 본질적으로 단리될 수 있다. 천연 면역 반응에서, 항체 유전자는 높은 속도로 돌연변이를 축적한다(체세포 과돌연변이). 도입된 일부 변화는 더 높은 친화도를 부여할 것이고, 고-친화도 표면 면역글로불린을 나타내는 B 세포는 우선적으로 복제되고, 후속 항체 클리닝 중에 분화된다. 이러한 자연적인 과정은 "쇄 셔플링(chain shuffling)"으로 공지된 기술을 사용함으로써 모방될 수 있다(문헌[Marks et al., Bio/Technol. 10:779-783, 1992]). 이러한 방법에서, 파지 디스플레이에 의해 수득된 "1차" 인간 항체의 친화도는 중쇄 및 경쇄 V 영역 유전자를 면역화되지 않은 공여체로부터 수득된 V 도메인 유전자의 천연 발생 변이체의 레파토리로 순차적으로 대체함으로써 개선될 수 있다. 이러한 기술은 pM 내지 nM 범위의 친화도를 갖는 항체 및 항체 단편의 생산을 가능하게 한다. 매우 큰 파지 항체 레파토리("모든 라이브러리의 어머니(the mother-of-all libraries)")의 제조 전략은 문헌[Waterhouse et al., Nucl. Acids Res. 21:2265-2266, 1993]에 기술되었다. 유전자 셔플링은 또한 인간 항체를 설치류 항체로부터 유도하는 데 사용될 수 있고, 이때 인간 항체는 출발 설치류 항체와 유사한 친화도 및 특이성을 갖는다. "에피토프 각인"으로도 지칭되는 이러한 방법에 따라서, 파지 디스플레이 기술에 의해 수득된 설치류 항체의 중쇄 또는 경쇄 V 도메인 유전자는 인간 V 도메인 유전자의 레파토리로 대체되어, 설치류-인간 키메라를 생성한다. 항원에 대한 선택은 작용성 항원 결합 부위를 회복시킬 수 있는 인간 가변 영역의 단리를 야기하고, 즉, 에피토프는 파트너의 선택을 통제한다(각인한다). 이러한 과정이 반복되어 잔류하는 설치류 V 도메인을 대체할 때, 인간 항체가 수득된다(PCT 공개공보 제WO 93/06213호). CDR 이식에 의한 설치류 항체의 전통적인 인간화와 달리, 이러한 기술은 설치류

유래의 골격 또는 CDR 잔기가 없는 완전한 인간 항체를 제공한다.

- [0160] 항체는, 먼저 항체 및 항체 생산 세포를 숙주 동물로부터 분리하고, 유전자 서열을 수득하고, 유전자 서열을 사용하여 항체를 숙주 세포(예컨대, CHO 세포)에서 재조합적으로 발현시킴으로써, 재조합적으로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 방법은 항체 서열을 식물(예컨대, 담배) 또는 유전자이식 우유에서 발현시키는 것이다. 식물 또는 우유에서 항체를 재조합적으로 발현시키는 방법은 개시되어 있다(예를 들어, 문헌[Peeters, et al. Vaccin 19:2756, 2001]; 문헌[Lonberg, N. and D. Huszar Int. Rev. Immunol 13:65, 1995]; 및 문헌[Pollock, et al., J Immunol Methods 231:147, 1999] 참조). 항체의 유도체(예컨대, 인간화된, 단일쇄 등)의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0161] 면역검정 및 유동 세포분석 분류 기술, 예컨대 형광 활성화된 세포 분류(FACS)가 또한 사용되어 FLT3 또는 해당 종양 항원에 특이적인 항체를 분리할 수 있다.
- [0162] 본원에 기술된 항체는 많은 상이한 담체에 결합될 수 있다. 담체는 활성 및/또는 불활성일 수 있다. 주지된 담체의 예는 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리에틸렌, 텍스트란, 나일론, 아밀라제, 유리, 천연 및 변성 셀룰로스, 폴리아크릴아미드, 아가로스 및 마그네타이트를 포함한다. 담체의 성질은 본 발명의 목적을 위해 가용성 또는 불용성일 수 있다. 당업자는 항체를 결합하기 위한 다른 적합한 항체를 알 것이고, 일상적인 실험을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 일부 양태에서, 담체는 심근을 표적으로 하는 모이어티를 포함한다.
- [0163] 단클론 항체를 코딩하는 DNA는 용이하게 분리되고, 통상적인 과정을 사용하여 서열분석된다(예컨대, 단클론 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써). 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 바람직한 공급원으로서 작용한다. 일단 분리되면, DNA는 발현 벡터(예컨대, PCT 공개공보 제WO 87/04462호에 개시된 발현 벡터)내에 위치될 수 있고, 이어서, 숙주 세포, 예컨대 달리 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 대장균 세포, 유인원 COS 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 골수종 세포 내에 형질감염되어 재조합 숙주 세포에서 단클론 항체를 합성시킨다(예컨대, PCT 공개공보 제WO 87/04462호). DNA는 또한, 예를 들어, 상동 유린 서열 대신에 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역에 대한 코딩 서열로 치환함으로써(문헌[Morrison et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 81:6851, 1984], 또는 비-면역글로불린 폴리펩티드에 대한 코딩 서열의 전부 또는 일부를 면역글로불린 코딩 서열에 공유적으로 접합함으로써, 변형될 수 있다. 이러한 방식으로, 본원의 단클론 항체의 결합 특이성을 갖는 "키메라" 또는 "하이브리드" 항체가 제조되었다.
- [0164] 본원에 기술된 FLT3 항체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 확인되거나 특징규명될 수 있고, 이에 의해 FLT3 발현 수준의 감소가 검출되고/거나 측정된다. 일부 양태에서, FLT3 항체는 후보 약품을 FLT3과 함께 항온처리하고, 결합 및/또는 수반하는 FLT3 발현 수준의 감소를 모니터링함으로써 확인된다. 결합 검정은 정제된 FLT3 폴리펩티드, 또는 FLT3 폴리펩티드를 자연적으로 발현시키거나 발현시키도록 형질감염된 세포에 의해 수행될 수 있다. 한 양태에서, 결합 검정은 경쟁적인 결합 검정이고, 이때 FLT3 결합에 대해 공지된 FLT3 항체와 경쟁하는 후보 항체의 능력이 평가된다. 검정은 ELISA 포맷을 비롯한 다양한 포맷으로 수행될 수 있다.
- [0165] 초기 확인에 이어서, 후보 FLT3 항체의 활성은 표적화된 생물학적 활성을 시험하는 것으로 공지된 생체검정에 의해 추가로 확인되고 정련될 수 있다. 다르게는, 생체검정은 후보를 직접 선별하는 데 사용될 수 있다. 항체를 확인하고 특징규명하기 위한 일부 방법은 실시예에 상세히 기술되어 있다.
- [0166] FLT3 항체는 당업계에 주지된 방법을 사용하여 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 하나의 방법은 결합하는 에피토프를 확인하는 것, 또는 "에피토프 매핑"이다. 단백질 상의 에피토프의 위치를 매핑하고 특징규명하기 위한 많은 방법, 예컨대 항체-항원 복합체의 결정 구조의 해명, 경쟁 검정, 유전자 단편 발현 검정, 및 합성 펩티드-기반 검정(예를 들어, 문헌[Harlow and Lane, Using Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1999]의 챕터 11에 기술됨)이 당업계에 공지되어 있다. 추가적인 예에서, 에피토프 매핑이 항체가 결합되는 서열을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 에피토프 매핑은 다양한 공급원, 예를 들어, 펄스스캔 시스템스(Pepscan Systems)(네덜란드 8219 PH 텔리스타트 에텔헤르트베크 15 소재)에서 시판 중이다. 에피토프는 선형 에피토프(즉, 아미노산의 단일 가지에 함유됨), 또는 단일 가지에 필수적으로 함유되지 않을 수 있는 아미노산의 3-차원 상호작용에 의해 형성된 형태 에피토프일 수 있다. 가변 길이의 펩티드(예컨대, 4 내지 6개 이상의 아미노산 길이)는 분리되거나 합성되거나(예컨대, 재조합적으로) FLT3 또는 다른 종양 항원 항체에 의한 결합 검정에 사용될 수 있다. 다른 예에서, FLT3 항체가 결합하는 에피토프는 FLT3 서열로부터 유도된 펩티드를 중첩시키고, FLT3 항체에 의한 결합을 측정함으로써, 시스템적 선별에서 결정될 수 있다. 유전자 단편 발현 검정에 따라서, FLT3을 코딩하는 개방 관독 프레임은 임의적으로 또는

특이적인 유전적 구축에 의해 단편화되고, 시험되는 항체와 FLT3의 발현된 단편의 반응성이 측정된다. 유전자 단편은, 예를 들어, 방사성 아미노산의 존재 하에 PCR에 의해 생산되고, 이어서 전사되고, 단백질 시험관 내로 번역된다. 이어서, 방사선으로 표지된 FLT3에 대한 항체의 결합은 면역침전 및 겔 전기영동에 의해 측정된다. 특정 에피토프는 또한 파지 입자의 표면 상에 표시된 임의의 펩티드 서열의 큰 라이브러리(파지 라이브러리)를 사용함으로써 확인될 수 있다. 다르게는, 중첩하는 펩티드 단편의 정의된 라이브러리는 단순한 결합 검정에서 시험 항체에 대한 결합에 대해 시험될 수 있다. 추가적인 예에서, 항원 결합 도메인의 돌연변이유발, 도메인 스와핑(swapping) 실험 및 알라닌 스캐닝 돌연변이유발은 에피토프 결합에 대해 요구되고/거나 충분하고/거나 필요한 잔기를 확인하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, 도메인 스와핑 실험은 FLT3 단백질의 다양한 단편이 다른 종(예컨대, 마우스)으로부터의 FLT3으로부터의 서열, 또는 밀접하게 관련되지만 항원과 관련해 별개의 단백질로 대체(스와핑)된 돌연변이 FLT3를 사용하여 수행될 수 있다. 돌연변이 FLT3에 대한 항체의 결합을 평가하기 위하여, 항체 결합에 대한 특정 FLT3 단편의 중요성이 평가될 수 없다. FLT3 특이적 항체(즉, FLT3wt(야생형) 또는 임의의 다른 단백질을 결합하지 않는 항체)의 경우, 에피토프는 FLT3wt에 대한 FLT3의 서열 정렬로부터 추론될 수 있다.

[0167] FLT3 항체를 특징구명하는 데 사용될 수 있는 또 다른 방법은 동일한 항원에 결합하는 것으로 공지된 다른 항체, 즉 FLT3 상의 다양한 단편에 의한 경쟁 검정을 사용하여 FLT3 항체가 다른 항체와 동일한 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하는 것이다. 경쟁 검정은 당업자에게 주지되어 있다.

[0168] 발현 벡터는 FLT3 항체의 직접 발현에 사용될 수 있다. 당업자는 생체내 외인성 단백질의 발현을 수득하기 위한 발현 벡터의 투여에 익숙하다(예컨대, 미국 특허공보 제6,436,908호; 제6,413,942호; 및 제 6,376,471호 참조). 발현 벡터의 투여는 국소 또는 전신 투여, 예컨대, 주사, 경구 투여, 입자 건 또는 카테터 삽입 투여, 및 국부 투여를 포함한다. 다른 양태에서, 발현 벡터는 교감신경간 또는 신경절에 직접, 또는 관상 동맥, 심방, 심실 또는 심막 내로 투여된다.

[0169] 발현 벡터 또는 서브게놈 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 치료 조성물의 표적화된 전달이 또한 사용될 수 있다. 수용체-매개된 DNA 전달 기술은, 예를 들어, 문헌[Findeis et al., Trends Biotechnol., 1993, 11:202]; 문헌[Chiou et al., Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer, J.A. Wolff, ed., 1994]; 문헌[Wu et al., J. Biol. Chem., 263:621, 1988]; 문헌[Wu et al., J. Biol. Chem., 269:542, 1994]; 문헌[Zenke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:3655, 1990]; 및 문헌[Wu et al., J. Biol. Chem., 266:338, 1991]에 기술되어 있다. 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 치료 조성물은 유전자 치료 프로토콜에서 국소 투여를 위해 약 100 ng 내지 약 200 mg의 DNA로 투여된다. 약 500 ng 내지 약 50 mg, 약 1 mg 내지 약 2 mg, 약 5 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 100 mg의 DNA의 농도 범위가 또한 유전자 치료 프로토콜 중에 사용될 수 있다. 치료 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩티드는 유전자 전달 비히클을 사용하여 전달될 수 있다. 유전자 전달 비히클은 바이러스 또는 비-바이러스 유래일 수 있다(일반적으로, 문헌[Jolly, Cancer Gene Therapy, 1:51, 1994]; 문헌[Kimura, Human Gene Therapy, 5:845, 1994]; 문헌[Connelly, Human Gene Therapy, 1995, 1:185]; 및 문헌[Kaplitt, Nature Genetics, 6:148, 1994] 참조). 이러한 코딩 서열의 발현은 내인성 포유동물 또는 이중 프로모터를 사용하여 유도될 수 있다. 코딩 서열의 발현은 구성적이거나 조절될 수 있다.

[0170] 목적 폴리뉴클레오타이드의 전달 및 목적 세포에서의 발현을 위한 바이러스-기반 벡터는 당업계에 주지되어 있다. 예시적인 바이러스-기반 비히클은, 비제한적으로, 재조합 레트로바이러스(예컨대, PCT 공개공보 제WO 90/07936호; 국제 공개공보 제WO 94/03622호; 제WO 93/25698호; 제WO 93/25234호; 제WO 93/11230호; 제WO 93/10218호; 제WO 91/02805호; 미국 특허공보 제5,219,740호 및 제4,777,127호; 영국 특허공보 제2,200,651호; 및 유럽 특허공보 제0 345 242호 참조), 알파바이러스-기반 벡터(예컨대, 신드비스(Sindbis) 바이러스 벡터, 쉘리키(Semliki) 숲 바이러스(ATCC VR-67; ATCC VR-1247), 로스 리버(Ross River) 바이러스(ATCC VR-373; ATCC VR-1246) 및 베네주엘라 말 뇌염 바이러스(ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532)), 및 아데노-연관된 바이러스(AAV) 벡터(예컨대, PCT 공개공보 제WO 94/12649호; 국제 공개공보 제WO 93/03769호; 국제 공개공보 제WO 93/19191호; 국제 공개공보 제WO 94/28938호; 국제 공개공보 제WO 95/11984호 및 국제 공개공보 제WO 95/00655호 참조). 문헌[Curiel, Hum. Gene Ther., 1992, 3:147]에 기술된 살해된 아데노바이러스에 연결된 DNA의 투여가 또한 사용될 수 있다.

[0171] 비-바이러스성 전달 비히클 및 방법, 예컨대, 비제한적으로, 단독의 살해된 아데노바이러스에 연결되거나 연결되지 않은 다가양이온성 축합 DNA(예컨대, 문헌[Curiel, Hum. Gene Ther., 3:147, 1992] 참조); 리간드-연결된 DNA(예컨대, 문헌[Wu, J. Biol. Chem., 264:16985, 1989] 참조); 진핵 세포 전달 비히클 세포(예컨대, 미국 특허공보 제5,814,482호; PCT 공개공보 제WO 95/07994호; 제WO 96/17072호; 제WO 95/30763호; 및 국제 공개공보

제WO 97/42338호 참조), 및 핵 전하 중화 또는 세포 막과의 융합이 사용될 수 있다. 네이키드 DNA가 또한 사용될 수 있다. 예시적인 네이키드 DNA 도입 방법은 PCT 공개공보 제WO 90/11092호 및 미국 특허공보 제5,580,859호에 기술되어 있다. 유전자 전달 비히클로서 작용할 수 있는 리포솜은 미국 특허공보 제5,422,120호; PCT 공개공보 제WO 95/13796호; 제WO 94/23697호; 제WO 91/14445호; 및 제EP 0524968호에 기술되어 있다. 추가적인 접근법은 문헌[Philip, Mol. Cell Biol., 14:2411, 1994] 및 문헌[Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci., 91:1581, 1994]에 기술되어 있다.

[0172] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 특징을 갖는 본원에 기술된 항체 또는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 항체를 포함하는 조성물, 예컨대 약학 조성물을 포괄한다. 본원에 사용된 바와 같이, 조성물은 FLT3에 결합하는 하나 이상의 항체, 및/또는 하나 이상의 이러한 항체를 코딩하는 서열을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 이러한 조성물은 당업계에 주지된 적합한 부형제, 예컨대 약학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 완충액을 추가로 포함할 수 있다.

[0173] 본 발명은 또한 임의의 이러한 항체의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 항체는 당업계에 공지된 과정에 의해 제조될 수 있다. 폴리펩티드는 항체의 단백질분해 또는 다른 분해, 전술한 재조합 방법(즉, 단일 또는 융합 폴리펩티드) 또는 화학적 합성에 의해 생산될 수 있다. 항체의 폴리펩티드, 특히 약 50개 이하의 아미노산의 더 짧은 폴리펩티드는 화학적 합성에 의해 적절하게 제조된다. 화학적 합성 방법은 당업계에 공지되어 있고 상업적으로 이용가능하다. 예를 들어, 항체는 고체 상 방법을 사용하는 자동화된 폴리펩티드 합성기에 의해 생산될 수 있다(또한, 미국 특허공보 제5,807,715호; 제4,816,567호; 및 제6,331,415호 참조).

[0174] 다른 대안으로, 항체는 당업계에 주지된 과정을 사용하여 재조합적으로 제조될 수 있다. 한 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 항체 P4F6, P4C7, P3A', P5A3, P9B5, P9F1, P1B4, P1B11, P7H3, P3E10, P1A5, P5F7, P4H11, P15F7, P12B6, P8B6, P14G2, P7F9, P08B06EE, P04A04, P01A05, P08B03, P5F7, P5F7g, P10A02g, P10A04g, P10A05g, P10A07g, P10B03g, P10B06g, P5F7g2, P5F7g3 또는 P5F7g4의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 서열을 포함한다. 해당 항체를 코딩하는 서열은 숙주 세포의 벡터 내에 유지될 수 있고, 이어서 숙주 세포는 미래 사용을 위해 확장되고 동결될 수 있다. 벡터(예컨대, 발현 벡터) 및 숙주 세포는 본원에서 추가로 기술된다.

