



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월27일

(11) 등록번호 10-2747565

(24) 등록일자 2024년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2875 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7021029

(22) 출원일자(국제) 2016년02월02일

심사청구일자 2021년01월20일

(85) 번역문제출일자 2017년07월26일

(65) 공개번호 10-2017-0108024

(43) 공개일자 2017년09월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/016165

(87) 국제공개번호 WO 2016/126702

국제공개일자 2016년08월11일

(30) 우선권주장

62/111,261 2015년02월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2012511014 A

Jenny H. Xie 외, J Immunol 192 (2014)\*

PATRICIA M. 외, The Journal of Rheumatology\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에이엘에스 테라피 디벨롭먼트 인스티튜트

미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 201,  
480 아스날 스트리트

(72) 발명자

린세쿰 존 엠.

미국 02130 매사추세츠주 자메이카 플레인 켄톤  
로드 19

지양 빙빙

미국 02135 매사추세츠주 브라이튼 커먼웰스 애비  
뉴 1455 아파트먼트 417

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 8 항

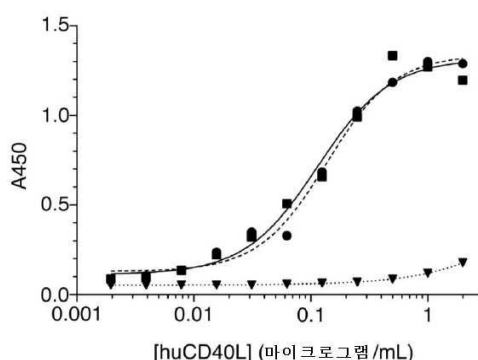
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 항-CD40L 항체 및 CD40L-관련 질환 또는 장애의 치료 방법

## (57) 요약

혈소판을 활성화하는 능력이 결여되도록 조작된 항-인간 CD40L 항체 및 CD40L-연관 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법.

## 대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

C07K 2317/52 (2013.01)

C07K 2317/71 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

**페린 스티븐 엔.**

미국 01951 매사추세츠주 뉴버리 노던 블러바드  
100

**길 알랜**

미국 01867-3959 매사추세츠주 리딩 헤더 드라이브  
6

**길 신시아 에이.**

미국 01867-3959 매사추세츠주 리딩 헤더 드라이브  
6

**비에이라 페르난도 지.**

미국 02114 매사추세츠주 보스턴 찰스 스트리트  
#337 139에이

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

CD40L에 결합하고, 경쇄 및 중쇄를 포함하는 단리된 인간화된 항체로서,

- (i) 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지거나,
- (ii) 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어지거나,
- (iii) 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지거나, 또는
- (iv) 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어지는 것인 단리된 인간화된 항체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지는 것인 단리된 인간화된 항체.

#### 청구항 3

경쇄 및 중쇄를 포함하는 단리된 인간화된 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서,

- (i) 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지거나,
- (ii) 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어지거나,
- (iii) 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지거나, 또는
- (iv) 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어지고,

진신 홍반성 루프스, 제1형 당뇨병, 중증 근무력증, 염증성 장 질환, 면역성 혈소판 감소성 자반증, 류마티스 관절염, 대장염, 약물 유발성 루프스 신장염, 이식편대숙주병, 이식 거부반응, 죽상경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 다초점성 운동 신경병증, 원발성 측삭 경화증, 척수성 근위축, 케네디병, 또는 척수손상 실조증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 근위축성 측삭 경화증, 약물 유발성 루프스 신장염, 이식편대숙주병, 이식 거부반응, 면역성 혈소판 감소성 자반증, 또는 진신 홍반성 루프스를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

이식편대숙주병, 또는 기관 이식 거부반응을 억제하기 위한, CD40L에 결합하고, 경쇄 및 중쇄를 포함하는 단리된 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서,

- (i) 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지거나,
- (ii) 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어지거나,
- (iii) 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지거나, 또는
- (iv) 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어지는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, CD40L에 결합하고, 경쇄 및 중쇄를 포함하는 단리된 항체를 포함하고,

경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지는 것인 억제학적 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 근위축성 측삭 경화증, 약물 유발성 루프스 신장염, 이식편대숙주병, 이식 거부반응, 면역성 혈소판 감소성 자반증, 또는 전신 홍반성 루프스를 치료하기 위한 억제학적 조성물.

#### 청구항 8

이식편대숙주병, 또는 기관 이식 거부반응을 억제하기 위한, CD40L에 결합하고, 경쇄 및 중쇄를 포함하는 단리된 항체를 포함하는 억제학적 조성물로서,

경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어지는 것인 억제학적 조성물.

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 PCT 출원은 2015년 2월 3일자로 출원된 미국 가출원 62,111,261의 이익을 주장하며, 이의 개시 내용은 이의 전문이 참고로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 항-CD40L 항체, 항체를 포함하는 조성물, 및 CD40L-관련 질환 또는 장애를 치료하기 위해서 이를 사용하는 방법.