[0175] 2개의 공유적으로 접합된 항체를 포함하는 헤테로접합체 항체가 본 발명의 범주에 속한다. 이러한 항체는 표적 면역 시스템 세포를 원치 않는 세포에 대해 표적화시키기 위하여(미국 특허공보 제4,676,980호), 및 HIV 감염의 치료를 위하여(PCT 공개공보 제WO 91/00360호 및 제WO 92/200373호; 제EP 03089호) 사용되었다. 헤테로접합체 항체는 임의의 적절한 가교-결합 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 적합한 가교결합제 및 기술은 당업계에 주지되어 있고, 미국 특허공보 제4,676,980호에 기술되어 있다.

[0176] 키메라 또는 하이브리드 항체는 또한 합성 단백질 화학의 공지된 방법, 예컨대 가교결합제를 포함하는 방법을 사용하여 시험관내 제조될 수 있다. 예를 들어, 면역독소는 다이설파이드 교환 반응 또는 티오에터 결합의 형성을 사용하여 구축될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 시약의 예는 이미노티올레이트 및 메틸-4-머캅토부티르 이미데이트를 포함한다.

[0177] 재조합 인간화된 항체에서, Fc γ 부분은 Fc γ 수용체 및 보체 및 면역 시스템과의 상호작용을 회피하도록 변형될 수 있다. 이러한 항체의 제조 기술은 국제 공개공보 제WO 99/58572호에 기술되어 있다. 예를 들어, 불변 영역은 항체가 인간에서의 임상 시험 및 치료에 사용되는 경우, 면역 반응을 회피하도록 인간 불변 영역과 더욱 유사하게 엔지니어링될 수 있다(예를 들어, 미국 특허공보 제5,997,867호 및 제5,866,692호 참조).

[0178] 본 발명은 특성에 유의하게 영향을 미치지 않는 기능적으로 동등한 항체, 및 활성도 및/또는 친화도가 향상되거나 감소된 변이체를 비롯한, 본 발명의 항체 및 폴리펩티드에 대한 변형, 예컨대 표 5에 제시된 변이체를 포괄한다. 예를 들어, 아미노산 서열은 FLT3에 대해 목적하는 결합 친화도를 갖는 항체를 획득하도록 돌연변이될 수 있다. 폴리펩티드의 변형은 당해 분야에서 일상적인 실시이며, 본원에 상세히 기재될 필요가 없다. 변형된 폴리펩티드의 예는 아미노산 잔기의 보존적 치환, 기능적 활성을 유의하게 유해하게 변화시키지 않거나 리간드에 대한 폴리펩티드의 친화도를 성숙(향상)시키는 아미노산의 하나 이상의 결실 또는 부가를 갖는 폴리펩티드, 또는 화학적 유사체의 사용을 포함한다.

[0179] 아미노산 서열 삽입은 1개의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체 또는 에피토프 태그에 융합된 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입

변이체는 혈액 순환 중 항체의 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩티드의 항체 N- 또는 C-말단에 대한 융합을 포함한다.

[0180] 치환 변이체는, 항체 분자 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 제거되고, 그 위치에 상이한 잔기가 삽입된다. 치환 돌연변이유발을 위한 최대 관심 부위는 초가변 영역을 포함하지만, FR 변경이 또한 고려된다. 보존적 치환이 표 5에 "보존적 치환"의 표제 하에 제시된다. 이러한 치환이 생물학적 활성도를 변화시키는 경우, 표 5에 서의 또는 아미노산 부류를 참고하여 하기에 추가로 기재된 바와 같은 "예시적인 치환"으로 명명된 보다 실질적인 변화가 도입될 수 있고, 그 생성물이 선별될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 항체의 치환 변이체는 기준 모 항체와 비교하여 VH 또는 VL 영역에서 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 보존적 치환을 갖는다. 일부 양태에서, 치환은 VH 또는 VL 영역의 CDR 내에 존재하지 않는다.

[0181] [표 5]

아미노산 치환

원래 잔사 (천연 아미노산)	발생	보존적 치환	예시적인 치환
Ala (A)		Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)		Lys	Lys; Gln; Asn
Asn (N)		Gln	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)		Glu	Glu; Asn
Cys (C)		Ser	Ser; Ala
Gln (Q)		Asn	Asn; Glu
Glu (E)		Asp	Asp; Gln
Gly (G)		Ala	Ala
His (H)		Arg	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)		Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신
Leu (L)		Ile	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)		Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)		Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)		Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)		Ala	Ala
Ser (S)		Thr	Thr
Thr (T)		Ser	Ser
Trp (W)		Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)		Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)		Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신

[0182]

[0183] 항체의 생물학적 특성에서 실질적인 변형은 (a) 예를 들어, 시트 또는 나선형태로서 치환 영역 내의 폴리펩티드 골격의 구조, (b) 표적 부위에서 분자의 전하 또는 소수성, 또는 측쇄 벌크의 유지에 대한 이의 효과에서 상당히 상이하지 않은 치환에 의해 달성된다. 천연 발생 아미노산 잔기는 공통적인 측쇄 특성을 기준으로 하기 군으로 분류된다:

[0184] (1) 비-극성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0185] (2) 전하 없는 극성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0186] (3) 산성(음으로 하전됨): Asp, Glu;

[0187] (4) 염기성(양으로 하전됨): Lys, Arg;

- [0188] (5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및
- [0189] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe, His.
- [0190] 비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 다른 부류로 교환함으로써 수행된다.
- [0191] 항체의 적절한 형태를 유지하는 데 관여하는 임의의 시스테인 잔기는 일반적으로 세린으로 치환되어 분자의 산성 안정성을 개선하고, 이상 가교결합을 방지한다. 역으로, 시스테인 결합은, 특히 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편일 때, 항체에 첨가되어 안정성을 개선할 수 있다.
- [0192] 아미노산 변형은 하나 이상의 아미노산의 변화 또는 변경으로부터 가변 영역과 같은 영역의 완전한 재고안까지의 범위일 수 있다. 가변 영역에서의 변화는 결합 친화도 및/또는 특이성을 변경시킬 수 있다. 일부 양태에서, 1 내지 5개 이하의 보존적 아미노산 치환이 CDR 도메인 내에서 수행된다. 다른 양태에서, 1 내지 3개 이하의 보존적 아미노산 치환이 CDR 도메인 내에서 수행된다. 또 다른 양태에서, CDR 도메인은 CDR H3 및/또는 CDR L3이다.
- [0193] 변형은 또한 글리코실화된 및 비-글리코실화된 폴리펩티드, 및 다른 번역 후 변형, 예를 들어, 상이한 당에 의한 글리코실화, 아세틸화 또는 인산화를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 항체는 이의 불변 영역 내의 보존된 위치에서 글리코실화된다(문헌[Jefferis and Lund, Chem. Immunol. 65:111-128, 1997]; 문헌[Wright and Morrison, TibTECH 15:26-32, 1997]). 번역글로불린의 올리고사카라이드 측쇄는 단백질 작용(문헌[Boyd et al., Mol. Immunol. 32:1311-1318, 1996]; 문헌[Wittwe and Howard, Biochem. 29:4175-4180, 1990]) 및 당단백질의 부분 사이의 분자내 상호작용(당단백질의 형태 및 제시된 3-차원 표면에 영향을 줄 수 있음)(문헌[Jefferis and Lund, supra; Wyss and Wagner, Current Opin. Biotech. 7:409-416, 1996])에 영향을 줄 수 있다. 올리고사카라이드는 또한 특이적인 인식 구조를 기준으로 소정 당단백질을 특정 분자에 표적화시키는 역할을 할 수 있다. 항체의 글리코실화는 또한 항체-의존적 세포성 세포독성(ADCC)에 영향을 주는 것으로 보고되었다. 특히, $\beta(1,4)$ -N-아세틸글루코사아민일트랜스퍼라제 III(GnTIII)의 테트라사아클린-조절된 발현, 이등분 GlcNAc의 글리코실트랜스퍼라제 촉매적 형성을 갖는 CHO 세포는 개선된 ADCC 활성을 갖는 것으로 보고되었다(문헌[Umata et al., Mature Biotech. 17:176-180, 1999]).
- [0194] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된다. "N-연결된"은 아스파라긴 잔기의 측쇄로의 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트라이펩티드 서열 아스파라긴-X-세린, 아스파라긴-X-트레오닌 및 아스파라긴-X-시스테인(이때, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄로의 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩티드에서 이러한 트라이펩티드 서열의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 생성한다. O-연결된 글리코실화는 당 N-아세틸갈락토스아민, 갈락토스 및 자일로스 중 하나의 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록실리신이 또한 사용될 수 있지만, 세린 또는 트레오닌에 대한 부착을 지칭한다.
- [0195] 항체로의 글리코실화 부위의 첨가는 (N-연결된 글리코실화 부위에 대해) 하나 이상의 전술된 트라이펩티드 서열을 함유하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 적절히 달성된다. 변경은 또한 (O-연결된 글리코실화 부위에 대해) 원래 항체의 서열에 대한 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 첨가 또는 이에 의한 첨가에 의해 수행될 수 있다.
- [0196] 항체의 글리코실화 패턴은 또한 근원 뉴클레오티드 서열의 변경 없이 변경될 수 없다. 글리코실화는 대개 항체를 발현하는 데 사용된 숙주 세포에 의존한다. 잠재적인 치료제로서, 재조합 당단백질, 예컨대 항체의 발현에 사용된 세포 유형은 드물게는 자연 세포이고, 항체의 글리코실화 패턴에서의 변형이 예측될 수 있다(예컨대, 문헌[Hse et al., J. Biol. Chem. 272:9062-9070, 1997] 참조).
- [0197] 숙주 세포의 선택 이외에, 항체의 재조합 생산 중에 글리코실화에 영향을 주는 인자는 성장 방식, 매질 제형, 배양물 밀도, 산화, pH, 정제 방식 등을 포함한다. 다양한 방법, 예컨대 올리고사카라이드 생산에 관여하는 특정 효소의 도입 또는 과발현이 특정 숙주 기관에 달성된 글리코실화 패턴을 변경하도록 제안되었다(미국 특허공보 제5,047,335호; 제5,510,261호 및 제5,278,299호). 글리코실화, 또는 특정 유형의 글리코실화는 당단백질로부터, 예를 들어, 엔도글리코시다제 H(Endo H), N-글리코시다제 F, 엔도글리코시다제 F1, 엔도글리코시다제 F2, 엔도글리코시다제 F3를 사용하여 효소적으로 제거될 수 있다. 또한, 재조합 숙주 세포는 특정 유형의 폴리사카라이드를 가공하는 데 결합이 있도록 유전적으로 엔지니어링될 수 있다. 이러한 기술 및 유사한 기술은 당업자에게 주지되어 있다.

- [0198] 변형의 다른 방법은 당업계에서 공지된 커플링 기술, 예컨대, 비제한적으로, 효소적 수단, 산화성 치환 및 킬레이트화의 사용을 포함한다. 변형은, 예를 들어, 면역검정을 위한 표지의 부착에 사용될 수 있다. 변형된 폴리펩티드는 당업계에서 공지된 확립된 과정을 사용하여 제조되고, 당업계에서 공지된 표준 검정을 사용하여 선별될 수 있고, 이들 중 일부는 하기 및 실시예에 기술된다.
- [0199] 다른 항체 변형은 PCT 공개공보 제WO 99/58572호에 기술된 바와 같이 변형된 항체를 포함한다. 이러한 항체는, 표적 분자에 지향된 결합 도메인 이외에, 인간 면역글로불린 중쇄의 모든 또는 일부 불변 영역에 실질적으로 상동성인 아미노산 서열을 갖는 효과기 도메인을 포함한다. 이러한 항체는 상당한 보체 의존적 용해 또는 표적의 세포-매개된 파괴를 유발함이 없이 표적 분자를 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 효과기 도메인은 Fc γ Rn 및/또는 Fc γ RIIb에 특이적으로 결합할 수 있다. 이들은 전형적으로 2개 이상의 인간 면역글로불린 중쇄 C μ 2 도메인으로부터 유도된 키메라 도메인에 기초한다. 이러한 방식으로 변형된 항체는 통상적인 항체 치료법에 대한 염증 및 다른 부작용을 회피하기 위한 만성 항체 치료법에 특히 적합하다.
- [0200] 본 발명인 친화도 성숙된 양태를 포함한다. 예를 들어, 친화도 성숙된 항체는 당업계에서 공지된 과정에 의해 생산될 수 있다(문헌[Marks et al., Bio/Technology, 10:779-783, 1992]; 문헌[Barbas et al., Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813, 1994]; 문헌[Schier et al., Gene, 169:147-155, 1995]; 문헌[Yelton et al., J. Immunol., 155:1994-2004, 1995]; 문헌[Jackson et al., J. Immunol., 154(7):3310-9, 1995]; 문헌[Hawkins et al., J. Mol. Biol., 226:889-896, 1992]; 및 PCT 공개공보 제WO 2004/058184호).
- [0201] 하기 방법은 항체의 친화도를 조정하고 CDR을 특징규명하기 위해 사용될 수 있다. 항체의 CDR을 특징규명하고/거나, 폴리펩티드, 예컨대 항체의 결합 친화도를 변경(예컨대, 개선)하는 하나의 방식은 "라이브러리 스캐닝 돌연변이유발"로 지칭된다. 일반적으로, 라이브러리 스캐닝 돌연변이유발"은 다음과 같이 작동한다. CDR에서 하나 이상의 아미노산 위치는 당업계에서 인식된 방법을 사용하여 2개 이상(예컨대, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 아미노산으로 대체된다. 이것은 2개 이상의 구성원(2개 이상의 아미노산이 각각의 위치에서 치환되는 경우)의 복합성을 각각 갖는 클론의 작은 라이브러리(일부 양태에서, 분석되는 각각의 아미노산 위치에 대해 1개)를 생성한다. 일반적으로, 라이브러리는 또한 천연(비치환된) 아미노산을 포함하는 클론을 포함한다. 각각의 라이브러리로부터 소수의 클론, 예컨대, 약 20 내지 80개의 클론(라이브러리의 복합성에 의존함)이 표적 폴리펩티드(또는 다른 결합 표적)에 대한 결합 친화도를 위해 선별되고, 증가되거나 동일하거나 감소되거나 결합이 없는 후보가 확인된다. 결합 친화도를 결정하는 방법은 당업계에서 주지된다. 결합 친화도는 바이아코어(상표) 표면 플라즈몬 공명 분석(약 2-배 이상의 결합 친화도에서의 차이를 검출함)을 사용하여 측정될 수 있다. 바이아코어(상표)는, 출발 항체가 이미 비교적 높은 친화도, 예를 들어 약 10 nM 이하의 K_D를 갖고 결합할 때, 특히 유용하다. 바이아코어(상표) 표면 플라즈몬 공명을 사용하는 선별은 본원의 실시예에 기술된다.
- [0202] 결합 친화도는 킨엑사 바이오센서(Kinexa Biocensor), 섬광 근접 검정, ELISA, 오리젠(ORIGEN) 면역검정(이겐(IGEN)), 형광 급랭, 형광 전달 및/또는 효모 디스플레이를 사용하여 측정될 수 있다. 결합 친화도는 또한 적합한 생체검정을 사용하여 선별될 수 있다.
- [0203] 일부 양태에서, CDR의 각각의 아미노산 위치는 당업계에서 인식된 돌연변이유발 방법(이들 중 일부는 본원에 기술됨)을 사용하여 모든 20개의 천연 아미노산으로 대체된다(일부 양태에서, 한 번에 하나). 이것은 각각 20개 구성원의 복합성(모든 20개 아미노산이 각각의 위치에서 치환됨)을 갖는 클론(일부 양태에서, 분석되는 각각의 아미노산 위치에 대해 하나)의 작은 라이브러리를 생성한다.
- [0204] 일부 양태에서, 선별되는 라이브러리는 2개 이상의 위치에서 치환을 포함하고, 이것은 동일한 CDR 또는 2개 이상의 CDR에 존재할 수 있다. 따라서, 라이브러리는 하나의 CDR에서 2개 이상의 위치에 치환을 포함할 수 있다. 라이브러리는 2개 이상의 CDR의 2개 이상의 위치에서 치환을 포함할 수 있다. 라이브러리는 3, 4, 5 또는 그 이상의 위치에서 치환을 포함할 수 있고, 상기 위치는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR에서 발견된다. 치환은 적은 중복 코돈을 사용하여 제조될 수 있다(예컨대, 문헌[Balint et al., Gene 137(1):109-18, 1993]의 표 2).
- [0205] CDR은 CDRH3 및/또는 CDRL3일 수 있다. CDR은 하나 이상의 CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 및/또는 CDRH3일 수 있다. CDR은 카바트 CDR, 코티아 CDR 또는 연장된 CDR일 수 있다.
- [0206] 개선된 결합을 갖는 후보는 서열분석될 수 있고, 이에 의해 개선된 친화도("개선된" 치환으로도 지칭됨)를 야기하는 CDR 치환 돌연변이를 확인한다. 결합하는 후보가 또한 서열분석될 수 있고, 이에 의해 결합을 보유하는

CDR 치환을 확인한다.

- [0207] 여러 회의 선별이 수행될 수 있다. 예를 들어, 개선된 결합을 갖는 후보(하나 이상의 CDR의 하나 이상의 위치에서 아미노산 치환을 포함함)는 또한 각각의 개선된 CDR 위치(즉, 치환 돌연변이가 개선된 결합을 나타내는 CDR의 아미노산 위치)에서 적어도 원래 아미노산 및 치환된 아미노산을 함유하는 제2 라이브러리의 고안에 유용하다. 이러한 라이브러리의 제조 및 선별 또는 선택은 하기에 더욱 논의된다.
- [0208] "라이브러리 스캐닝 돌연변이유발"은 또한, 개선된 결합, 동일한 결합, 감소된 결합을 갖거나 결합이 없는 클론의 빈도가 또한 항체-항원 복합체의 안정성에 관한 각각의 아미노산 위치의 중요성에 관한 정보를 제공하는 CDR을 특징규명하기 위한 수단을 제공한다. 예를 들어, 모든 20개의 아미노산으로 변화될 때 결합을 보유하는 경우, 이러한 위치는 항원 결합을 필요로 하지 않는 위치로서 확인된다. 역으로, CDR의 위치가 단지 작은 백분율의 치환에서 결합을 보유하는 경우, 이러한 위치는 CDR 작용에 중요한 위치로서 확인된다. 따라서, "라이브러리 스캐닝 돌연변이유발" 방법은 많은 상이한 아미노산(예컨대, 모든 20개의 아미노산)으로 변화될 수 있는 CDR에서의 위치, 및 변화될 수 없거나 소수의 아미노산으로 변화될 수 있는 CDR에서의 위치에 관한 정보를 생성한다.
- [0209] 개선된 친화도를 갖는 후보는 제2 라이브러리에서 조합될 수 있고, 이것은 개선된 아미노산, 이러한 위치에서의 원래 아미노산을 포함하고, 목적하거나 목적 선별 또는 선택 방법을 사용하여 허용된 라이브러리의 복잡성에 의존하는 이러한 위치에서의 추가적인 치환을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 필요에 따라, 인접한 아미노산 위치는 적어도 2개 이상의 아미노산으로 무작위화될 수 있다. 인접한 아미노산의 무작위화는 돌연변이 CDR에서 추가적인 형태 가요성을 허용할 수 있고, 이것은 또한 다수의 개선 돌연변이의 도입을 허용하거나 촉진할 수 있다. 라이브러리는 또한 제1회의 선별에서 개선된 친화도를 나타내지 않은 위치에서의 치환을 포함할 수 있다.
- [0210] 제2 라이브러리는 바이아코어(상표) 표면 플라즈몬 공명 분석을 사용하는 선별, 및 선택을 위해 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 파지 디스플레이, 효모 디스플레이 및 리보솜 디스플레이를 사용하는 선택을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여, 개선된 및/또는 변경된 결합 친화도를 갖는 라이브러리 구성원을 위해 선별되거나 선택된다.
- [0211] 본 발명은 또한 본 발명의 항체로부터의 하나 이상의 단편 또는 영역을 포함하는 융합 단백질을 포괄한다. 한 양태에서, 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230 또는 232에 제시된 가변 경쇄 영역의 10개 이상의 인접 아미노산, 및/또는 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231 또는 233에 제시된 가변 중쇄 영역의 10개 이상의 아미노산을 포함하는 융합 폴리펩티드가 제공된다. 다른 양태에서, 가변 경쇄 영역의 약 10개 이상, 약 15개 이상, 약 20개 이상, 약 25개 이상 또는 약 30개 이상의 인접 아미노산, 및/또는 가변 경쇄 영역의 약 10개 이상, 약 15개 이상, 약 20개 이상, 약 25개 이상 또는 약 30개 이상의 인접 아미노산을 포함하는 융합 폴리펩티드가 제공된다. 다른 양태에서, 융합 폴리펩티드는 하나 이상의 CDR을 포함한다. 또 다른 양태에서, 융합 폴리펩티드는 CDR H3(VH CDR3) 및/또는 CDR L3(VL CDR3)을 포함한다. 본 발명의 목적을 위하여, 융합 단백질은 천연 분자에 부착되지 않는 하나 이상의 항체 및 다른 아미노산 서열, 예를 들어, 다른 영역으로부터의 이중 서열 또는 상동 서열을 함유한다. 예시적인 이중 서열은, 비제한적으로 "태그", 예컨대 FLAG 태그 또는 6His 태그를 포함한다. 태그는 당업계에 주지되어 있다.
- [0212] 융합 폴리펩티드는, 예를 들어, 합성적으로 또는 재조합적으로 당업계에 공지된 방법에 의해 생성될 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 융합 단백질은 본원에 기술된 재조합 방법을 사용하여 이들을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 발현하는 것을 재조합으로써 제조되고, 이들은 또한 당업계에 공지된 다른 수단, 예를 들어, 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다.
- [0213] 본 발명은 또한 고체 지지체(예컨대, 바이오틴 또는 아비딘)에 대한 커플링을 용이하게 하는 약품에 접합(연결)된 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 간략하게, 이러한 방법이 본원에 기술된 임의의 FLT3 항체 양태에 적용된다는 이해 하에 일반적으로 항체에 대해 언급될 것이다. 접합은 일반적으로 본원에 기술된 성분을 연결함을 지칭한다. 연결(일반적으로 적어도 투여를 위해 인접한 결합에서 성분을 고정함)은 임의의 수의 방식으로 달성될 수 있다. 예를 들어, 약제와 항체 사이의 직접적인 반응은, 각각 다른 치환기와 반응할 수 있는 치환기를 가질 때, 가능하다. 예를 들어, 하나의 치환기 상의 친핵성 기, 예컨대 아미노 또는 설프하이드릴 기는 카보닐-함유 기, 예컨대 무수 또는 산 할라이드, 또는 다른 치환기 상에 우수한 이탈기(예컨대, 할라이드)를 함유

하는 알킬 기와 반응할 수 있다.

- [0214] 본 발명은 또한 본 발명의 항체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드, 및 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 및 숙주 세포를 제공한다.
- [0215] 따라서, 본 발명은 다음 중 어느 하나를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드(또는 조성물, 예컨대 약학 조성물)를 제공한다: P4F6, P4C7, P3A, P5A3, P9B5, P9F1, P1B4, P1B11, P7H3, P3E10, P1A5, P5F7, P4H11, P15F7, P12B6, P8B6, P14G2, P7F9, P08B06EE, P04A04, P01A05, P08B03, P5F7, P5F7g, P10A02g, P10A04g, P10A05g, P10A07g, P10B03g, P10B06g, P5F7g2, P5F7g3, P5F7g4 또는 FLT3을 결합하는 능력을 갖는 임의의 단편 또는 이의 부분.
- [0216] 다른 양상에서, 본 발명은 임의의 항체(예컨대, 항체 단편)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 본원에 기술된 폴리펩티드, 예컨대 손상된 효과기 작용을 갖는 항체 및 폴리펩티드를 제공한다. 폴리뉴클레오티드는 당업계에 공지된 과정에 의해 제조되고 발현될 수 있다.
- [0217] 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물(예컨대, 약학 조성물)을 제공한다. 일부 양태에서, 조성물은 임의의 본원에 기술된 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다.
- [0218] 발현 벡터, 및 폴리뉴클레오티드 조성물의 투여가 추가로 본원에 기술된다.
- [0219] 또 다른 양상에서, 본 발명은 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드 중 임의의 것을 제조하는 방법이 제공된다.
- [0220] 임의의 이러한 서열에 상보적인 폴리뉴클레오티드가 또한 본 발명에 포괄된다. 폴리뉴클레오티드는 단일-가닥(암호 또는 안티센스) 또는 이중-가닥일 수 있고, DNA(게놈, cDNA 또는 합성) 또는 RNA 분자일 수 있다. RNA 분자는 인트론을 함유하고, DNA 분자에 1-대-1 방식으로 상응하는 HnRNA 분자, 및 인트론을 함유하지 않는 mRNA 분자를 포함한다. 추가의 암호 또는 비-암호 서열이 본 발명의 폴리뉴클레오티드 내에 존재할 수 있지만, 그러한 필요는 없고, 폴리뉴클레오티드는 다른 분자 및/또는 지지체 물질에 연결될 수 있지만 그러한 필요는 없다.
- [0221] 폴리뉴클레오티드는 천연 서열(즉, 항체 또는 이의 부분을 코딩하는 내인성 서열)을 포함할 수 있거나, 이러한 서열의 변이체를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 변이체는 코딩된 폴리펩티드의 면역반응성이 천연 면역반응성 분자에 비해서, 감소되지 않도록 하나 이상의 치환, 부가, 결실 및/또는 삽입을 함유한다. 코딩된 폴리펩티드의 면역반응성에 대한 효과는 일반적으로 본원에 기술된 바와 같이 평가될 수 있다. 변이체는 바람직하게는 천연 항체 또는 이의 부분을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 약 70% 이상의 동일성, 더욱 바람직하게는 약 80% 이상의 동일성, 더욱 더 바람직하게는 약 90% 이상의 동일성, 가장 바람직하게는 약 95% 이상의 동일성을 나타낸다.
- [0222] 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열은, 2개의 서열 내의 뉴클레오티드 또는 아미노산의 서열이 하기에 기재된 바와 같이 최대한 상응하게 정렬되었을 때 동일한 경우에 "동일"하다고 언급된다. 전형적으로, 2개의 서열 사이의 비교는 비교 윈도우에 걸쳐 서열을 비교하고, 서열 유사성의 국지적 영역을 확인 및 비교함으로써 수행된다. 본원에서 사용된 "비교 윈도우"는 약 20개 이상의 인접 위치, 통상적으로는 30개 내지 약 75개, 또는 40개 내지 약 50개의 인접 위치의 분절을 지칭하고, 이때 서열은 2개의 서열을 최적으로 정렬한 후 인접 위치의 동일한 수의 참조 서열과 비교될 수 있다.
- [0223] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 디폴트 변수를 사용하여, 생물정보학 소프트웨어(디엔에이스타 인코포레이티드(DNASTAR, Inc.), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)의 레이저진(Lasergene) 스위트 내의 메갈라인(Megalign) 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 프로그램은 문헌[Dayhoff, M.O., 1978, A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358]; 문헌[Hein J., 1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenesis pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA]; 문헌[Higgins, D.G. and Sharp, P.M., 1989, CABIOS 5:151-153]; 문헌[Myers, E.W. and Muller W., 1988, CABIOS 4:11-17]; 문헌[Robinson, E.D., 1971, Comb. Theor. 11:105]; 문헌[Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425]; 문헌[Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R., 1973, Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA]; 문헌[Wilbur, W.J. and Lipman, D.J., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730]에 기재된 여러 정렬식을 구현한다.

- [0224] 바람직하게는, "서열 동일성의 백분율"은 20개 이상의 위치의 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되고, 이때 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 부분은 2개 서열의 최적 정렬을 위한 참조 서열(부가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 20% 이하, 통상적으로 5 내지 15%, 또는 10 내지 12%의 부가 또는 결실(즉, 갭)을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 둘 다의 서열에 존재하는 위치의 수를 결정하여 매칭된 위치의 수를 산출하고, 매칭된 위치의 수를 참조 서열 내의 위치의 총 수(즉, 윈도우 크기)로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.
- [0225] 변이체는 또한 또는 다르게는, 천연 유전자, 또는 이의 일부 또는 보체에 실질적으로 상동성일 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오티드 변이체는 천연 항체를 코딩하는 자연 발생 DNA 서열(또는 상보적 서열)에 중간 정도의 엄격한 조건 하에 하이브리드화될 수 있다.
- [0226] 적합한 "중간 정도의 엄격한 조건"은 5x SSC, 0.5% SDS, 1.0 mM EDTA(pH 8.0)의 용액 중에서 사전 세척하고; 50 내지 65℃, 5x SSC에서 밤새 하이브리드화시키고; 이어서 0.1% SDS를 함유하는 2x, 0.5x 및 0.2x SSC 각각으로 65℃에서 20분 동안 2회 세척하는 것을 포함한다.
- [0227] 본원에 사용된 "고도로 엄격한 조건" 또는 "고 엄격성 조건"은 (1) 세척 동안 낮은 이온 강도 및 높은 온도, 예를 들어, 0.015 M 나트륨 클로라이드/0.0015 M 나트륨 시트레이트/0.1% 나트륨 도데실 설페이트를 50℃에서 사용하거나, (2) 하이브리드화 동안 변성제, 예컨대, 포름아미드, 예를 들어, 0.1% 소 혈청 알부민/0.1% 피콜/0.1% 폴리비닐피롤리돈/50 mM 나트륨 포스페이트 완충액을 함유하는 50%(v/v) 포름아미드(pH 6.5)를 750 mM 나트륨 클로라이드, 75 mM 나트륨 시트레이트와 함께 42℃에서 사용하거나, (3) 42℃에서 0.2x SSC(나트륨 클로라이드/나트륨 시트레이트) 중에서 세척하면서 50% 포름아미드, 5x SSC(0.75 M NaCl, 0.075 M 나트륨 시트레이트), 50 mM 나트륨 포스페이트(pH 6.8), 0.1% 피로나트륨 포스페이트, 5x 덴하르트 용액, 초음파 처리된 연어 정자 DNA(50 µg/mL), 0.1% SDS 및 10% 텍스트란 설페이트를 42℃에서, 및 50% 포름아미드를 55℃에서 사용하고, 이어서, 55℃에서 0.1x SSC 함유 EDTA로 이루어진 고-엄격성 세척을 사용하는 것이다. 당업자는 프로브 길이 등과 같은 인자를 수용하기 위해 필요한 바와 같은, 온도, 이온 강도 등을 조정하는 방법을 인식할 것이다.
- [0228] 유전자 암호의 축중성의 결과로서 본원에 기술된 바와 같은 폴리펩티드를 코딩하는 많은 뉴클레오티드 서열이 존재한다는 것이 당해 분야의 당업자에게 인지될 것이다. 이들 폴리뉴클레오티드 중 일부는 임의의 천연 유전자의 뉴클레오티드 서열에 대해 최소 상동성을 보유한다. 그럼에도 불구하고, 코돈 용도에서의 차이로 인해 달라지는 폴리뉴클레오티드가 본 발명에서 구체적으로 고려된다. 추가로, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 유전자의 대립유전자가 본 발명의 범주 내에 포함된다. 대립유전자는 뉴클레오티드의 하나 이상의 돌연변이, 예컨대, 결실, 부가 및/또는 치환의 결과로서 변경된 내인성 유전자이다. 생성된 mRNA 및 단백질은 변경된 구조 또는 기능을 가질 수 있지만, 그럴 필요는 없다. 대립유전자는 표준 기술(예컨대, 하이브리드화, 증폭 및/또는 데이터베이스 서열 비교)을 사용하여 식별될 수 있다.
- [0229] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 화학적 합성, 재조합 방법 또는 PCR을 사용하여 획득될 수 있다. 화학적 폴리뉴클레오티드 합성 방법은 당해 분야에 주지되어 있고, 본원에 상세하게 기재될 필요가 없다. 당해 분야의 당업자는 본원에 제공된 서열 및 시판 중인 DNA 합성기를 사용하여 목적하는 DNA 서열을 생산할 수 있다.
- [0230] 재조합 방법을 사용하여 폴리뉴클레오티드를 제조하는 경우에, 본원에 추가로 논의된 바와 같이, 목적하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 적합한 벡터 내로 삽입시킬 수 있고, 이어서 벡터를 복제 및 증폭에 적합한 숙주 세포 내로 도입시킬 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 당해 분야에 공지된 임의의 수단에 의해서 숙주 세포 내로 삽입될 수 있다. 직접 흡수, 세포내이입, 형질감염, F-정합 또는 전기천공에 의해서 외인성 폴리뉴클레오티드를 도입시킴으로써 세포가 형질전환된다. 일단 도입되면, 외인성 폴리뉴클레오티드는 세포 내에서 비-통합 벡터(예컨대, 플라스미드)로서 유지될 수 있거나, 숙주 세포 계능 내에 통합될 수 있다. 이와 같이 증폭된 폴리뉴클레오티드는 당해 분야에 주지된 방법에 의해 숙주 세포로부터 단리될 수 있다(예를 들어, 문헌[Sambrook et al., 1989] 참조).
- [0231] 다르게는, PCR은 DNA 서열의 재생산을 가능하게 한다. PCR 기술은 당해 분야에 주지되어 있고, 미국 특허공보 제4,683,195호, 제4,800,159호, 제4,754,065호 및 제4,683,202호뿐만 아니라 문헌[PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis et al. eds., Birkawer Press, Boston, 1994]에 기재되어 있다.
- [0232] RNA는 적절한 벡터 내의 단리된 DNA를 사용하여, 이를 적합한 숙주 세포 내에 삽입시킴으로써 획득할 수 있다.

세포가 복제되고, DNA가 RNA로 전사되면, 예를 들어, 상기 문헌[Sambrook et al., 1989]에 제시된 바와 같이 당해 분야의 당업자에게 주지된 방법을 사용하여 RNA를 단리시킬 수 있다.

[0233] 적합한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 구축될 수 있거나, 당해 분야에서 시판 중인 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하고자 하는 숙주 세포에 따라 달라질 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자기-복제 능력을 가질 것이고/거나 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 보유할 수 있고/거나 벡터를 함유하는 클론을 선택하는 데 사용될 수 있는 마커에 대한 유전자를 보유할 수 있다. 적합한 예는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어, pUC18, pUC19, 블루스크립트(Bluescript)(예를 들어, pBS SK+) 및 이의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNA, 및 서틀 벡터, 예컨대, pSA3 및 pAT28을 포함한다. 이들 및 다수의 기타 클로닝 벡터는 상업적 판매원, 예컨대, 바이오래드(BioRad), 스트라테진(Stratagene) 및 인비트로젠(Invitrogen)으로부터 입수가 가능하다.

[0234] 발현 벡터는 일반적으로 본 발명에 따른 폴리뉴클레오티드를 함유하는 복제가능한 폴리뉴클레오티드 구축물이다. 이것은 발현 벡터가 숙주 세포 내에서 에피솜으로서 또는 염색체 DNA의 통합 부분으로서 복제가능해야 한다는 것을 의미한다. 적합한 발현 벡터는 비제한적으로 플라스미드, 바이러스 벡터, 예컨대, 아데노바이러스, 아데노-연관된 바이러스, 레트로바이러스, 코스미드, 및 PCT 공개공보 제WO 87/04462호에 개시된 발현 벡터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 벡터 성분은 일반적으로 하기 중 하나 이상을 포함한다: 신호 서열; 복제 기점; 하나 이상의 마커 유전자; 적합한 전사 제어 요소(예컨대, 프로모터, 인핸서 및 종결인자). 발현(즉, 번역)을 위해서, 또한 통상적으로 하나 이상의 번역 제어 요소, 예컨대, 리보솜 결합 부위, 번역 개시 부위 및 정지 코돈이 필요하다.