[0005] **서열 목록**

[0006] 본 출원은 전자적으로 판독 가능한 포맷으로 본 명세서와 함께 제출된 서열 목록을 함유한다. 전자 서열 목록 파일은 2016년 2월 2에 생성되었고, "384897ST25.txt"로 명명되고, 32.6 KB의 크기를 갖는다. 전자 "384897ST25.txt" 파일의 서열 목록의 전문은 본 명세서에 참고로 포함된다.

**배경 기술**

[0007] CD40과 이의 리간드 CD40L의 상호작용은 면역 반응을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. CD40에 대한 CD40L의 결합은 공자극 분자, 예컨대 CD80 및 CD86을 상향조절하는 CD40 경로의 활성화를 촉발한다. 단클론성 항체에 의한 CD40과 CD40L 간의 상호작용의 차단은 다양한 전임상 모델에서 자가면역성 및 이식편 거부의 예방을 유발하는 것으로 밝혀져 있다. 최근, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis)의 마우스 모델에서, CD40L로 안내되는 항체는 질환 발병을 지연시키고, 생존 및 질환의 발병을 연장시키는 것으로 밝혀졌다. (참고로 포함된 미국 특허 번호 8,435,514). 초기 임상 연구에서, 인간화된 항-CD40L 항체 hu5c8은 루프스를 갖는 환자 및 면역성 혈소판 감소성 자반증(immune thrombocytopenic purpura)을 갖는 환자에서 효능을 나타내었다. 그러나, hu5c8로 치료된 환자에서 혈전증의 사건은 실험을 중단시켰다. 추가로, **생체내** 및 전임상 동물 연구는 Fc와 Fc 수용체 Fc $\gamma$ RIIa의 상호작용이 혈소판 활성화 및 응집을 야기하였고, 이것이 혈전 색전증 사건을 유발하였다는 것을 규명하였다. Fc 영역에 점 돌연변이를 도입하여 Fc 효과기 기능이 결여된 비글리코실화된(aglycosylated) 항-IC40L IgG1을 제조하는 것을 비롯하여, 면역글로불린 Fc 영역과 Fc $\gamma$ RIIa의 상호작용을 감소 또는 제거하기 위해서 다양한 접근법이 행해지고 있다. 다른 접근법은 Fc 영역이 결여된 항체 또는 Fc 영역에서 다수의 아미노산 치환을 함유하는 항체의 단편을 사용한다. 항-CD40L 항체, hu5c8은 인간 환자에서 효능을 나타내었지만, 시중에는 항-CD40L 항체가 존재하지 않는다. 따라서, 혈소판 활성화 또는 응집을 야기하지 않지만, 안정하고 CD40L에 결합하는 인간에게 투여하기 위한 개선된 항-CD40L 항체가 필요하다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

(특허문헌 0001) 미국특허공개공보 제2007/048300호

(특허문헌 0002) 미국특허공개공보 제2014/099317호

(특허문헌 0003) 미국등록특허 제7,547,438호

**발명의 내용**

[0008] 본 발명은 혈소판 응집, 및 수반되는 혈전증 위험을 감소 또는 제거하도록 조작된 Fc 도메인을 갖는, 인간 또는 비-인간 영장류에서 사용하기에 적합한 항-CD40L 항체를 제공한다. 본 발명의 일 양상에서, 본 발명은 마우스 항-인간 CD40L 항체 5c8의 인간화된 버전인 항체를 제공한다. 일 실시형태에서 본 발명의 항체는 인간 IgG1 컨센서스 프레임워크를 포함하며, 여기서 가변 경쇄 및 가변 중쇄는 5c8의 CDR 서열을 포함한다.

[0009] 본 발명의 일 양상은 CD40L에 결합하고, 경쇄 및 중쇄를 포함하는 단리된 항체이고, 여기서 (i) 경쇄는 서열번호 1과 적어도 95%의 서열 일치성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; (ii) 중쇄는 중쇄 가변 영역 및 Fc 영역을 포함하고, 여기서 a) 중쇄 가변 영역은 서열번호 2와 적어도 95%의 서열 일치성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; b) Fc 영역은 서열번호 3과 적어도 95%의 서열 일치성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 Fc 영역은 C11S, C14S 및 P23S로 이루어진 군으로부터 선택된 치환 중 하나 또는 이들의 조합

을 포함한다. 임의로, Fc 영역은 추가의 아미노산 치환 C5S를 포함한다.

[0010]

본 발명의 또 다른 양상은 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명에 따른 항체를 투여하는 단계를 포함하는, CD40L-연관 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이다. 본 발명의 일 실시형태는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 신경변성 또는 신경근 질환 또는 장애; 염증성 또는 면역 질환 또는 장애; 또는 자가면역 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법이다. 본 발명의 또 다른 실시형태는 대상체에게 CD28과 CD86 간의 상호작용을 차단하거나 또는 CD28과 CD80 간의 상호작용을 차단하는 화합물과 조합하여 투여되는, 치료적 유효량의 본 발명에 따른 항체를 투여하는 단계를 포함하는, CD40L-연관 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이다.

### 도면의 간단한 설명

[0011]

도 1a, 1b 및 1c는 hu5c8에 대한 중쇄 아미노산 서열(도 1a), JB5에 대한 중쇄 아미노산 서열 (도 1b) 및 JB5-K74R에 대한 중쇄 아미노산 서열(도 1c)을 나타낸 도면. 볼드체 유형으로 나타내어진 아미노산은 5c8에 대한 중쇄 서열과 JB5 및 JB5-K74R에 대한 중쇄 서열 사이에서 상이한 아미노산을 나타낸다.