[0235] 해당 폴리뉴클레오티드를 함유하는 벡터는 전기천공, 칼슘 클로라이드, 루비듐 클로라이드, 칼슘 포스페이트, DEAE-덱스트란 또는 기타 물질을 사용한 형질주입; 미세발사체 충격(microprojectile bombardment); 리포펙션; 및 감염(예를 들어, 벡터가 감염원, 예컨대, 백시니아 바이러스인 경우)을 비롯한 다수의 적절한 수단 중 임의의 것에 의해서 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 도입 벡터 또는 폴리뉴클레오티드의 선택은 종종 숙주 세포의 특징에 의존할 것이다.

[0236] 본 발명은 또한 본원에 기술된 임의의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 이중 DNA를 과다-발현할 수 있는 임의의 숙주 세포는 해당 항체, 폴리펩티드 또는 단백질을 코딩하는 유전자를 단리할 목적으로 사용될 수 있다. 포유동물 숙주 세포의 비제한적인 예는 비제한적으로 COS, HeLa 및 CHO 세포를 포함한다(또한, PCT 공개공보 제WO 87/04462호 참조). 적합한 비-포유동물 숙주 세포는 원핵생물(예컨대, 대장균 또는 고초균) 및 효모(예컨대, 사카로마이세스 세레비자에, 쉬조사카로마이세스 폼베 또는 클루이베로마이세스 락티스)를 포함한다. 바람직하게는, 숙주 세포는 cDNA를 숙주 세포에서, 존재하는 경우, 상응하는 해당 내인성 항체 또는 단백질보다 약 5-배, 더욱 바람직하게는, 10-배, 더욱 더 바람직하게는, 20-배 더 큰 수준으로 발현한다. FLT3에 대한 특이적인 결합을 위한 숙주 세포의 선별은 면역검정 또는 FACS에 의해 수행된다. 해당 항체 또는 단백질을 과다발현하는 세포가 확인될 수 있다.

[0237] FLT3 항체의 사용 방법

[0238] 본 발명의 항체는, 비제한적으로, 치료적 처치 방법 및 진단적 처치 방법을 비롯한 다양한 적용에 유용하다.

[0239] 전술된 방법에 의해 수득된 항체(예컨대, 단일특이적 및 이중특이적)는 약제로서 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 이러한 약제는 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 암은 조혈 유래의 암, 예컨대 림프종 또는 백혈병이다. 일부 양태에서, 암은 다발성 골수종 악성 형질세포 신생물, 호지킨 림프종, 결절 림프구 우세 호지킨 림프종, 칼리병 및 골수종증, 형질세포 백혈병, 형질세포종, B 세포 전림프구성 백혈병, 모양 세포 백혈병, B 세포 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 맨틀 세포 림프종, 대세포 림프종, 전구 B-림프모구 림프종, 골수성 백혈병, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 미만성 거대 B 세포 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종, 원발성 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 림프 형질세포성 림프종, 결절 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 림프종양 육아종증, T 세포/조직구-풍부 거대 B 세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 피부 미만성 거대 B 세포 림프종(다리 유형), 노인의 EBV 양성 미만성 거대 B 세포 림프종, 염증-연관된 미만성 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, ALK-양성 거대 B 세포 림프종, 형질세포성 림프종, HHV8-연관된 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 거대 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 미분류 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종과 전통적인 호지킨 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 미분

류 B 세포 림프종, 또는 다른 조혈 세포-관련된 암이다. 바람직한 양태에서, 암은 AML이다. 바람직한 양태에서, 암은 ALL이다.

- [0240] 일부 양태에서, 본원에 기술된 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)를 포함하는 효과량의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, FLT3을 발현하는 악성 세포를 갖는 대상에서 종양 성장 또는 진행을 억제하는 방법이 제공된다. 다른 양태에서, 본원에 기술된 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)를 포함하는 효과량의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 대상에서 FLT3을 발현하는 세포의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 다른 양태에서, 본원에 기술된 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)를 포함하는 효과량의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 악성 세포 내의 종양 퇴행을 유도하는 방법이 제공된다.
- [0241] 일부 양태에서, 본 발명에 따른 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)는 이를 필요로 하는 환자에서 암의 치료용 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0242] 일부 양태에서, 치료는 항체 치료법, 화학요법, 사이토킨 치료법, 표적화된 치료법, 백신 치료법, 수지상 세포 치료법, 유전자 치료법, 호르몬 치료법, 외과 절제술, 레이저 광 치료법 및 방사선 치료법으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 암에 대한 하나 이상의 치료법과 조합될 수 있다.
- [0243] 일부 양태에서, 사이토킨 치료법에 사용된 사이토킨은 인터류킨(IL)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 17이다. 일부 양태에서, 사이토킨은 IL-15, IL-12 또는 IL-2이다. 예를 들어, 본 발명의 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)는 야생형 IL-15(예컨대, 수탁번호: >sp|P40933|49-162 또는 서열번호 293)와 함께(예컨대, 전에, 동시에 또는 후에) 환자에게 투여된다.
- [0244] 일부 양태에서, 본 발명의 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)는 생물치료제, 예를 들어, 항체, 예컨대 비제한적으로, 항-CTLA-4 항체, 항-4-1BB 항체(예컨대, PF-04518600), 항-PD-1 항체(예컨대, 니볼루맙, 펄브롤리주맙 또는 PF-06801591), 항-PD-L1 항체(예컨대, 아벨루맙, 아테졸리주맙 또는 두르발루맙), 항-TIM3 항체, 항-LAG3 항체, 항-TIGIT 항체, 항-OX40 항체, IL-8 항체, 항-HVEM 항체, 항-BTLA 항체, 항-CD40 항체, 항-CD40L 항체, 항-CD47 항체, 항-CSF1R 항체, 항-CSF1 항체, 항-MARCO 항체, 항-CXCR4 항체, 항-VEGFR1 항체, 항-VEGFR2 항체, 항-TNFR1 항체, 항-MCSF 항체(예컨대, PD-0360324), 항-TNFR2 항체, 항-CD3 이중특이적 항체, 항-CD19 항체, 항-CD20, 항-Her2 항체, 항-EGFR 항체, 항-ICOS 항체, 항-CD22 항체, 항-CD 52 항체, 항-CCR4 항체, 항-CCR8 항체, 항-CD200R 항체, 항-VISG4 항체, 항-CCR2 항체, 항-LILRb2 항체, 항-CXCR4 항체, 항-CD206 항체, 항-CD163 항체, 항-KLRG1 항체, 항-B7-H4 항체, 항-B7-H3 항체 또는 항-GITR 항체에 의한 치료와 함께(예컨대, 전에, 동시에 또는 후에) 환자에게 투여된다.
- [0245] 일부 양태에서, 본 발명의 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)는 CCR2 길항제(예컨대, INC-8761), 항바이러스제, MS 환자에 대한 시도포비르 및 인터류킨-2, 시타라빈(ARA-C로도 공지됨) 또는 나탈리지이맙 처치, 건선 환자에 대한 에팔리르티맙 처치, 또는 PML 환자에 대한 다른 처치에 의한 치료와 함께(예컨대, 전에, 동시에 또는 후에) 환자에게 투여된다. 일부 양태에서, 본 발명의 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)는 화학요법, 방사선, 면역억제제(예컨대, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트 및 FK506) 또는 다른 면역억제제, 예컨대 캄파스(CAMPATH), 세포독소, 플루다리빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코플리엔올산, 스테로이드, FR901228, 사이토킨 및/또는 방사선조사와 조합으로 사용될 수 있다. 이러한 약물은 칼슘-의존적 포스파타제 칼시뉴린을 억제하거나(사이클로스포린 및 FK506), 성장 인자 유도된 신호 전달에 중요한 p70S6 키나제를 억제한다(라파마이신). 추가 양태에서, 본 발명의 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)는 키나제 억제제, 예컨대, 비제한적으로, mTOR 억제제, 미도스타우린, 레스타우르티닙, 소라페닙, 수니티닙, 퀴자르티닙, 폰타티닙, 크레놀라닙, 팔보시클립 및 길테리티닙과 조합으로 사용될 수 있다.
- [0246] 일부 양태에서, 본 발명의 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)는 또한 후성적 조절제, 프로테아좀 억제제, 면역조절제(예컨대, 레날리도미드), 헤제호그 억제제, TNF α (종양 괴사 인자 알파), PAP(포스파티드산 포스파타제) 억제제, 종양용해성 바이러스, IDO(인돌아민-피롤 2,3-다이옥시게나제) 억제제, 글루타미나제 GLS1 억제제, 종양 백신, TLR(톨-유사 수용체) 작용제(예컨대, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 또는 TLR9), 또는 이소시트레이트 탈수소효소(IDH) 억제제와 조합으로 사용될 수 있다.
- [0247] 추가 양태에서, 본 발명의 FLT3 항체(예컨대, FLT3-CD3 이중특이적 항체)는 골수 이식, CART(키메라 항원 수용체 T) 세포, 화학요법제, 예컨대 플루다리빈을 사용하는 T 세포 절제 치료법, 외부-빔 방사선 치료법(XRT), 사이클로포스파미드, 또는 항체, 예컨대 OKT3 또는 알렘투주맙과 함께(예컨대, 전에, 동시에 또는 후에) 환자에게

투여된다.

- [0248] 본 발명에 따른 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적)의 투여는 임의의 적합한 방식으로, 예컨대 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 주입, 이식 또는 이주에 의해 수행될 수 있다. 본원에 기술된 조성물은 환자에게, 피하, 피부내, 종양내, 두 개내, 절내, 척수내, 근육내, 정맥내 또는 림프내 주사에 의해, 또는 복강내 투여될 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 항체 조성물은 바람직하게는 정맥내 주사에 의해 투여된다.
- [0249] 일부 양태에서, 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적)의 투여는, 예를 들어, 약 0.01 내지 약 20 mg/kg 체중(이러한 범위 내의 mg/kg의 모든 정수 값을 포함함)의 투여를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항체의 투여는 약 0.1 내지 10 mg/kg 체중(이러한 범위 내의 mg/kg의 모든 정수 값을 포함함)의 투여를 포함할 수 있다. 항체는 하나 이상의 투약량으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 효과량의 항체는 단일 투약량으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 효과량의 항체는 소정 시간에 걸쳐 1개 초과 투약량으로 투여될 수 있다. 투여 시기는 주치의의 판단에 속하고, 환자의 임상 병태에 의존한다. 개체의 요구가 다양하지만, 구체적인 질병 또는 병태를 위해 제공된 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적)의 효과량의 최적 범위의 결정은 당업계의 통상적인 지식에 속한다. 효과량은 치료적 또는 예방적 이익을 제공하는 양을 의미한다. 투여된 용량은 수용자의 연령, 건강 및 체중, 존재하는 경우, 수반되는 처치의 종류, 처치의 빈도 및 목적하는 효과의 성질에 의존할 것이다. 일부 양태에서, 효과량의 헤테로다량체 항체 또는 이러한 항체를 포함하는 조성물은 비경구적으로 투여된다. 일부 양태에서, 투여는 정맥내 투여일 수 있다. 일부 양태에서, 투여는 종양 내의 주사에 의해 직접적으로 수행될 수 있다.
- [0250] 일부 양태에서, 본원에 제공된 항-FLT3 항체는 진단 목적을 위해, 예컨대 샘플(예컨대, 면역조직화학 검정) 또는 환자에서 FLT3 단백질질을 확인하기 위한 검정에 사용될 수 있다.
- [0251] 조성물
- [0252] 한 양상에서, 본 발명은 전술된 본 발명의 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적) 또는 이의 부분을 약학적으로 허용되는 담체 중에 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 중성 형태(예컨대, 양성 이온 형태), 또는 양으로 또는 음으로 하전된 종으로서 존재할 수 있다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 상대이온과 복합화되어 "약학적으로 허용되는 염"(하나 이상의 폴리펩티드 및 하나 이상의 상대이온을 포함하는 복합체를 지칭하고, 이때 상대이온은 약학적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도됨)을 형성한다.
- [0253] 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적) 또는 이의 부분은 단독으로, 또는 하나 이상의 본 발명의 다른 폴리펩티드와 조합으로 또는 하나 이상의 다른 약물(또는 이들의 조합으로서)과 조합으로 투여될 수 있다. 따라서, 약학 조성물, 방법 및 용도는 또한 후술된 다른 활성 제제의 조합(공동-투여)의 양태를 포괄한다.
- [0254] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 항체 및 하나 이상의 다른 치료제를 지칭하는 용어 "공동-투여", "공동-투여된" 및 "조합으로"는 다음을 의미하고 지칭하고 포함하도록 의도된다: (i) 본원에 개시된 항체 및 치료제의 이러한 조합의 이를 필요로 하는 환자로의 동시 투여(이때, 이러한 성분은 상기 성분을 실질적으로 동시에 상기 환자에게 방출하는 단일 용량으로 함께 제형화됨); (ii) 본원에 개시된 항체 및 치료제의 이러한 조합의 이를 필요로 하는 환자로의 동시 투여(이때, 이러한 성분은 상기 환자에 의해 실질적으로 동시에 섭취되고, 이때 상기 성분을 실질적으로 동시에 상기 환자에게 방출되는 별개의 투여 형태로 서로 별개로 제형화됨); (iii) 본원에 개시된 항체 및 치료제의 이러한 조합의 이를 필요로 하는 환자로의 순차 투여(이때, 이러한 성분은, 각각의 투여 사이에 상당한 시간 간격으로, 상기 환자에 의해 연이은 시간에 섭취되고, 이때 상기 성분을 실질적으로 상이한 시간에 상기 환자에게 방출됨); 및 (iv) 본원에 개시된 항체 및 치료제의 이러한 조합의 이를 필요로 하는 환자로의 순차 투여(이때, 이러한 성분은 상기 성분을 제어된 방식으로 방출하는 단일 투여 형태로 함께 제형화되고, 이들은 상기 환자에게 동일한 및/또는 상이한 시간에 동시에, 연속적으로 및/또는 중첩하게 방출되고, 각각의 부분은 동일하거나 상이한 경로로 투여될 수 있음).
- [0255] 일반적으로, 본원에 개시된 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적) 또는 이의 부분은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 제형으로서 투여되기에 적합하다. 용어 "부형제"는 본 발명의 화합물 외의 임의의 성분을 기술하기 위해 본원에 사용된다. 부형제의 선택은 구체적인 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 성질과 같은 인자에 크게 의존할 것이다. 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 부형제"는 생리학적으로 상용가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항세균 및 항진균 제제, 등장성 및 흡수 지연 제제 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 부형제의 일부 예는 물, 염수, 포스페이트 완충된 염수,

텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등, 및 이들의 조합이다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 다가알코올, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 조성물 중 나트륨 클로라이드를 포함하는 것이 바람직할 것이다. 약학적으로 허용되는 물질의 추가적인 예는 습윤제 또는 미량의 보조 물질, 예컨대 습윤 또는 에멀전화 제제, 보존제 또는 완충액이고, 이들은 항체의 유통 기한 및 효능을 강화시킨다.

[0256] 본 발명의 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 조성물 및 이의 제조 방법은, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 발견될 수 있다. 약학 조성물은 바람직하게는 GMP 조건 하에 제조된다.

[0257] 본 발명의 약학 조성물은 단일 단위 투약량 또는 복수의 단일 단위 투약량으로 제조되거나 포장되거나 별크로 시판될 수 있다. 본원에 사용된 "단위 투약량"은 소정량의 활성 성분을 포함하는 별개 양의 약학 조성물이다. 활성 성분의 양은 대상에게 투여될 활성 성분의 용량, 또는 이러한 용량의 적절한 분율, 예를 들어, 이러한 용량의 1/2 또는 1/3과 동등하다. 당업계에 허용되는 펩티드, 단백질 또는 항체를 투여하는 임의의 방법은 본원에 개시된 헤테로이량체 단백질 및 이의 부분에 적절히 사용될 수 있다.

[0258] 본 발명의 약학 조성물은 전형적으로 비경구 투여에 적합하다. 본원에 사용된 바와 같이, 약학 조성물의 "비경구 투여"는 대상의 조직의 물리적인 브리치(breach), 및 조직 내의 브리치를 통한 약학 조성물의 투여에 의해 특징지어지는 임의의 투여 경로이고, 이에 따라 일반적으로 혈류, 근육 또는 내부 기관 내로의 직접적인 투여를 야기한다. 따라서, 비경구 투여는, 비제한적으로, 조성물의 주사, 외과 절개술에 의한 조성물의 적용, 조직-침투 비-외과적인 상처를 통한 조성물의 적용 등을 포함한다. 특히, 비경구 투여는, 비제한적으로, 피하, 복강내, 근육내, 흉골내, 정맥내, 동맥내, 척추강내, 뇌실내, 요도내, 두개내, 활액막내 주사 또는 주입; 및 신장 투석 주입 기술을 포함하는 것으로 고려된다. 바람직한 양태는 정맥내 및 피하 경로를 포함한다.

[0259] 비경구 투여에 적합한 약학 조성물의 제형은 전형적으로 일반적으로 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대 멸균수 또는 멸균 등장 염수와 조합된 활성 성분을 포함한다. 이러한 제형은 볼루스 투여 또는 연속 투여에 적합한 형태로 제조되거나 포장되거나 시판될 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여 형태, 예컨대 보존제를 함유하는 앰플 또는 다중 투약량 용기로 제조되거나 포장되거나 시판될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제형은, 비제한적으로, 현탁액, 용액, 유성 또는 수성 비히클 내의 에멀전, 페이스트 등을 포함한다. 이러한 제형은 하나 이상의 추가 성분, 예컨대, 비제한적으로, 현탁화제, 안정화제 또는 분산제를 추가로 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 제형의 한 양태에서, 활성 성분은 재구성된 조성물의 비경구 투여 전에 적합한 비히클(예컨대, 멸균 발열원 부재 물)로 재구성되기 위한 무수(즉, 분말 또는 과립) 형태로 제공된다. 비경구 제형은 또한 부형제, 예컨대 염, 탄수화물 및 완충액(바람직하게는, 3 내지 9의 pH까지)를 함유할 수 있는 수용액을 포함하지만, 일부 적용의 경우, 멸균 비-수성 용액으로서, 또는 적합한 비히클, 예컨대 멸균 발열원-부재 물과 함께 사용되는 무수 형태로서 더욱 적절히 제형화될 수 있다. 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어, 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 중 용액 또는 현탁액을 포함한다. 이러한 투여 형태는 필요에 따라 적절히 완충될 수 있다. 다른 유용한 비경구-투여가능한 제형은 미세결정질 형태 또는 리포솜 제제로 활성 성분을 포함하는 제형을 포함한다. 비경구 투여용 제형은 즉시 및/또는 변형 방출을 하도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 제어된, 지연된, 지속된, 펄스화된, 표적화된 및 프로그래밍된 방출 제형을 포함한다. 예를 들어, 한 양상에서, 멸균 주사용 용액은 헤테로이량체 단백질, 예컨대, 이중특이적 항체를 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 이들의 조합과 적절한 용매 중에 필요한 양으로 혼입하고, 이어서 여러 멸균시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질, 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말에 더해 이전에 멸균 여과된 이의 용액으로부터의 임의의 추가 목적 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다. 용액의 분말 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사용 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써, 유발된다.