도 2a 내지 도 2d는 JB5에 대한 경쇄 아미노산 서열(도 2a), JB5-R28K에 대한 경쇄 아미노산 서열(도 2b), hu5c8에 대한 Fc 영역 아미노산 서열(도 2c), 및 JB5에 대한 Fc 영역 아미노산 서열(도 2d)을 나타낸 도면. 볼드체 유형으로 나타내어진 아미노산은 5c8에 대한 경쇄 서열과 JB5-R28K에 대한 경쇄 서열 사이에서 상이한 아미노산, 및 hu5c8에 대한 Fc 영역과 JB5에 대한 Fc 영역 사이에서 상이한 아미노산을 나타낸다.

도 3은 JB5 항체(원, 점선), hu5c8 항체(사각형-실선), 및 대조군 CTLA4-IgG1(삼각형)의 인간 CD40L에 대한 상대적인 결합을 나타낸 그래프.

도 4는 인간 Fc 감마 수용체 단백질의 FCGR1A(원, 실선)(서열번호 22), FCGR2A(원, 점선)(서열번호 23), FCR3A(서열번호 24) 및 FCR3B(서열번호 25) 동형체에 대한 hu5c8 항체의 결합을 나타낸 그래프.

도 5는 JB5 항체가 인간 Fc 감마 수용체 단백질의 FCGR1A(서열번호 22), FCGR2A(서열번호 23), FCR3A(서열번호 24) 또는 FCR3B(서열번호 25) 동형체에 결합하지 않는 것을 나타낸 그래프.

도 6는 30℃에서 크기 배제 칼럼으로부터 실시된 JB5 항체에 대한 분석 크로마토그래피 용리 프로파일을 나타낸 도면.

도 7은 30℃에서 크기 배제 칼럼으로부터 실시된 hu5c8 항체에 대한 분석 크로마토그래피 용리 프로파일을 나타낸 도면.

도 8은 형광 활성화 세포 분류법(fluorescence activated cell sorting: FACS)에 의해서 평가되는 바와 같은, 처리되지 않은 혈소판 샘플(음성 대조군)에 대한 혈소판 활성화 마커 PAC1 항체의 결합을 나타낸 그래프.

도 9는 FACS에 의해서 평가되는 바와 같은, 항-PAC1 항체의 결합을 나타낸 그래프.

도 10은 FACS에 의해서 평가되는 바와 같은, 혈소판을 CD40L과 함께 인큐베이션시킨 후 혈소판에 대한 항-PAC1 항체의 결합을 나타낸 그래프.

도 11은 FACS에 의해서 평가되는 바와 같은, 혈소판을 CD40L과 hu5c8 항체의 면역 복합체와 함께 인큐베이션시킨 후 혈소판에 대한 항-PAC1 항체의 결합을 나타낸 그래프.

도 12는 FACS에 의해서 평가되는 바와 같은, 혈소판을 CD40L과 JB5 항체의 면역 복합체와 함께 인큐베이션시킨 후 혈소판에 대한 항-PAC1 항체의 결합을 나타낸 그래프.

도 13은 FACS에 의해서 평가되는 바와 같은, 혈소판을 CD40L과 hu5c8 F(ab')<sub>2</sub>의 면역 복합체와 함께 인큐베이션시킨 후 혈소판에 대한 항-PAC1 항체의 결합을 나타낸 그래프.

도 14는 혈소판을 20 μM의 ADP, 5 μg/ml의 CD40L, CD40L과 hu5c8의 면역 복합체, CD40L과 JB5 항체의 면역 복합체 또는 CD40L과 hu5c8 F(ab')<sub>2</sub>의 면역 복합체와 함께 인큐베이션시킨 후 3명의 사람의 혈소판으로부터의 FACS 결과를 나타낸 산점도 그래프.

도 15는 항-CD40L 항체 JB5 및 hu5c8의 가변 경 영역 아미노산 서열(서열번호 1), 항-CD40L 항체 JB5 및 hu5c8의 가변 중 영역 아미노산 서열(서열번호 2), 항-CD40L 항체 hu5c8의 Fc 영역 아미노산 서열(서열번호 3), 항-CD40L 항체 JB5의 Fc 영역 아미노산 서열(서열번호 4), 항-CD40L 항체 JB5-R28K의 가변 경 영역 아미노산 서열

(서열번호 5), 항-CD40L 항체 JB5-K74R의 가변 중 영역 아미노산 서열(서열번호 6), 및 항-CD40L 항체 JB5의 경쇄 아미노산 서열(서열번호 7)을 제공한 도면.

도 16은 항-CD40L 항체 JB5를 암호화하는 경쇄 합성 뉴클레오타이드 서열(서열번호 8)을 제공하고(대문자는 엑손을 나타내고, 소문자는 합성 유전자의 인트론 서열을 나타냄), 또한 항-CD40L 항체 JB5의 중쇄 아미노산 서열(서열번호 9)을 제공한 도면.