[0260] 투여 섭생법은 최적 목적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 여러 분할된 투약량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 투약량이 치료 상황의 응급성에 의해 지시되는 바와 같이 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여 단위 형태로 제형화시키는 것이 특히 이롭다. 투여 단위 형태는, 본원에 사용된 바와 같이, 치료되는 환자/대상을 위한 단일 용량으로 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 약학 담체와 함께 목적 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 소정 양을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 설명은

일반적으로 (a) 화학요법제의 독특한 특징 및 달성되는 구체적인 치료 또는 예방 효과; 및 (b) 개체의 민감도의 치료를 위한 활성 화합물과 같은 화합 분야에 고유한 제한에 의해 지시되고 직접 의존한다.

- [0261] 따라서, 당업자는 본원에 제공된 개시내용에 기초하여 투약량 및 투약 섭생법이 치료 분야에 주지된 방법에 따라 조정됨을 인지할 것이다. 즉, 최대 내성 투약량은 용이하게 확정될 수 있고, 검출가능한 치료 이익을 환자에게 제공하는 효과량은, 환자에게 검출가능한 치료 이익을 제공하도록 각각의 제제를 투여하기 위한 시간 제약을 갖는 요건으로서 결정될 수 있다. 따라서, 특정 투약량 및 투여 섭생법이 본원에 예시되지만, 이러한 예는 본 발명의 실시에서 환자에게 제공될 수 있는 투약량 및 투여 섭생법을 어떠한 방식으로든 제한하지 않는다.
- [0262] 용량 값이 완화될 병태의 유형 및 중증도에 따라 변할 수 있고, 단일 또는 다중 투약량을 포함할 수 있음에 유의하여야 한다. 임의의 특정 대상을 위하여, 특정 투여 섭생법이 개별적인 요구 및 조성물을 투여하고 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본원에 제시된 용량 범위가 단지 예시적이고 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하려는 의도가 아니며 유의하여야 한다. 또한, 본 발명의 조성물에 의한 투여 섭생법은 다양한 인자, 예컨대 질병 유형, 환자의 연령, 체중, 성별, 의학적 병태, 병태의 중증도, 투여 경로 및 사용된 특정 항체에 기초할 수 있다. 따라서, 투여 섭생법은 광범위하게 변할 수 있지만, 일상적으로 표준 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 투약량은 약물동태학 또는 약물역학 변수에 기초하여 조정될 수 있고, 이들은 독성 효과 및/또는 실험 값과 같은 임상적인 효과를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 당업자에 의해 결정된 환자내 투약량-상승을 포괄한다. 적절한 용량 및 섭생법을 결정하는 것은 관련 분야에 주지되어 있고, 본원에 개시된 기술이 제공되면, 당업계의 통상적인 지식에 포괄되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0263] 일반적으로, 본원에 기술된 항체(단일특이적 또는 이중특이적)의 투여의 경우, 후보 용량은 매일, 매주, 격주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 10주마다, 12주마다 또는 12주 초과마다 투여될 수 있다. 며칠 이상에 걸친 반복된 투여를 위하여, 병태에 따라, 예를 들어, 암과 연관된 증상을 감소시키기 위하여 증상의 목적 억제가 발생할 때까지 또는 충분한 치료 수준이 달성될 때까지 치료가 지속된다. 이러한 치료법의 진행은 통상적인 기술 및 검정에 의하여 용이하게 모니터링된다. 투약 섭생법(예컨대, 사용된 항-FLT 단일특이적 또는 이중특이적 항체)은 시간에 걸쳐 변할 수 있다.
- [0264] 일부 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 대략적으로 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 으로부터 30 $\mu\text{g/kg}$, 300 $\mu\text{g/kg}$, 3 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg 이상까지의 임의의 범위의 용량으로 매일 투여된다. 예를 들어, 약 0.01 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg 또는 약 25 mg/kg의 일일 용량이 사용될 수 있다.
- [0265] 일부 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 대략적으로 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 으로부터 30 $\mu\text{g/kg}$, 300 $\mu\text{g/kg}$, 3 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg 이상까지의 임의의 범위의 용량으로 매주 투여된다. 예를 들어, 약 0.01 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 25 mg/kg 또는 약 30 mg/kg의 매주 용량이 사용될 수 있다.
- [0266] 일부 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 대략적으로 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 으로부터, 30 $\mu\text{g/kg}$, 300 $\mu\text{g/kg}$, 3 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg 이상까지의 임의의 범위의 용량으로 격주마다 투여된다. 예를 들어, 약 0.1 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 25 mg/kg 또는 약 30 mg/kg의 격주 용량이 사용될 수 있다.
- [0267] 일부 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 대략적으로 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 으로부터, 30 $\mu\text{g/kg}$, 300 $\mu\text{g/kg}$, 3 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg 이상까지의 임의의 범위의 용량으로 3주마다 투여된다. 예를 들어, 약 0.1 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg 및 약 50 mg/kg의 3주 용량이 사용될 수 있다.
- [0268] 일부 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 대략적으로 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 으로부터 30 $\mu\text{g/kg}$, 300 $\mu\text{g/kg}$, 3 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg 이상까지의 임의의 범위의 용량으로 1개월마다 또는 4주마다 투여된다. 예를 들어, 약 0.1 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg 또는 약 50 mg/kg의 1개월 용량이 사용될 수 있다.
- [0269] 다른 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 약 0.01 내지 약 1,200 mg 이상의 범위의 용량으로 매일 투여된다. 예를 들어, 약 0.01 mg, 약 0.1 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg,

약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1,000 mg, 약 1,100 mg 또는 약 1,200 mg의 일일 용량이 사용될 수 있다.

[0270] 다른 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 약 0.01 내지 약 2,000 mg 이상의 범위의 용량으로 매주 투여된다. 예를 들어, 약 0.01 mg, 약 0.1 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1,000 mg, 약 1,100 mg, 약 1,200 mg, 약 1,300 mg, 약 1,400 mg, 약 1,500 mg, 약 1,600 mg, 약 1,700 mg, 약 1,800 mg, 약 1,900 mg 또는 약 2,000 mg의 매주 용량이 사용될 수 있다.

[0271] 다른 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 약 0.01 내지 약 2,000 mg 이상의 범위의 용량으로 격주마다 투여된다. 예를 들어, 약 0.01 mg, 약 0.1 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1,000 mg, 약 1,100 mg, 약 1,200 mg, 약 1,300 mg, 약 1,400 mg, 약 1,500 mg, 약 1,600 mg, 약 1,700 mg, 약 1,800 mg, 약 1,900 mg 또는 약 2,000 mg의 격주 용량이 사용될 수 있다.

[0272] 다른 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 약 0.01 내지 약 2,500 mg 이상의 범위의 용량으로 3주마다 투여된다. 예를 들어, 약 0.01 mg, 약 0.1 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1,000 mg, 약 1,100 mg, 약 1,200 mg, 약 1,300 mg, 약 1,400 mg, 약 1,500 mg, 약 1,600 mg, 약 1,700 mg, 약 1,800 mg, 약 1,900 mg, 약 2,000 mg, 약 2,100 mg, 약 2,200 mg, 약 2,300 mg, 약 2,400 mg 또는 약 2,500 mg의 3주 용량이 사용될 수 있다.

[0273] 다른 양태에서, 후보 용량은 전술된 인자에 따라 약 0.01 내지 약 3,000 mg 이상의 범위의 용량으로 4주마다 또는 1개월마다 투여된다. 예를 들어, 약 0.01 mg, 약 0.1 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1,000 mg, 약 1,100 mg, 약 1,200 mg, 약 1,300 mg, 약 1,400 mg, 약 1,500 mg, 약 1,600 mg, 약 1,700 mg, 약 1,800 mg, 약 1,900 mg, 약 2,000 mg, 약 2,100 mg, 약 2,200 mg, 약 2,300 mg, 약 2,400 mg, 약 2,500, 약 2,600 mg, 약 2,700 mg, 약 2,800 mg, 약 2,900 mg 또는 약 3,000 mg의 1개월 용량이 사용될 수 있다.

[0274] 키트

[0275] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 사용하기 위한 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 본원에 기술된 바와 같은 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적)를 포함하는 하나 이상의 용기, 및 본원에 기술된 본 발명의 방법 중 임의의 것에 따른 사용에 대한 설명서를 포함한다. 일반적으로, 이들 설명서는 전술된 치료적 처치를 위한 항체 단백질의 투여의 설명을 포함한다.

[0276] 본원에 기술된 항체(예컨대, 단일특이적 또는 이중특이적)의 사용에 관한 설명서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 계획 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다회-용량 패키지) 또는 소단위 용량일 수 있다. 본 발명의 키트에 공급되는 설명서는 전형적으로 라벨 또는 패키지 삽입물(예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트) 상의 서면 설명서이지만, 기계-판독가능한 설명서(예를 들어, 자성 또는 광학 저장 디스크 상에 존재하는 설명서)가 또한 허용가능하다.

[0277] 본 발명의 키트는 적합한 포장재 내에 존재한다. 적합한 포장재는 비제한적으로 바이알, 병, 자르(jar), 가요성 포장재(예를 들어, 밀봉된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등을 포함한다. 또한, 특정 장치, 예컨대, 흡입기, 비강 투여 장치(예를 들어, 아토마이저) 또는 주입 장치, 예컨대, 미니펌프와 조합하여 사용하기 위한 포장재가 고려된다. 키트는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘이 관통할 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 용기는 또한 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘이 관통할 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 이중특이적 항체이다. 용기는 추가로 제2 약학 활성제를 포함할 수 있다.

[0278] 키트는 임의적으로 추가 성분, 예컨대, 완충액 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 일반적으로, 키트는 용기, 및 용기 상의 또는 이와 연관된 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0279] 생물 기탁

[0280] 본 발명의 대표적인 물질은 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection: ATCC)(미국 버지니아주 20110-2209 머내서스 유니버시티 볼러바드 10801 소재)에 2017년 6월 1일자로 기탁되었다. ATCC 수탁번호

PTA-124230을 갖는 벡터 P5F7g2-VL은 P5F7g2 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드이고, ATCC 수탁번호 PTA-124229를 갖는 벡터 P5F7g2-VH는 P5F7g2 중쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드이다. 기탁은 특허 절차의 목적에 대한 미생물 기탁의 국제 승인 및 이러한 조약(부다페스트 조약) 하의 규정의 조항 하에 이루어졌다. 이것은 기탁일로부터 30년 동안 기탁물의 생존가능한 배양물의 유지를 보장한다. 기탁물은 부다페스트 조약의 조항 하에 ATCC로부터 입수가 가능할 것이고, 이는 화이자 인코포레이티드(Pfizer, Inc.)와 ATCC 사이의 협정에 따르며, 이것은 관련 미국 특허의 등록 시에 또는 임의의 미국 또는 외국 특허 출원의 공개 시에(어느 것이든 더 빠른 시기), 공공에 대한 기탁 배양물의 자손의 영구적이고 비제한적인 이용가능성을 보장하고, 35 U.S.C. § 122 및 이에 따른 미국 특허청장의 규칙(886 OG 638에 대한 특정한 언급이 있는 37 C.F.R. § 1.14 포함)에 따라서 미국 특허청장에 의해서 자격이 인정된 것에 대한 자손의 이용가능성을 보장한다.

[0281] 본원의 양수인은 기탁된 물질의 배양물이 적합한 조건 하에서 배양되는 경우 사멸하거나 손실 또는 파괴되는 경우에, 그 물질을 통지 하에 또 다른 동일한 것으로 신속하게 대체할 것에 동의하였다. 기탁된 물질의 이용가능성은 특허법에 따른 임의의 정부의 권한 하에 보장된 권리에 반하여 본 발명을 실시하는 것에 대한 허가로 해석되지 않아야 한다.

[0282] 미국 버지니아주 20110-2209 머내서스 유니버시티 불러바드 10801 소재의 아메리칸 타입 컬처 컬렉션에 2017년 6월 1일자로 기탁되고 본원에 개시된 물질을 또한 참조한다. ATCC 수탁번호 PTA-124228을 갖는 벡터 PE310-VL은 PE310 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드이고, ATCC 수탁번호 PTA-124227을 갖는 벡터 P3E10-VH는 PE310 중쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드이다. 기탁은 또한 상기 요약된 이의 용어 및 조건에 따라 부다페스트 조약의 조항 하에 수행되었다.

[0283] 하기 실시예는 단지 예시적인 목적으로 제공되고, 본 발명의 범주를 어떠한 방식으로든 제한하려는 의도가 아니다. 실제로, 본원에 제시되고 기재된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형이 상기 기재로부터 당업자에게 자명할 것이고, 이는 첨부된 청구범위의 범주에 포함된다.

[0284] 실시예

[0285] 실시예 1: 37°C에서 인간 FLT3/ FLT3 항체 상호작용의 동역학 및 친화도의 측정

[0286] 본 실시예는 37°C에서 다양한 항-FLT3 항체의 동역학 및 친화도를 측정한다. 모든 실험은 바이아코어 T200 표면 플라즈몬 공명 바이오센서(지이 라이프사이언시스(GE Lifesciences), 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재) 상에서 수행하였다.

[0287] 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0.05%(v/v) 트윈(Tween)-20, pH 7.4의 전개 완충액을 사용하여 25°C에서 센서 칩 제조를 수행하였다. 바이아코어 CM4 센서 칩의 모든 유동 셀을 400 mM EDC와 100 mM NHS의 1:1(v/v) 혼합물로 7분 동안, 10 μ L/분의 유량에서 활성화시킴으로써 항-인간 Fc 센서 칩을 활성화시켰다. 항-인간 Fc 시약(염소 항-인간 IgG Fc, 서던바이오테크(SouthernBiotech) 카탈로그 #2081-01)을 10 mM 나트륨 아세테이트 pH 4.5 중에서 30 μ g/mL로 희석시키고, 7분 동안 20 μ L/분에서 모든 유동 셀 상에 주입하였다. 모든 유동 셀을 150 mM 보레이트 완충액 pH 8.5 중의 100 mM 에틸렌다이아민으로 7분 동안 10 μ L/분에서 차단시켰다.

[0288] 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0.05%(v/v) 트윈-20, pH 7.4, 1 mg/mL BSA의 전개 완충액을 사용하여 37°C에서 실험을 수행하였다. FLT3 항체를 비희석 상청액으로부터 10 μ L/분의 유량에서 1분 동안 하류 유동 셀(유동 셀 2, 3 및 4) 상에 포획하였다. 상이한 항체를 각각의 유동 셀 상에 포획하였다. 유동 셀 1을 참조 표면으로서 사용하였다. FLT3 항체의 포획 이후에, 분석물(완충액, hFLT3)을 30 μ L/분으로 모든 유동 셀 상에 2분 동안 주입하였다. 분석물 주입 후에, 해리를 10분 동안 모니터링하고, 이어서, 모든 유동 셀을 75 mM 인산의 3회 1분 주입으로 재생시켰다. 각각의 포획된 FLT3 항체의 경우, 하기 분석물 주입을 수행하였다: 완충액, 11 nM hFLT3, 33 nM hFLT3, 100 nM hFLT3 및 300 nM hFLT3. 완충액 사이클을 각각의 포획된 FLT3 항체에 대해서 이중-참조 목적을 위해서 수집하였다(문헌[Myszka, D.G. Improving biosensor analysis. *J. Mol. Recognit.* **12**, 279-284 (1999)]에 기술된 바와 같은 이중-참조). 이중-참조 센서그램을 질량 이동 결합 모델을 사용하여 단순 1:1 랭뮤어에 광범위하게 정합하였다.

[0289] 시험된 항-FLT3 항체에 대한 동역학 및 친화도를 하기 표 6에 나타낸다.

[0290] [표 6]

	도메인	IgG 포맷					scFv 포맷			
		k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	$t_{1/2}$ (분)	huFlt3		k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	$t_{1/2}$ (분)	K_D (nM)
					K_D (nM)	K_d (nM)				
P4F6	1	1,40E+05	3,50E-03	3,3	25	36,1	1,32E+05	1,99E-03	5,8	15,1
P4C7	1	1,60E+05	1,20E-03	9,3	7,7	402,4	1,21E+05	1,64E-03	7	13,6
P3A1	2	9,50E+04	6,00E-03	1,9	64	-	1,07E+05	1,67E-03	6,9	15,67
P5A3	3	9,80E+04	1,00E-02	1,2	102	19,3	8,10E+04	1,75E-02	0,7	216
P9B5	3	4,20E+04	4,70E-04	24,4	11	1,5	3,80E+04	6,87E-04	16,8	18,1
P9F1	3	1,80E+05	2,30E-02	0,5	127	-	2,26E+05	2,86E-02	0,4	126,5
P1B4	4	1,80E+05	5,80E-03	2	32	-	1,20E+05	3,27E-03	3,5	27,3
P1B11	4	1,20E+05	5,50E-03	2,1	45	-	8,47E+04	2,57E-03	4,5	30,3
P7H3	4	9,90E+05	1,80E-03	6,6	2	0,9	2,05E+05	1,87E-03	6,2	9,1
P3E10	4	1,80E+05	1,90E-02	0,6	106	-	1,72E+05	1,12E-02	1	65,1
P1A5	4	1,78E+06	3,47E-04	33	0,19	-	2,59E+05	2,92E-04	40	1,1
P4A4	4	1,16E+06	4,69E-04	25	0,4	-				
P1G12	4	6,17E+05	2,92E-04	40	0,47	6,5				
P4E5	4	1,20E+06	1,51E-04	77	0,13	18,9				
P5A4	4	5,53E+05	1,01E-04	114	0,18	-				
P5F7	4	6,36E+05	1,52E-04	76	0,24	-	1,89E+05	1,97E-04	59	1
P4H11	4	6,18E+04	1,44E-02	1	233	-	1,60E+05	9,33E-03	1	58,3
P15F7	5	1,40E+05	5,50E-03	2,1	38	-				
P12B6	5	1,10E+05	9,00E-03	1,3	84	-				
P7D3	5	7,10E+04	5,20E-03	2,2	72	-				
P7A6	5	3,40E+04	3,70E-04	31	11					
P8B6	5	9,30E+04	2,30E-04	51	2,5	-				
P14G2	5	1,40E+05	1,10E-03	10,7	8	-	9,35E+04	3,05E-04	37,9	3,3
P7F9	4	1,10E+05	1,30E-03	8,9	12	13,8	8,70E+04	2,41E-03	4,8	27,7

[0291]

[0292] 실시예 2: 시험관내 Flt3-CD3 이중특이적 IgG 표적화 도메인 4를 사용하는 AML 세포주의 T 세포-매개된 살해

[0293] 본 실시예는 Flt3 양성 세포에서 이중특이적 항-Flt3/CD3 hIgG2ΔA_D265A의 시험관내 세포독성을 설명한다.