도 17은 항-CD40L 항체 JB5의 중쇄를 암호화하는 합성 핵산 서열(서열번호 10)을 제공한 도면(대문자는 엑손을 나타내고, 소문자는 합성 유전자의 인트론 서열을 나타냄).

도 18은 항-CD40L 항체 JB5-R28K의 아미노산 서열(서열번호 11), 항-CD40L 항체 JB5-R28K의 경쇄를 암호화하는 합성 핵산 서열(서열번호 12)을 제공하고(대문자는 엑손을 나타내고, 소문자는 합성 유전자의 인트론 서열을 나타냄), 또한 항-CD40L 항체 JB5-K74R의 중쇄 아미노산 서열(서열번호 13)을 제공한 도면.

도 19는 항-CD40L 항체 JB5-K74R의 중쇄를 암호화하는 합성 핵산 서열(서열번호 14)을 제공한 도면(대문자는 엑손을 나타내고, 소문자는 합성 유전자의 인트론 서열을 나타냄).

도 20은 항-CD40L 항체 JB5의 중쇄 및 경쇄의 CDR의 아미노산 서열(각각 서열번호 15 내지 20) 및 hu5C8 중쇄의 아미노산 서열(서열번호 21)을 제공한 도면.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### 정의

"포함하다", "포함된", "포함하는", "함유하다", "함유하는" 등과 같은 용어는 미국 특허법에서 부여한 의미를 갖고; 이러한 용어는 포괄적이거나 개방성이고, 추가적인 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. "본질적으로 이루어진" 및 "본질적으로 이루어지다"와 같은 용어는 미국 특허법에서 이들에게 부여한 의미를 갖고; 이러한 용어는 청구된 발명의 기본적인 특징 및 신규 특징에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가적인 구성 성분 또는 단계의 포함을 허용한다. 용어 "이루어지다" 및 "이루어진"은 미국 특허법에서 이들에게 할당된 의미를 갖고; 이러한 용어는 폐쇄형이다.

용어 "치료하다", "치료" 등은 치료학적 치료 및 예방 치료를 포함한다. 치료학적 치료는 치료하고자 하는 질환, 병태 또는 장애의 징후 또는 증상을 갖는 대상체의 치료이다. 예방 치료는 질환, 병태 또는 장애의 명시적인 징후를 나타내지 않는 질환, 병태 또는 장애에 취약한 대상체의 치료를 지칭한다. 따라서, 치료는 질병의 징후 또는 증상의 정제, 부분적이거나 전체적인 완화, 또는 감소를 유발할 수 있고, 구체적으로는 비제한적으로 생존 연장을 포함한다.

"약"은 일부 약간의 부정확성(값의 정확치에 일부 접근함; 그 값에 대략적으로 또는 타당하게 근접함; 거의)을 허용하는 언급된 수치 값을 나타낸다. "약"에 의해서 제공된 부정확성이 관련 기술 분야에서 이러한 일상적인 의미로 달리 이해되지 않는 경우, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약"은 그러한 파라미터의 일상적인 측정 방법 및 사용 방법으로부터 발생할 수 있는 적어도 변화를 나타낸다. 또한, 범위의 개시는 모든 값, 및 전체 범위 내의 추가의 분할된 범위의 개시 내용을 포함한다.

접속사 "또는"의 사용은 "중 적어도 하나"와 상호 교환 가능하게 사용된다. 예를 들어: 구성물이 A 또는 B를 포함하는 경우, 방법은 A 및 B 중 적어도 하나를 포함해야 하지만, 또한 A 및 B 둘 모두를 포함할 수 있다. 마찬가지로, "A, B, C 또는 D"를 포함하는 구성물은 A, B, C 및 D의 군 중 적어도 하나를 포함해야 하지만, 또한 A, B, C 및 D 중 전부 또는 임의의 조합을 포함할 수 있다.

아미노산 치환은 본래 아미노산, 명시된 서열에서의 아미노산의 위치 및 대체 아미노산이 식별되는 관습에 의해서 나타내어지고, 예를 들어 C11S는 폴리펩타이드 서열의 위치 11에서 시스테인이 세린으로 대체된 것을 나타낼 것이다.

"5c8"은 CD40L에 결합하고, 수탁 번호 HB10916을 갖는 ATCC로부터 입수 가능한 하이브리도마에 의해서 생산되고, 미국 특허 5,474,771에 기술된 마우스 항-인간 항체를 지칭한다. "hu5c8"은 5c8의 인간화된 버전을 지칭하며, 이의 서열은 문헌[Karpusas, et al., Structure vol. 9, pp 321-329, (2001)]에 개시되어 있다.

폴리펩타이드 또는 아미노산 서열들 간의 % 일치성이 본 명세서에 언급되어 있다. 두 서열 간의 % 일치성은 겹의 수 및 각각의 겹(이것은 두 서열의 최적의 정렬을 위해서 도입될 필요가 있음)의 길이를 고려하여, 서열에 의해서 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다. 일치성은 "국지적인 일치성" 또는 "총괄적인 일치성"으로서 측



정될 수 있다. 국지적인 일치성은 그러한 서열의 스트링들 간의 매치에 의해서 결정되는 바와 같은 폴리펩타이드들 간의 서열 관련성 정도를 지칭한다. 총괄적인 일치성은 참조 폴리펩타이드의 전장과 비교한 폴리펩타이드의 서열 관련성 정도를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 일치성은 총괄적인 일치성을 의미한다. 본 개시 내용의 목적을 위해서, 총괄적인 일치성에 대한 백분율은 니들만(Needleman) 및 번치(Wunsch)((1970) J. Mol. (Biol. 48:444-453) 알고리즘을 사용하여, 12의 갭 페널티, 4의 갭 연장 페널티, 및 5의 프레임쉬프트 갭 페널티로 블라섬(Blossum) 62 스코어링 매트릭스를 사용하여 계산한다. 니들만 및 번치 알고리즘을 도입한 다수의 대중적인 사용 가능한 소프트웨어 프로그램, 예를 들어 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램이 존재한다.

[0020] CD40L은 CD154, gp39, T-BAM, 5c8 항원, 또는 TNF 관련 활성화 단백질(TRAP)로서 공지되어 있다.

[0021] 실시형태

[0022] 본 발명은 CD40L-연관 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하기 위한 치료학적 항-인간 CD40L 항체 및 본 발명의 항체의 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 다양한 예시적인 실시형태가 제공되지만, 본 발명은 개시된 실시형태가 아니라 청구범위에 의해서 제한되고자 한다.

[0023] 발명의 일 양상에서, 본 발명은 혈소판 활성화를 예방하도록 변형된 Fc 도메인을 갖는, hu5c8의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 CDR 서열을 갖는 인간 IgG1 컨센서스 프레임워크를 포함하는 항-CD40L 항체 hu5c8의 변형된 버전인 항체를 제공한다.

[0024] 표 1은 본 출원에 언급된 서열번호의 설명을 제공한다.

표 1

서열번호	서열의 설명
1	경쇄 가변 영역 아미노산 서열 (hu5c8 및 JB5)
2	중쇄 가변 영역 아미노산 서열 (hu5c8 및 JB5)
3	Fc 영역 아미노산 서열 (hu5c8)
4	JB5 Fc 영역 아미노산 서열
5	JB5-R28K 경쇄 가변 영역 아미노산 서열
6	JB5-K74R 중쇄 가변 영역 아미노산 서열
7	JB5 경쇄 아미노산 서열
8	JB5 경쇄 핵산 서열
9	JB5 중쇄 아미노산 서열
10	JB5 중쇄 핵산 서열
11	JB5-R28K 경쇄 아미노산 서열
12	JB5-R28K 경쇄 합성 유전자 핵산 서열
13	JB5-K74R 중쇄 아미노산 서열
14	JB5-K74R 중쇄 합성 유전자 핵산 서열
15	JB5 가변 경쇄 아미노산 서열의 CDR-1
16	JB5 가변 경쇄 아미노산 서열의 CDR-2
17	JB5 가변 경쇄 아미노산 서열의 CDR-3
18	JB5 가변 중쇄 아미노산 서열의 CDR-1
19	JB5 가변 중쇄 아미노산 서열의 CDR-2
20	JB5 가변 중쇄 아미노산 서열의 CDR-3
21	Hu5c8 중쇄 아미노산 서열

[0025]

[0026] 일 실시형태(실시형태 A)는 CD40L에 결합하고, 경쇄 및 중쇄를 포함하는 단리된 항체이고, 여기서 경쇄는 서열

번호 1과 적어도 90%, 또는 적어도 91%, 또는 적어도 92%, 또는 적어도 93%, 또는 적어도 94%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96% 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 일치성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄는 가변 중쇄 영역 및 Fc 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열번호 2와 적어도 90%, 또는 적어도 91%, 또는 적어도 92%, 또는 적어도 93%, 또는 적어도 94%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 일치성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, Fc 영역은 서열번호 3과 적어도 적어도 90%, 또는 적어도 91%, 또는 적어도 92%, 또는 적어도 93%, 또는 적어도 94%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 일치성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 Fc 영역은 C11S, C14S 및 P23S로 이루어진 군으로부터 선택된 치환 중 하나 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0027] 또 다른 실시형태(실시형태 B)는 실시형태 A에 따른 단리된 항체이며, 여기서 Fc 영역은 아미노산 치환 C5S를 추가로 포함한다.

[0028] 실시형태 A 및 B의 변형에서, 항체는 치환 T33W, S26D, 및 Q27E 중 어느 것도 포함하지 않는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0029] 실시형태 A 및 B의 다른 변형에서, 경쇄 가변 영역은 치환 R28K를 포함한다.

[0030] 실시형태 A 및 B의 일부 변형에서, 중쇄 및 경쇄의 CDR은 표 2에 열거된 서열을 갖는다.