[0294] 인간 항-Flt3(P5F7p, P5F7g2, P5F7g2, P5F7g3, P5F7g4) 및 인간 항-CD3(h2B4-VH-hnps VL-TK("H2B4")) 항체는 인간 IgG2(서열번호 236)의 힌지 영역의 위치 223, 225 및 228(예컨대, (C223E 또는 C223R), (E225E 또는 E225R), 및 (P228E 또는 P228R)) 및 CH3 영역의 위치 409 또는 368(예컨대, K409R 또는 L368E(EU 넘버링 체계))에서의 이중특이적 교환을 위해 하나의 팔 상의 EEEE 및 다른 팔 상의 RRRR에 의해 엔지니어링된 인간 IgG2dA_D265A로서 발현된다. FLT3/CD3 이중특이적 항체는 또한 위치 265에서 D로부터 A로의 돌연변이를 갖는다(EU 넘버링 체계).

[0295] 인간 PBMC로부터의 CD3+ T 세포를 판 T 세포 단리 키트, 인간(밀텐위(Miltenyi), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)을 사용하여 음성적으로 선택하였다. 표적 발현(Eo11) 세포 및 CD3+ T 세포를 각각 20,000개 및 100,000개 세포/웰로 깨끗한 U-바닥 플레이트 상에 시딩하였다. 세포를 8-배 연속 희석된 이중특이적 항체로 처리하였다. AML 세포 고갈을 처리 24시간 후에 유동-세포분석 분석법에 의해 측정하였다. 세포 고갈을 대조군 처리된 세포(이러한 경우, 도 1에서 H2B4 단독)에 대한 대비에 의해 측정하였다. EC50을 프리즘(Prism) 소프트웨어에 의해 계산하였다. 세포독성은 도 1에 도시된 바와 같이 이러한 Eo11 세포주에서 관찰되었다.

[0296] 실시예 3: Flt3-CD3 이중특이적 IgG는 AML 동소 이중이식 모델에서 종양 절제를 유도한다

[0297] 본 실시예는 동소 Eo11 이중이식 모델에서 종양 퇴행 및 억제를 설명한다.

[0298] Flt3 이중특이성의 생체내 효능 연구를 루시페라제 및 GFP, 동소 모델을 발현하는 Eo11로 수행하였다. 300,000

개의 Eol1 LucGFP 세포를 꼬리 정맥을 통해 6내지 8주령 암컷 Nod/Scid/IL2Rg^{-/-}(NSG) 동물에 주사하였다. D-루시페린(레기스 테크놀로지스(Regis Technologies), 미국 일리노이주 모튼 그로브 소재)(15 mg/mL로 동물 당 200 μ L)의 복강내 주사, 이어서, 이소플루오란으로의 마취 및 후속 전신 생물발광 영상화(bioluminescence imaging: BLI)는 종양 부담의 모니터링을 가능하게 한다. 종양 세포에 의해서 발현된 루시페라제와 루시페린 사이의 상호작용에 의해서 방출된 생물발광 신호를 IVIS 스펙트럼 CT(퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 미국 매사추세츠주 소재)를 사용한 영상화에 의해서 캡처하고, 리빙 이미지(Living Image) 4.4(캘리퍼 라이프 사이언시스(Caliper Life Sciences), 미국 캘리포니아주 알라메다 소재)를 사용하여 총 플럭스(광자/초)로서 정량하였다. 총 플럭스가 모든 동물에 대해 15E6의 평균에 도달하였을 때, 동물에 PBMC로부터의 20,000,000개의 확장된 T 세포를 볼루스 꼬리 정맥을 통해 주사하였다. 간략하게, 올셀즈(AllCells)(미국 캘리포니아주 알라메다 소재)로부터 구입한 판-T 세포를 인간 T 세포 활성화/확장 키트(밀텐위, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)로 활성화시켰다. 3일 후에, 20 ng/mL의 IL2(밀텐위, 독일 베르그쉬 글라드바흐 소재)를 11일까지 2일마다 첨가하였다. 세포를 수확하고, 활성화/확장 비드를 자석으로 제거하고, 세포를 세척하고, PBS에 재현탁하였다. T 세포 주사 2일 후에, 마우스를 전술된 바와 같이 영상화시키고, 동물을 7 마리 마우스의 군으로 무작위화시켰다: P1A5 10 μ g/kg, P4A4 10upk, P4E5 10upk, P5F7 10upk, P5F7 30upk, 및 스템피(Stumpy)(단지 이중특이적 대조군을 30 μ g/kg으로 결합하는 CD3). T 세포 이식 3일 후에, 단일 투약량의 인간 항-Flt3/CD3(하나의 팔에 상기 열기된 FLT3 항체 및 다른 팔에 CD3 항체(h2B4-VH-hnps VL-TK)) 이중특이적 및 음성(NNC) 대조군 이중특이적 항체를 볼루스 꼬리 정맥 주사를 통해 투여하였다. 이들이 뒷다리 마비를 나타낼 때, 동물을 희생시켰다(AML 동소 모델의 종말점). 도 2는 단일 투약량의 인간 항-Flt3/CD3 이중특이적 항체가 투약량-의존적 방식으로 종양 퇴행을 야기하였음을 도시한다.

[0299] 실시예 4: Flt3-CD3 이중특이적 IgGs 표적화 도메인 4는 AML 동소 이중이식 모델에서 이중특이성 표적화 도메인 5와 비교하여 더욱 효능있다

[0300] 본 실시예는 도메인 5 표적화 항체와 비교하여 Flt3 도메인 4 표적화 항체의 개선된 종양 활성화를 설명한다.

[0301] Eol1 동소 이중이식 모델을 실시예 3에 기술된 바와 같이 수행하였다. 이러한 경우, 도메인 4 표적화된 이중특이적 6B7 또는 도메인 5 표적화된 이중특이적 P8B6을 단일 투약량의 10upk로 투약하였다. 스템피는 단지 대조군 이중특이적 항체를 결합하는 CD3을 나타낸다. 시험된 투약량에서, P8B6은 항-종양 활성을 전혀 갖지 않은 반면, 6B7은 종양 절제성이었다.

[0302] 실시예 5: Flt3 이중특이성에 대한 EC50 값은 장기 시험관내 살해 검정에서 IL15의 존재 하에 유의하게 감소되었다

[0303] 본 실시예는 Flt3 양성 세포에서 항-Flt3/CD3 P5F7 이중특이적 항체(IL-15와 조합됨)의 시험관내 세포독성을 설명한다.

[0304] 이전에 동결된 인간 판 T 림프구를 해동하고, 1일 동안 10% 혈청(하이클론(Hyclone)), 1% 펜 스트랩(코닝(Corning)) 및 15 단위/mL의 인간 IL-2(이바이오사이언스(eBioscience))가 보충된 RPMI-1640 매질에서 회복하였다. 1일 동안 회복된 인간 T 림프구를 수집하고, 완전한 RPMI 매질에서 1×10^6 개 세포/mL로 재현탁하였다. Flt3-발현 EOL1 세포를 96 웰 U-바닥 플레이트에서 100 μ L 중 50,000개 세포로 시딩하였다. 50,000개의 생존 인간 CD3+ 림프구를 웰 당 25 μ L의 매질 중에서 평판배양된 종양 세포에 첨가하였다. Flt3/CD3 P5F7 이중특이적 항체의 5-점 5-배 연속 희석액을 제조하였다(투약 범위 1×10^{-11} nM 내지 8×10^{-14} nM 최종 농도). 세포독성 검정을, 희석된 이중특이적 항체를 플레이트에 첨가하고, 37°C에서 2일, 5일 또는 7일 동안 항온처리함으로써 개시하였다. Flt3/CD3 이중특이적 항체-재지향된 T 세포의 항종양 효능에 대한 IL15의 효과를 시험하기 위하여, 세포 배양물은 10 ng/mL IL15 또는 비히클 대조군을 수용하였다. AML 세포 고갈을, 각각의 시점에 루시페라제 분석에 의해 측정하였다. 이어서, EC50 값을, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 7.0 소프트웨어(그래프패드 소프트웨어)를 사용하여 % 특이적 세포독성 대 Flt3/CD3 P5F7 이중특이성의 Log10 농도의 비-선형 회귀 도표에 의해 측정하였다. 도 4a 및 도 4b는 장기 살해 검정에서 각각 IL15의 존재 또는 부재 하에 Flt3/CD3 이중특이성의 개선된 항-종양 활성을 도시한다.

[0305] 실시예 6: AML 환자로부터의 골수 흡인에 존재하는 자가조직 T 세포는 Flt3/CD3 P5F7 이중특이성의 존재 하에 AML 아세포를 살해하는 데 효과적이다

[0306] 본 실시예는 항-Flt3/CD3 P5F7 이중특이적 항체가 자가조직 T 세포를 효과적으로 재지향하여 생체의 AML 아세포

를 제거함을 설명한다.

- [0307] 환자 T 세포 및 AML 세포를 사용하여 세포독성을 측정하기 위하여, 신선한 골수 흡인을 프레드 허친슨 캔서 리서치 센터(Fred Hutchinson Cancer Research Center, 미국 워싱턴주 시애틀 소재)에서 구입하였다. 표적 세포(AML 아세포) 및 효과기 세포(T 세포) 세포의 수를, 각각의 샘플을 PerCP-cy5.5 항-인간 CD3[바이오레전드(BioLegend), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)] BV 510 항-인간 CD8 항체(바이오레전드, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), BUV650 항-인간 CD4(바이오레전드, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), PE-텍사스 레드 항-인간 CD33(바이오레전드, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), APC 항-인간 Flt3[비디 바이오사이언시스(BD Biosciences), 미국 캘리포니아주 새너웨이 소재]으로 염색하였다. 각각의 환자로부터의 250,000개의 총 골수 세포를 1 mL의 매질 중에서 24-웰 플레이트 상에서 평판배양하고, 5% CO₂ 대기 하에 37°C에서 배양하였다. P5F7 Flt3/CD3 이중특이적 항체를 완전한 RPMI 매질에서 10 nM까지 희석하고, 5-점 10-배 희석액을 제조하였다(투약 범위 10 내지 0.01 nM). 세포독성 검정을, 희석된 이중특이적 항체를 플레이트에 첨가하고, 37°C에서 4 일 동안 세포를 항온처리함으로써 개시하였다.
- [0308] 4일의 항온처리 후, AML 환자 세포의 생존력, T 세포 증식 및 활성화를, CD33+ CD45dim AML 아세포의 수, CD4+CD8+ 세포의 수, 및 CD25+ CD4+ 또는 CD25+ CD8+ 세포의 백분율을 각각 FACS 디바(Diva) 소프트웨어(비디 바이오사이언시스)를 사용하여 LSRII 유동 세포분석 상에서 계수함으로써 평가하였다. 결과는 자가조직 T 세포의 존재 하에 FLT3/CD3 이중특이성(P5F7)의 농도를 증가시킴으로써 유도된 1차 AML 세포의 효과적인 살해를 증명한다(도 5a, 5b, 5c, 5d, 5e 및 5f).
- [0309] 개시된 교시가 다양한 응용, 방법, 키트 및 조성물과 관련하여 기재되었지만, 본 명세서의 교시 및 하기 청구된 발명을 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 가능할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 상기 실시예는 개시된 교시를 보다 양호하게 설명하기 위해서 제공되고, 본원에 제시된 교시의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 교시가 이들 예시적인 양태와 관련하여 기재되었지만, 이러한 예시적인 양태의 다수의 변경 및 변형이 과도한 실험 없이 가능하다는 것을 당업자는 용이하게 이해할 것이다. 모든 이러한 변경 및 변형은 본 교시의 범주에 포함된다.
- [0310] 특허, 특허 출원, 논문, 교재 등을 비롯한 본원에 인용된 모든 참조문헌, 및 이에 인용된 참조문헌은 이들이 이미 포함되지 않은 정도까지, 전문이 본원에 참조로 혼입된다. 비제한적으로 정의된 용어, 용어 사용례, 기재된 기술 등을 비롯한, 혼입된 문헌 및 유사한 자료 중 하나 이상이 본원과 상이하거나 모순되는 경우, 본원이 우선한다.
- [0311] 상기 명세서 및 실시예는 본 발명의 구체적인 특정 양태를 상술하고, 본 발명자들에 의해서 고려되는 최적의 방식을 기재한다. 그러나, 이를 본문에서 아무리 상세하게 나타낼 수 있을지라도, 본 발명이 많은 방식으로 실시될 수 있고, 본 발명이 첨부된 청구범위 및 이의 임의의 등가물에 따라 해석되어야 함이 인정될 것이다.

수탁번호

[0312]