표 2

CDR1 경쇄	ISCRASQRVSSSTYSYMH(서열번호 15)
CDR2 경쇄	YASNLES(서열번호 16)
CDR3 경쇄	QHSWEIPPT(서열번호 17)
CDR1 중쇄	SYMY(서열번호 18)
CDR2 중쇄	EINPSNGDTNFNEKFKS(서열번호 19)
CDR3 중쇄	SDGRNDMDS(서열번호 20)

[0031]

[0032] 실시형태 A 및 B의 추가의 다른 변형에서, 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 ICRRASQRVSSSTYSYMH(서열번호 15)를 포함한다. 추가로 다른 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 ICRRASQRVSSSTYSYMH(서열번호 15), 및 아미노산 서열 YASNLES(서열번호 16)와 QHSWEIPPT(서열번호 17) 중 하나 또는 둘 모두를 포함한다.

[0033] 실시형태 A 및 B의 일부 변형에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다. 추가로 다른 실시형태에서 경쇄 가변 영역은 서열번호 1의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어진다. 추가의 다른 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함한다. 추가로 다른 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진다. 추가의 다른 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0034] 실시형태 A 및 B의 다른 변형에서, 항체는 치환 T30H, Y33W, 또는 S54N 중 어느 것도 포함하지 않는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 실시형태 A 및 B의 항체의 일부 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 치환 T33W, S26D, 및 Q27E 중 어느 것도 포함하지 않는다. 실시형태 A 및 B의 다른 변형에서, 경쇄 가변 영역은 치환 T33W, S26D, 및 Q27E 중 어느 것도 포함하지 않고, 중쇄 가변 영역은 치환 T30H, Y33W, 또는 S54N 중 어느 것도 포함하지 않는다.

[0035] 실시형태 A 및 B의 추가로 다른 변형에서, 중쇄 가변 영역은 치환 K74R을 포함한다. 일 실시형태에서 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 SYMY(서열번호 18), EINPSNGDTNFNEKFKS(서열번호 19), 및 SDGRNDMDS(서열번호 20) 중 하나 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0036] 또 다른 실시형태에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함한다. 추가로 또 다른 실시형태에서 중쇄 가변 영역은 서열번호 2의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진다. 추가의 또 다른 실시형태에서 중쇄 가변 영역은 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함한다. 추가로 다른 실시형태에서 중쇄 가변 영역은 서열번호 6의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진다. 추가의 다른 실시형태에서 중쇄 가변 영역은 서열번호 6의 아미노산 서열로 이루어진다.

- [0037] 본 발명의 일 실시형태는 단리된 항체이며, 여기서 경쇄는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 실시형태는 단리된 항체이며, 여기서 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0039] 추가로 또 다른 실시형태는 단리된 항체이며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0040] 추가의 또 다른 실시형태는 단리된 항체이며, 여기서 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0041] 추가로 또 다른 실시형태는 단리된 항체이며, 여기서 경쇄는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0042] 또 다른 실시형태는 단리된 항체이며, 여기서 경쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0043] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 37℃에서 적어도 12시간의 기간 동안 안정하다.
- [0044] 또 다른 양상에서, 본 개시 내용은 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 CD40L-연관 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 항체, 또는 이의 혼합물은 대상체에게 단일요법으로서 투여될 수 있는데, 단일요법이란 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 항체가 근본적인 질환 또는 장애의 치료가 제공되는 환자에게 투여되는 유일한 치료제인 것을 의미한다고 고려된다. 본 발명의 항체를 사용한 단일요법은 다른 약물의 투여를 배제하지 않는데, 다른 약물의 비제한적인 예는 근육 이완제, 비스테로이드성 항-염증성 약물, 진통제, 및 항우울제이다. 따라서, 본 발명의 다양한 실시형태에서, 본 발명의 항체 중 하나 또는 이의 혼합물은 근본적인 질환 또는 장애의 치료에 제공되는 유일한 치료제이다.
- [0045] 본 발명의 항체, 또는 이의 혼합물은 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다고 고려된다. "와 조합하여"라는 것은 치료제들을 상이한 시기에, 상이한 빈도로, 동시에 또는 단일 투여 형태로 조합하여 투여하는 것을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 일 실시형태는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 신경변성 또는 신경근 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이다. 신경변성 또는 신경근 질환 및 장애는 알츠하이머병 (Alzheimer's Disease), 파킨슨병(Parkinson's Disease), 근위축성 측삭 경화증, 다초점성 운동 신경병증 (Multifocal Motor Neuropathy), 원발성 측삭 경화증(Primary Lateral Sclerosis), 척수성 근위축(Spinal Muscular Atrophy), 케네디병(Kennedy's Disease), 및 척수소뇌 실조증(Spinocerebellar Ataxia)을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0047] 또 다른 실시형태는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 근위축성 측삭 경화증을 갖는 대상체를 치료하는 방법이다.
- [0048] 본 발명의 일 실시형태는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 염증성 또는 면역 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이다. 염증성 또는 면역 질환 및 장애는 대장염, 약물 유발성 루프스 신장염, 이식편대숙주병, 이식 거부반응 및 죽상경화증을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0049] 추가의 또 다른 실시형태는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법이다. 자가면역 질환은 전신 홍반성 루프스, 제1형 당뇨병, 중증 근무력증, 염증성 장 질환, 면역성 혈소판 감소성 자반증 및 류마티스 관절염을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0050] 추가로 또 다른 실시형태는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 면역 반응을 억제하는 방법이다. 일 실시형태에서 면역 반응은 이식편대숙주병이다. 또 다른 실시형태에서 면역 반응은 기관 이식 거부반응이다.
- [0051] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 단일요법으로서 투여된다. 일 실시형태에서 항체는 JB5이고, 단일요법으로서 투여된다. 또 다른 실시형태에서 항체 JB5-K74R은 단일요법으로서 투여된다. 추가로 또 다른 실시형태에서 항체 JB5-R28K는 단일요법으로서 투여된다. 추가로 또 다른 실시형태에서 항체 JB5-R28K-K74R은 단일요법으로서 투여된다.

- [0052] 본 발명에 따른 방법의 일부 실시형태에서, 항체는 또 다른 치료제와 조합하여 투여된다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CD28과 CD86 간의 상호작용을 차단하거나 또는 CD28과 CD80 간의 상호작용을 차단하는 화합물과 조합하여 투여된다.
- [0054] 일부 실시형태에서 CD28과 CD86 간의 상호작용을 차단하거나 또는 CD28과 CD80 간의 상호작용을 차단하는 화합물은 CTLA4-Ig 융합 단백질이다. 일 실시형태에서 D28과 CD86 간의 상호작용을 차단하거나 또는 CD28과 CD80 간의 상호작용을 차단하는 화합물은 아바타셉트 또는 벨라타셉트 또는 갈릭시맙이다.
- [0055] **약제학적 조성물 및 투여 방법**
- [0056] 상기 장애 중 임의의 것을 치료하기 위해서, 본 개시 내용의 방법에 따라서 사용하기 위한 약제학적 조성물은 1 종 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부분적으로는 투여될 특정 조성물, 뿐만 아니라 조성물을 투여하는 데 사용되는 특정 방법에 의해서 결정된다. 따라서, 본 개시 내용의 방법에 유용한 화합물의 매우 다양한 적합한 제형이 존재한다(예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000] 참고).
- [0057] 비경구 투여에 적합한 제형은 수성 또는 비수성 등장성 멸균 주사 용액을 포함하며, 이것은 항산화제, 완충제, 정균제 및 제형을 의도되는 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁물을 포함한다.
- [0058] 본 개시 내용에 따라서 화합물은 임의의 적합한 수단에 의해서 투여될 수 있는데, 이는 치료하고자 하는 장애의 유형 및 화합물 자체의 본성에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체의 경우, 투여 경로는 바람직하게는 비경구, 예를 들어 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하를 포함한다. 바람직하게는, 비경구 투여는 주사, 가장 바람직하게는 정맥내, 근육내 또는 피하 주사에 의해서 제공된다. 투여될 양은 다양한 인자, 예컨대 임상적인 증상, 개체의 체중 및 다른 약물의 투여 여부에 좌우될 것이다. 적절한 투여 형태, 투여량 및 투여 경로의 결정은 약제학적 분야 및 의학 분야의 통상의 기술자의 수준 이내이다.
- [0059] **실시예**
- [0060] 하기 실시예는 본 발명의 항체를 제조 및 시험하는 방법을 설명한다. 일반적으로 분자 생물학 및 면역학 분야에서 접하는 기술된 조건 및 파라미터의 적합한 변형 및 개작은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다.
- [0061] **실시예 1: 항체 생산**
- [0062] 본 발명의 항체를 생산하기 위해서, 포유동물 세포, 예컨대 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary: CHO) 세포에서의 발현에 적합하도록 목적하는 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 핵산 서열을 설계하였다. 이어서, 핵산을 인공적으로 합성하고, 표준 분자 생물 기술을 사용하여 항체 발현 벡터 BPJPuro 내에서 결찰하였다. BPJPuro는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 면역글로불린의 선택적이고 안정한 발현에 최적화된 이중 유전자 포유동물 발현 벡터이다. 이어서 벡터를 CHO 세포 내로 형질감염시키고, 안정한 형질감염체를 선택하였다.
- [0063] JB5 항체의 생산
- [0064] 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 암호화하는 핵산(서열번호 10), 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 암호화하는 핵산(서열번호 8)을 합성하고, 항체 발현 벡터 BPJPuro 내에서 결찰하였다.
- [0065] 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 생성된 발현 벡터를 리포솜 매개 형질감염을 사용하여 CHO주(line)(CHO SA, 셀렉티스 에스에이(Collectis SA), 프랑스 파리 소재) 내로 형질감염시켰다. 프로마이신 선택에 의해서 안정한 형질감염체를 단리하고, 서브클로닝하여 클론 세포주를 제공하였다. 후보물질 세포주를 무혈청 현탁 배양에 적응시키고, IgG 생산 및 강한 성장에 대해서 스크리닝하였다. 세포주 중 하나를 선택하고, JB5라 명명하였고, 그 세포주를 파일럿 스케일 생물반응기에서 배양하고, 순차적인 농축, 단백질 A/G 친화도 크로마토그래피, 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해서 컨디셔닝된 배지로부터 항체 JB5를 정제하였다.
- [0066] **실시예 2: CD40L 결합 검정법**
- [0067] 3 부품 샌드위치 ELISA 검정법을 사용하여 모 항체 hu5c8에 대한 JB5 항체의 결합 속도론을 측정하였다. PBS 250 $\mu$ l의 3회 세척을 사용하여 모든 세척을 수행하였다. 96-웰 폴리스티렌 플레이트를 100 $\mu$ l/웰의 JB5 또는