기탁기관명 : ATCC

수탁번호 : PTA-124227

수탁일자 : 20170601

기탁기관명 : ATCC

수탁번호 : PTA-124228

수탁일자 : 20170601

기탁기관명 : ATCC

수탁번호 : PTA-124229

수탁일자 : 20170601

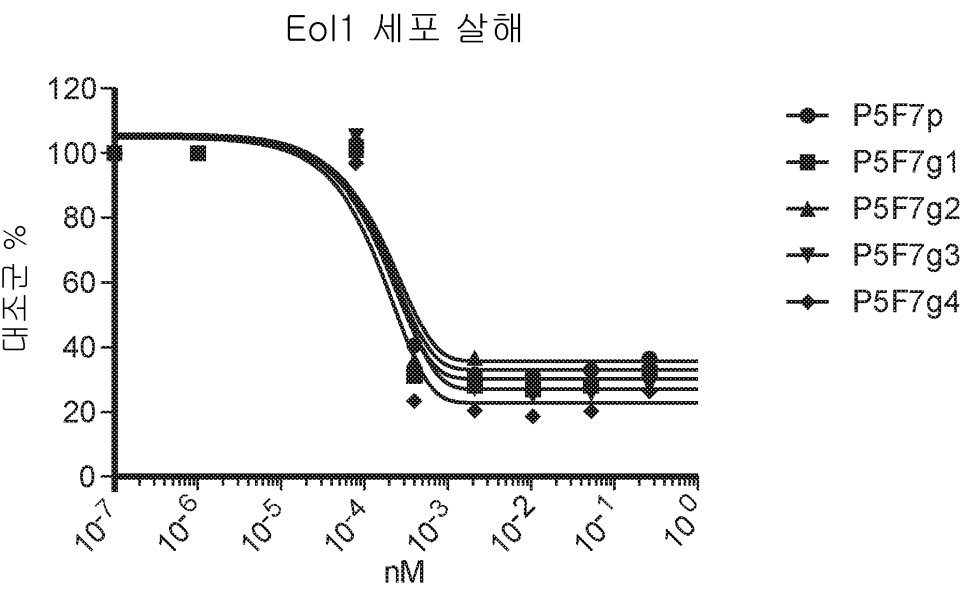
기탁기관명 : ATCC

수탁번호 : PTA-124230

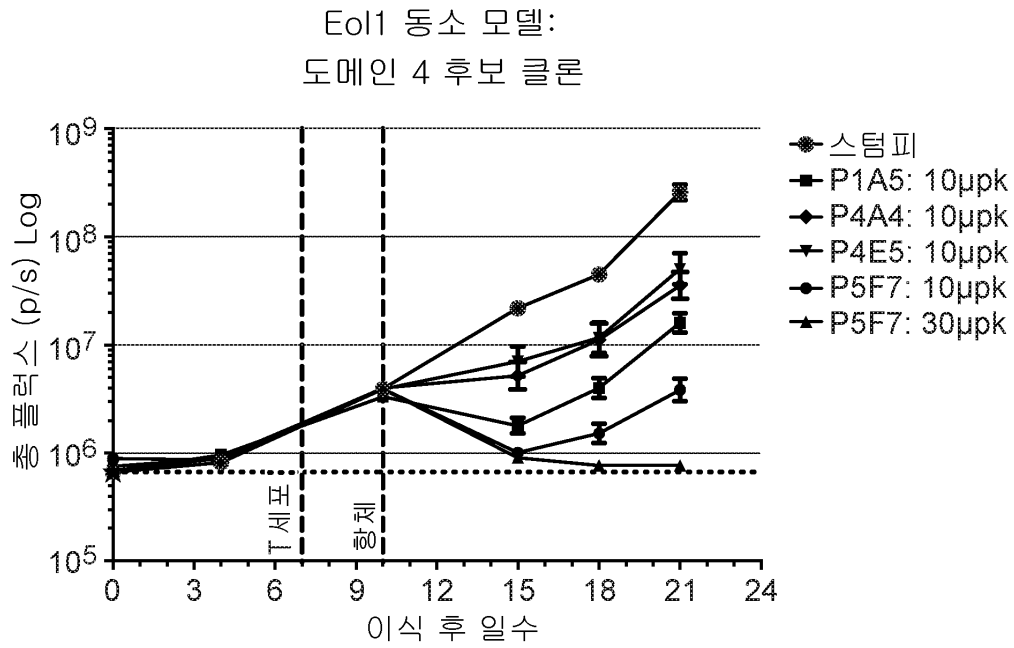
수탁일자 : 20170601

도면

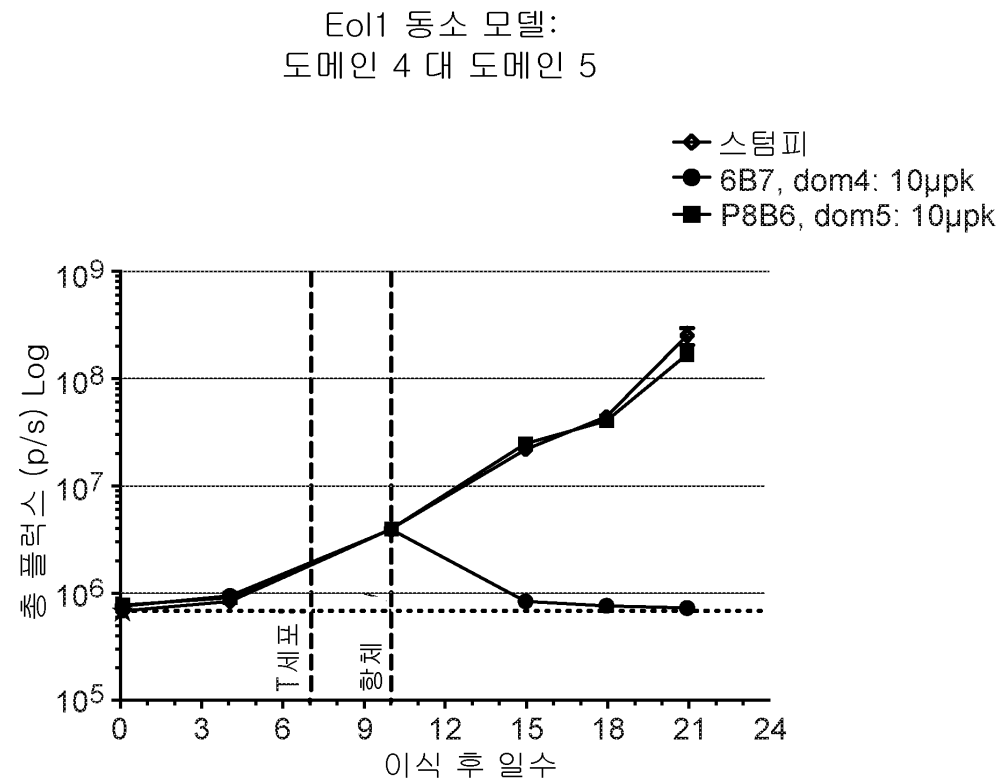
도면1



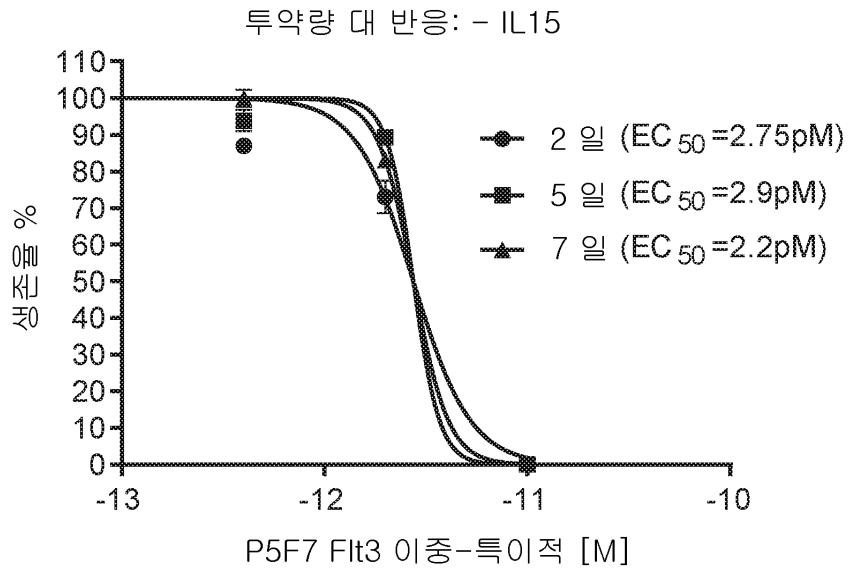
도면2



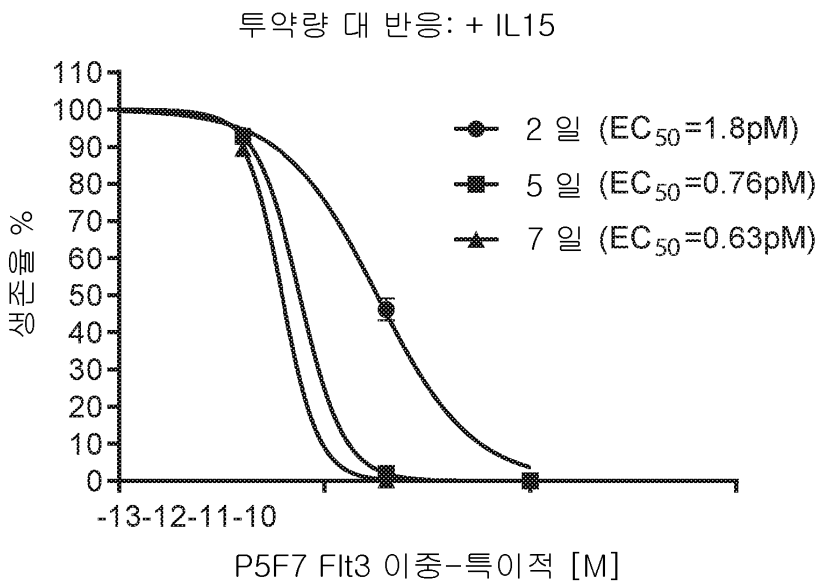
도면3



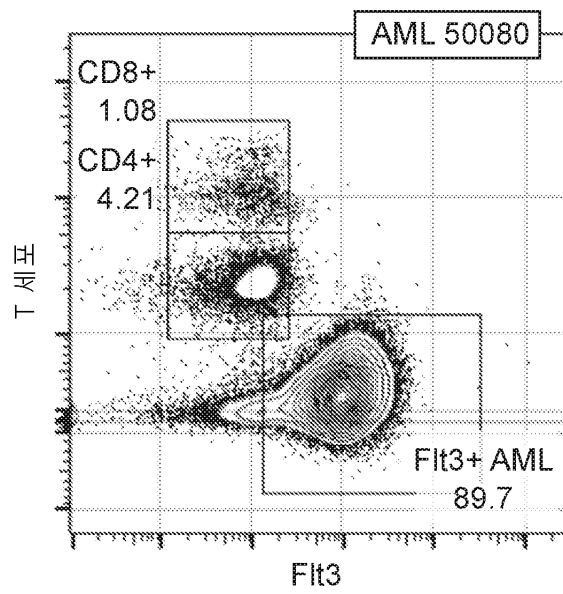
도면4a



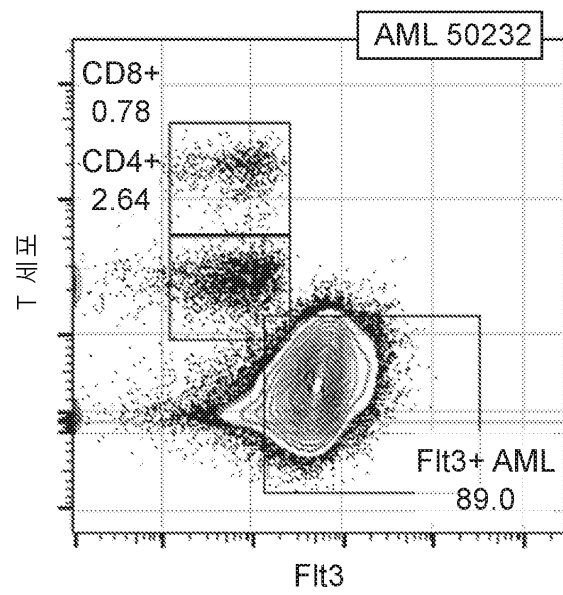
도면4b



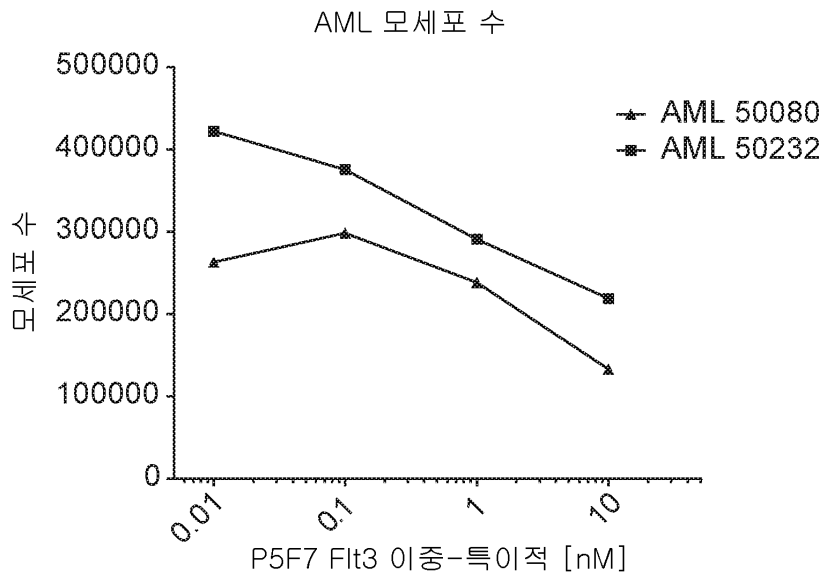
도면5a



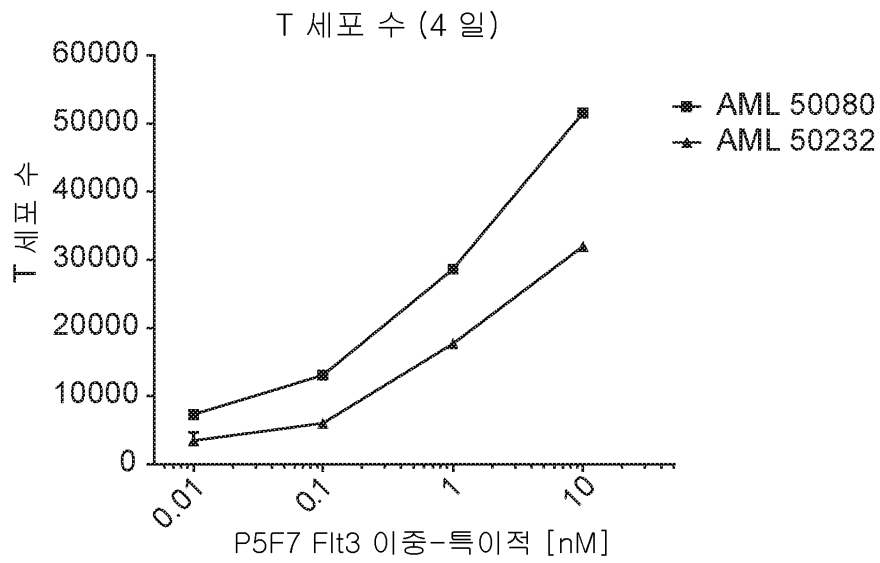
도면5b



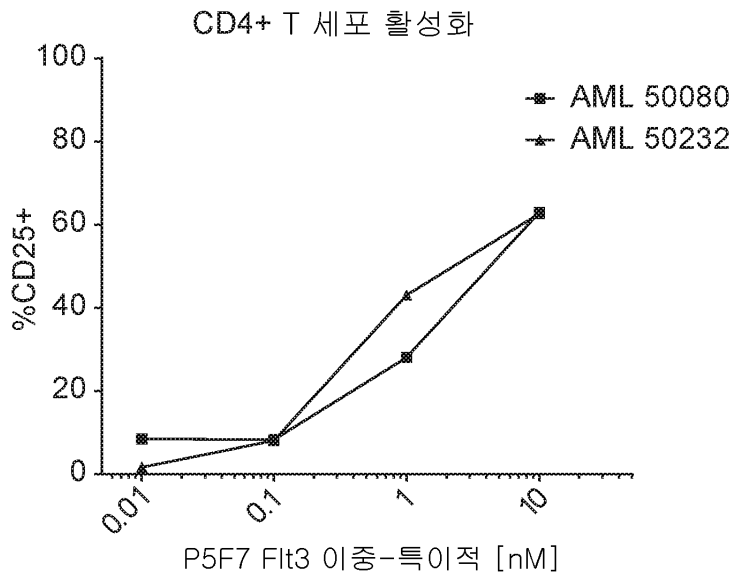
도면5c



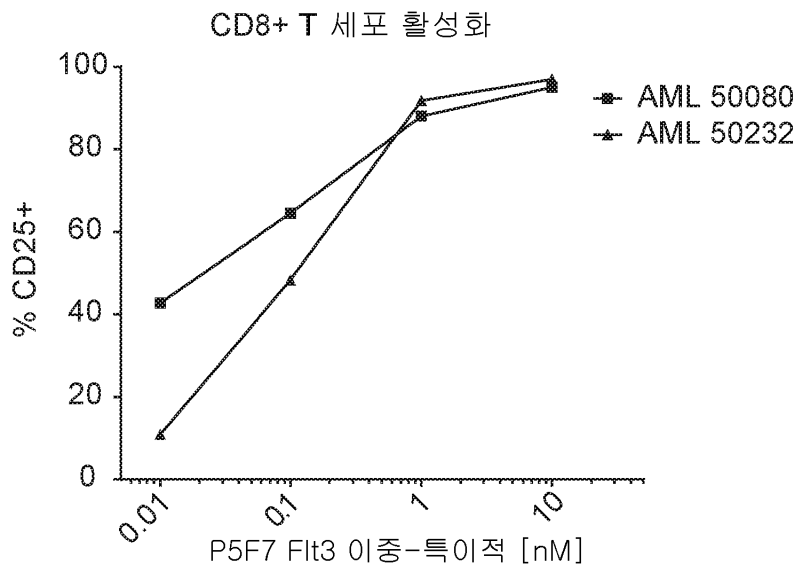
도면5d



도면5e



도면5f



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> PFIZER INC.

<120> ANTIBODIES SPECIFIC FOR FLT3 AND THEIR USES

<130> PC72360A

<150> US 62/514,574

<151> 2017-06-02

<150> US 62/660,908

<151> 2018-04-20

<160> 293

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

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 His Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

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

1 5 10 15

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

	20	25	30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Val Thr Tyr Ala Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Arg 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 Asp Ser Trp Ser Gly Ala Thr Gly Ala Ser Asp Thr Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 3

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 4

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Asp Tyr Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

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

1 5 10 15

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

[illegible]

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

<210> 6

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 7

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 8

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 9

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 10

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Val Met Ala Gly Leu Gly Tyr Asp Pro Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 11

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 12

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Ala Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Pro Tyr Met Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 13

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Pro Asn Glu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 14

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Met Leu Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 15

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 16

<

211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

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

100 105

<210> 18

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

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

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

<210> 19

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 20

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Val Gly Ser Trp Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

[illegible]

115

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 21

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

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

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Val Phe Ser Arg Tyr

20 25 30
Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

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

85 90 95
Ala Thr Leu Asp Phe Gly Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

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 Asn

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

35 40 45
Tyr Asp Thr Phe Thr 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 Arg Leu Glu Pro

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 24

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

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

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

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

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

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

<210> 26

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

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

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

65						70						75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
						85						90				95	
Ala	Arg	Asp	Leu	Ser	Pro	Ser	Asp	Val	Gly	Trp	Gly	Tyr	Gly	Phe	Asp		
						100						105				110	
Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
						115						120					
<210>	27																
<211>	107																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic Construct																
<400>	27																
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly		

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

	65	70	75	80	
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Leu					
	85		90		95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
	100		105		
<210>	28				
<211>	116				
<212>	PRT				
<213>	Artificial Sequence				
<220><223>	Synthetic Construct				

<400> 28

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Gly Ile Trp Asp Leu Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 29

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

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

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

65					70					75					80		
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Gly	Ser	Pro		
				85						90						95	
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
				100						105							
<210>	30																
<211>	120																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic Construct																
<400>	30																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser		
1					5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Met	Ser	Tyr		
				20						25						30	
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
				35						40						45	
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe		
				50						55						60	
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70						75						80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85						90						95	
Ala	Arg	Glu	Thr	Leu	Ile	Tyr	Pro	Ile	Pro	Phe	Glu	Leu	Trp	Gly	Gln		
				100						105						110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
				115						120							
<210>	31																
<211>	108																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic Construct																

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

<210> 32

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ile Glu Gly Ile Gly Gly Asp Leu Arg Tyr Asp Gly Tyr Asp Ala

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 33

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 34

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

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

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

 85 90 95
 Val Ser Gly Leu Trp Ala Gly Gly Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn

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

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

85 90 95

Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 36

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Gly Gly Thr Phe Gly Ser Tyr

1 5

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

Gly Gly Thr Phe Gly Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

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

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 6

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

Ile Pro Ile Phe Gly Thr

1 5

<210> 42

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Asp Ser Trp Ser Gly Ala Thr Gly Ala Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

Ser Tyr Thr Ile Ser

1 5

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 44

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 45

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Ile Ser

1 5 10

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 46

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

1 5 10 15

Gly

<210> 47

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

Ile Pro Ala Phe Gly Ile

1 5

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 48

Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Asp Tyr Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

Ser Tyr Asp Ile Ser

1 5

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Ile Ser

1 5 10

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

Gly Ile Ile Pro Val Ser Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 52

Ile Pro Val Ser Gly Arg

1 5

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

Val Arg Pro Thr Tyr Trp Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 54

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

Ser Tyr Tyr Ile Gly

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 55

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Gly

1 5 10

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 57

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

1 5 10 15
Gly

<210> 58

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 58

Ile Pro Trp Phe Gly Thr

1 5

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 59

Asp His His Asp Ser Pro Ser Gly Tyr Thr Ser Gly Gly Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 60