hu5c8 항체( $2\mu\text{g/ml}$ )를 사용하여 16시간 동안  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 코팅하였다. 플레이트를 세척하고, 이어서 2% 소 혈청 알부민(PBS)로 1시간 동안 실온에서 차단하였다. 플레이트를 세척하고, 재조합 인간 CD40L 단백질(산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology), 미국 캘리포니아주 산타 크루즈 소재)을  $2000\text{ng/ml}$ 에서 출발하여 2-배 희석까지 적정하여 플레이트에 첨가하였다. 결합 및 세척 후에, 결합된 CD40L 단백질을  $100\mu\text{l}$ 의 비오틴화된 염소 항-인간 CD40L 다클론성 항체( $200\text{ng/ml}$ ) 및  $100\mu\text{l}$ 의 스트렙타비딘-호스래디쉬(horseradish) 퍼옥시다제 접합체를  $100\text{ng/ml}$ 로 사용하여 검출하였다. 크로마젠(chromagen) TMB( $3,3',5,5'$ -테트라메틸벤지딘) 및  $450\text{nm}$ 에서의 흡수의 분광광도계 분석법을 사용하여 비색계 검출을 수행하였다. 생성된 결합 곡선(도 3)은 JB5(원)가 모 항체 항체 hu5c8(사각형)과 비교하여 상당히 유사한 CD40L 결합을 갖는 것을 나타낸다. JB5와 동일한 Fc 도메인을 갖는 대조군 단백질 CTLA4-IgG1(삼각형)은 어떠한 유의한 결합도 나타내지 않았다. hu5c8 및 JB5에 대한  $\text{EC}_{50}$  계산치는 각각 114 및  $137\text{nM}$ 이었다. JB5-R28K 및 JB5-K74R은 JB5의 결합과 유사한 결합을 나타내었다.

[0068] **실시예 3: Fc 감마 수용체 결합 검정법**

[0069] hu5c8/인간 Fc 감마 수용체 결합 검정법

[0070] 고체상 ELISA 결합 검정법을 수행하여 모 hu5c8 항체에 대한 4종의 인간 Fc 감마 수용체 동형체의 결합 수준을 측정하였다.  $100\mu\text{l}$ /웰의 hu5c8 항체(인산염 완충 염수 중의  $2\mu\text{g/ml}$ )를 96 웰 폴리스티렌 플레이트의 웰에 넣고, 16시간 동안  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 인큐베이션시켰다. 플레이트를 차단하고, 재조합 인간 Fc 감마 수용체(FCGR) 단백질(산타 크루즈 바이오테크놀로지, 미국 캘리포니아주 산타 크루즈 소재)을  $5\mu\text{g/ml}$ 의 출발 농도로 2-배 희석까지 적정하였다. 하기와 같은 4종의 재조합 FCGR 동형체를 별개로 시험하였다: FCGR1A(CD64)(서열번호 22), FCGR2A(CD32)(서열번호 23), FCGR3A(CD16a)(서열번호 24), FCGR3B(CD16b)(서열번호 25). 결합 및 세척 후, 적절한 FCGR 동형체 특이적인 뮤린(murine) 다클론성 항체( $1000\text{ng/ml}$ ) 및 호스래디쉬 퍼옥시다제 접합체 염소 항-마우스 IgG 검출자 항체를 사용하여 FCGR을 검출하였다. 크로마젠 TMB( $3,3',5,5'$ -테트라메틸벤지딘) 및  $450\text{nm}$ 에서의 흡수의 분광광도계 분석법을 사용하여 비색계 검출을 수행하였다. 생성된 결합 곡선(도 4)은 모 hu5c8 항체가 높은 친화도로 활성화된 혈소판 상에서 발현되는 높은 친화도 FCGR1A(원, 실선) 수용체(서열번호 22) 및 FCGR2A 수용체(원, 점선)(서열번호 23)에 결합한다는 것을 예증한다. hu5c8 항체는 FCGR3A(서열번호 24) 또는 FCGR3B(서열번호 25) 동형체에 대해서는 어떤 결합도 나타내지 않았다.

[0071] JB5-인간 Fc 감마 수용체 결합 검정법

[0072] 고체상 결합 검정법을 사용하여 돌연변이 JB5 항체에 대한 인간 Fc 감마 수용체 동형체의 결합을 시험하였다.  $100\mu\text{l}$ /웰의 JB5(인산염 완충 염수 중의  $2\mu\text{g/ml}$ )를 16시간 동안 96 웰 폴리스티렌 플레이트 상에 코팅하였다. 플레이트를 차단하고, 재조합 인간 Fc 감마 수용체(FCGR) 단백질(산타 크루즈 바이오테크놀로지, 미국 캘리포니아주 산타 크루즈 소재)을  $5\mu\text{g/ml}$ 의 출발 농도로 2-배 희석까지 적정하였다. 하기와 같은 4종의 재조합 FCGR 동형체를 별개로 시험하였다: FCGR1A(CD64