<211> 5

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 61

Gly Phe Ile Phe Ser Ser Phe

1 5

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

Gly Phe Ile Phe Ala Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

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

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 64

Ser Ser Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400>

> 65

Asp Arg Val Met Ala Gly Leu Gly Tyr Asp Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 66

Ser Phe Ala Met Ser

1 5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 67

Gly Phe Ile Phe Ser Ser Phe

1 5

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 68

Gly Phe Ile Phe Ser Ser Phe Ala Met Ser

1 5 10

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 69

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

1 5 10 15

Gly

<210> 70

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

Ser Gly Ser Gly Ala Ser

1 5

<210> 71

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 71

Ala Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Pro Tyr Met Asp Pro

1 5 10

<210> 72

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 72

Arg Tyr Ala Leu Ser

1 5

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400>

> 73

Gly Gly Val Phe Ser Arg Tyr

1 5

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 74

Gly Gly Val Phe Ser Arg Tyr Ala Leu Ser

1 5 10

<210> 75

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 75

Gly Ile Ile Pro Met Leu Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 76

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 76

Ile Pro Met Leu Gly Phe

1 5

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 77

Leu Asp Phe Gly Ala Leu Asp Tyr

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

Ser Phe Asp Ile Ser

1 5

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

Gly Gly Thr Phe Arg Ser Phe

1 5

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 80

Gly Gly Thr Phe Arg Ser Phe Asp Ile Ser

1 5 10

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

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

1 5 10 15

Gly

<210> 82

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

Ile Pro Ile Leu Gly Tyr

1 5

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

Asp Leu Gly Ala Pro Trp Ala Gly Tyr Pro Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 84

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 86

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

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

1 5 10 15

Gly

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 89

Gly Thr Arg Trp Trp Trp Gly Asp Ala Phe Asp His

1 5 10

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 90

Ser Tyr Ala Ile Gln

1 5

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

Gly Ile Val Gly Ser Trp Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 94
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 94
 Val Gly Ser Trp Gly Leu
 1 5
 <210> 95
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 95
 Ser Ala Phe Gly Glu Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 96
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 96
 Arg Tyr Ala Leu Ser
 1 5
 <210> 97
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 97
 Gly Gly Val Phe Ser Arg Tyr
 1 5
 <210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 98

Gly Gly Val Phe Ser Arg Tyr Ala Leu Ser

1 5 10

<210> 99

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 99

Gly Ile Ile Pro Met Leu Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 100

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

Ile Pro Met Leu Gly Phe

1 5

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 101

Leu Asp Phe Gly Ala Leu Asp Tyr

1 5

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 102

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 103

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 104

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 105

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 105

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

1 5 10 15

Gly

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 106

Ser Gly Gly Gly Arg Ser

1 5

<210> 107

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 107

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

1 5 10 15

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 108

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 109

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 109

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 110

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 111

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

1 5 10 15

Gly

<210> 112

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 112

Ser Gly Gly Gly Arg Ser

1 5

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 113

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

1 5 10 15

<210> 114

<211> 5

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 114

Asn Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 115

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr

1 5

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 117

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

1 5 10 15

Gly

<210> 118

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 118

Ser Gly Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 119

Gly Ile Trp Asp Leu Arg Tyr

1 5

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 121

Gly Gly Thr Phe Met Ser Tyr

1 5

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 122

Gly Gly Thr Phe Met Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 123

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

1 5 10 15

Gly

<210> 124

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 124

Ile Pro Ile Phe Gly Ile

1 5

<210>

> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 125

Glu Thr Leu Ile Tyr Pro Ile Pro Phe Glu Leu

1 5 10

<210> 126

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 126

Ser Tyr Ala Val Ser

1 5

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 127

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 128

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Val Ser

1 5 10

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 129

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

1 5 10 15

Gly

<210> 130

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 130

Ile Pro Ile Phe Gly Ile

1 5

<210> 131

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 131

Glu Gly Ile Gly Gly Asp Leu Arg Tyr Asp Gly Tyr Asp Ala

1 5 10

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 132

Asn Tyr Val Met Asn

1 5

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 133

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 134

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Val Met Asn

1 5 10

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 135

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

1 5 10 15

Gly

<210> 136

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

Ser Gly Ser Gly Ala Thr

1 5

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 137

Gly Leu Trp Ala Gly Gly Ile

1 5

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 138

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 139

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 140

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 141

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

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

1 5 10 15

Gly

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 142

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 143

Asp Tyr Tyr Ala Phe Ser Asp Pro Ala Tyr Gly Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 144

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 144

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 145

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 146

Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Thr

1 5

<210> 147

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

Arg Ala Ser Gln Tyr Val Ser Ala Ser Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

Gln Gln Tyr Ala Arg Ser Ser Thr

1 5

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 150

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 151

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 152

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 153

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 153

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 154

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 155

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Val Val

1 5 10

<210> 156

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 156

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 157

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 158

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 158

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val

1 5 10

<210> 159

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 159

Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 160

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 160

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 161

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Ser Arg Pro Val

1 5 10

<210> 162

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 162

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

1 5 10

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 163

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 164

Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Leu Thr

1 5

<210> 165

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 165

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Glu Leu Ala

1 5 10

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 166

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 169

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 170

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Ala Trp Val

1 5 10

<210> 171

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 171

Arg Ala Ser Gln Ser Val Pro Ser Ser Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 172

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 173

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 174

Arg Ala Ser Gln Ala Val Asp Ser Ser Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 175

Asp Ala Tyr Thr Arg Pro Ser

1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 176

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 177

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 178

Asp Thr Phe Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 179

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 180

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 180

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

1 5 10

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 181

Asp Thr Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 182

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 182

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr

1 5

<210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 184

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 184

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 185

Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 186

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 186

Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 187

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser

1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 188

Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 189

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 189

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 190

Gly Ala Ser Phe Arg Ala Ala

1 5

<210> 191

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 192

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 193

Asp Ala Ser Asp Leu Gln Arg

1 5

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 195

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

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

1 5 10

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 196

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 197

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val

1 5 10

<210> 198

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Met Pro Ala Leu Ala Arg Asp Gly Gly Gln Leu Pro Leu Leu Val Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn Asn Asp Ser Ser Val Gly

35 40 45

Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu Ser Pro Glu Asp Leu Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val Phe Lys His Ser Ser Leu

100 105 110

Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn Arg Gly Val Val Ser Met

115 120 125

Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala Gly Glu Tyr Leu Leu Phe

130

135

140

Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile Leu Phe Thr Val Ser Ile

145

150

155

160

Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr Leu Arg Arg Pro Tyr Phe Arg Lys Met

165

170

175

Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser Glu Ser Val Pro Glu Pro

180

185

190

Ile Val Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln Gly Glu Ser Cys Lys Glu

195

200

205

Glu Ser Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu

210

215

220

Phe Gly Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu

225

230

235

240

Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn Gln Thr Pro Gln Thr

245

250

255

<210> 199

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Asn Gln Asp Leu Pro Val Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn

1

5

10

15

Asn Asp Ser Ser Val Gly Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu

20

25

30

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

35

40

45

Val Tyr Glu Ala Ala Ala Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr

50

55

60

Leu Gln Val Leu Val Asp Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val

65

70

75

80

Phe Lys His Ser Ser Leu Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn
85 90 95
Arg Gly Val Val Ser Met Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala
100 105 110
Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile
115 120 125

Leu Phe Thr Val Ser Ile Arg
130 135

<210> 200

<211> 82

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

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

Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu Phe Gly
50 55 60
Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu Cys Thr
65 70 75 80
Arg Leu

<210> 201

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Phe Thr Ile Asp Leu Asn Gln Thr Pro Gln Thr Thr Leu Pro Gln Leu
1 5 10 15

Phe Leu Lys Val Gly Glu Pro Leu Trp Ile Arg Cys Lys Ala Val His

20 25 30

Val Asn His Gly Phe Gly Leu Thr Trp Glu Leu Glu Asn Lys Ala Leu

35 40 45

Glu Glu Gly Asn Tyr Phe Glu Met Ser Thr Tyr Ser Thr Asn Arg Thr

50 55 60

Met Ile Arg Ile Leu Phe Ala Phe Val Ser Ser Val Ala Arg Asn Asp

65 70 75 80

Thr Gly Tyr Tyr Thr Cys Ser Ser Ser Lys His Pro Ser Gln Ser Ala

85 90 95

Leu Val Thr Ile Val Glu

100

<210> 202

<211> 88

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Lys Gly Phe Ile Asn Ala Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp

1 5 10 15

Gln Tyr Glu Glu Phe Cys Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln

20 25 30

Ile Arg Cys Thr Trp Thr Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln

35 40 45

Lys Gly Leu Asp Asn Gly Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys

50 55 60

His Gln Pro Gly Glu Tyr Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln

65 70 75 80

Phe Thr Lys Met Phe Thr Leu Asn

85

<210> 203

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

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

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

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

<210> 204

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 204

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

65					70					75					80
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Glu	Pro
				85					90					95	
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
				100					105						
<210>	205														
<211>	123														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Synthetic Construct														
<400>	205														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1					5					10					15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
				20					25					30	
Ala	Val	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
				35					40					45	
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
				50					55					60	
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Ile	Glu	Gly	Ile	Gly	Gly	Asp	Leu	Arg	Tyr	Glu	Gly	Tyr	Asp	Ala
				100					105					110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
				115					120						
<210>	206														
<211>	109														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Synthetic Construct														

<400> 206

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

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

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

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

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

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

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

<210> 207

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 207

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Met Pro Ala Phe Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Ser Asp Glu Phe Gly Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 208

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 208

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 209

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 209

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Val Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

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

<210> 210

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 210

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 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 Tyr Thr 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 Arg Leu Glu Pro
 65 70 75 80

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

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

<210> 211

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 211

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

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

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 212

Asp Ile Val Met 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 Asn
 20 25 30

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 213

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 213

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

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

Ala Arg Asp Leu Ser Pro Ser Asp Val Gly Trp Gly Tyr Gly Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 214

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 214

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 Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Thr Phe Thr 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 Tyr Gly Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 215

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 215

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

1 5 10 15

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 216

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 Asp Val Ser Asp Leu
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 Tyr Thr 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 Tyr Ala Ser Ser Pro Ile

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 217

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 217

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Arg Asp Leu Ser Pro Ser Asp Val Gly Trp Gly Tyr Gly Phe Asp

100

105

110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 218

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 218

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 Lys Val Ser Asp Leu
 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 Tyr Thr 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 Tyr Thr Gly Ser Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 219

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 219

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

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

Ala Arg Asp Leu Ser Pro Ser Asp Val Gly Trp Gly Tyr Gly Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 220

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 220

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 Leu Ser Val Ser Asp Leu

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 Tyr Ser 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 Tyr Ser Ser Asn Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 221

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 221

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

1 5 10 15

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 222
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 222

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 Gly Ser Val Ser Asp Leu
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 Tyr Ser 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 Tyr Ala Ser Tyr Pro Ile

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 223

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 223

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Arg Asp Leu Ser Pro Ser Asp Val Gly Trp Gly Tyr Gly Phe Asp

100

105

110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 224

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 224

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 Asp Leu
 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 Phe Ser 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 Tyr Gly Thr Pro Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 225

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 225

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

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

Ala Arg Asp Leu Ser Pro Ser Asp Val Gly Trp Gly Tyr Gly Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 226

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 226

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

1 5 10 15

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

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 Tyr Ser 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 Tyr Ser Ala Ser Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 227

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 227

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

1 5 10 15

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 228

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 Asn
20 25 30

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

Tyr Asp Thr Phe Thr 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 Tyr Gly Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 229

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 229

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Pro Ser Asp Val Gly Trp Gly Tyr Gly Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 230

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 230

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 Leu
 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 Tyr Thr 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 Tyr Thr Gly Ser Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 231

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 231

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

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

Ala Arg Asp Leu Ser Pro Ser Asp Val Gly Trp Gly Tyr Gly Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 232

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 Leu

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 Tyr Thr 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 Tyr Thr Gly Ser Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 233

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 233

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Pro Ser Asp Val Gly Trp Gly Tyr Gly Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 234

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 234

Lys Gln Ser Tyr Asp Leu Phe Thr

1 5

<210> 235

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Met Pro Ala Leu Ala Arg Asp Gly Gly Gln Leu Pro Leu Leu Val Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn Asn Asp Ser Ser Val Gly

35 40 45
Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu Ser Pro Glu Asp Leu Gly
50 55 60
Cys Ala Leu Arg Pro Gln Ser Ser Gly Thr Val Tyr Glu Ala Ala Ala
65 70 75 80

Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr Leu Gln Val Leu Val Asp
85 90 95
Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val Phe Lys His Ser Ser Leu
100 105 110
Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn Arg Gly Val Val Ser Met
115 120 125
Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala Gly Glu Tyr Leu Leu Phe
130 135 140

Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile Leu Phe Thr Val Ser Ile
145 150 155 160
Arg Asn Thr Leu Leu
165

<210> 236

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

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
245 250 255

<210> 237

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

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 Leu Leu Gly Gly 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 Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 245 250 255
 <210> 238
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 238

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

245 250 255

<210> 239

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 239

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 Arg Val Arg Cys Pro Arg 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 Ala

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
Ser Ser 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
245 250 255

<210> 240

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 240

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtagtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240
tacacctgca acgta 255

<210> 241

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 241

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 Glu Val Glu Cys Pro Glu 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 Ala
 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
 Ser Ser 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 Glu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

<210> 242

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 242

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 120
 tggaaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgcct acagtccctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtagtgcac gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240
 tacacctgca acgta 255

<210> 243

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 243

Gly 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> 244

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 244

ggaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
 tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
 aaacacaaag tctac 255

<210> 245

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 245

Glu Gly Ile Gly Gly Asp Leu Arg Tyr Glu Gly Tyr Asp Ala

1 5 10

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 246

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Thr

1 5 10

<210> 247

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 247

Ser Tyr Tyr Ile Thr

1 5

<210> 248

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 248

Arg Ile Met Pro Ala Phe Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 249

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 249

Met Pro Ala Phe Gly Trp

1 5

<210> 250

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 250

Asp Glu Phe Gly Ala Phe Asp Val

1 5

<210> 251

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 251

Gly Gly Ile Ile Pro Met Leu Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

1 5 10 15

Gln Gly

<210> 252

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 252

Ile Pro Ser Phe Gly Ala

1 5

<210> 253

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 253

Arg Ile Ile Pro Ser Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 254

Asp Asp Gly Glu Gly Trp Thr Pro Pro Phe Gly Tyr

1 5 10

<210> 255

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 255

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

1 5 10 15

Gly

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 256

Gln Gln Tyr Gly Ser Glu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 257

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 257

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 258

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 258

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Leu Ile Thr

1 5 10

<210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 259

Asp Ala Tyr Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 260

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 260

Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 261

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 261

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Asp Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 262

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 262

Gln Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 263

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 263

Arg Ala Ser Gln Lys Val Ser Asp Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 264

Gln Gln Tyr Thr Gly Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 265

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 265

Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Asp Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 266

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Construct

<400> 266

Asp Ala Tyr Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 267

Gln Gln Tyr Ser Ser Asn Pro Ile Thr

1 5

<210> 268

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 268

Arg Ala Ser Gly Ser Val Ser Asp Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 269

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 269

Gln Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 270

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 270

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 271

Asp Ala Phe Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 272

Gln Gln Tyr Gly Thr Pro Pro Ile Thr

1 5

<210> 273

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 273

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Asp Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 274

Gln Gln Tyr Ser Ala Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 275

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 275

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 276

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 276

Asn Gln Asp Leu Pro Val Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn

1 5 10 15

Asn Asp Ser Ser Val Gly Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu

20 25 30

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

35 40 45

Val Tyr Glu Ala Ala Ala Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr

50 55 60

Leu Gln Val Leu Val Asp Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val

65 70 75 80

Phe Lys His Ser Ser Leu Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn

85 90 95

Arg Gly Val Val Ser Met Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala

100 105 110

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

115 120 125

Leu Phe Thr Val Ser Ile Arg

130 135

<210> 277

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 277

Asn Thr Leu Leu Tyr Leu Arg Arg Pro Tyr Phe Arg Lys Met Glu Asn

1 5 10 15

Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser Glu Ser Val Pro Glu Pro Ile Val

20 25 30

Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln Gly Glu Ser Cys Lys Glu Glu Ser

35 40 45

Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu Phe Gly

50 55 60

Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu Cys Thr
 65 70 75 80
 Arg Leu

<210> 278

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 278

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

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

Leu Val Thr Ile Val Glu
 100

<210> 279

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 279

Lys Gly Phe Ile Asn Ala Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp
 1 5 10 15
 Gln Tyr Glu Glu Phe Cys Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln

20 25 30
Ile Arg Cys Thr Trp Thr Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln
35 40 45

Lys Gly Leu Asp Asn Gly Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys
50 55 60
His Gln Pro Gly Glu Tyr Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln
65 70 75 80
Phe Thr Lys Met Phe Thr Leu Asn

85

<210> 280

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 280

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

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

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

<210> 281

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 281

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Asp Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 282

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 282

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	85	90	95
Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210>	283		
<211>	255		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Construct		
<400>	283		
gacattgtga tgactcaatc ccccgactcc ctggctgtgt ccctcggcga acgcgcaact		60	
atcaactgta aaagcagcca gtccctgttc aacgtccggt cgaggaagaa ctacctggcc		120	
tggtatcagc agaaacctgg gcagccgccg aagcttctga tctcatgggc ctcaactcgg		180	
gaaagcggag tgccagatag attctccgga tctggctccg gaaccgactt caccctgacg		240	
atttcgagct tgcaa		255	
<210>	284		
<211>	255		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Construct		
<400>	284		
gaagtccaac ttgtcgaatc gggaggaggc cttgtgcaac ccggtggatc cctgaggctg		60	
tcatgcgcgg cctcgggctt caccttttcc gattactaca tgacctgggt cagacaggcc		120	
cctggaaagg ggttggaaatg ggtggcattc atccggaata gagcccgcg atacacttcc		180	
gaccacaacc ccagcgtgaa ggggcgggtt accattagcc gcgacaacgc caagaactcc		240	
ctctacctcc aaatg		255	
<210>	285		
<211>	6		
<212>	PRT		

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 285

Ser Asp Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 286

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 287

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 287

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Thr

1 5 10

<210> 288

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 288

Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr

1 5

<210> 289

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 289

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

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 290

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 290

Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 291

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 291

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val Arg Ser Arg Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 292

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 292

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 293

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser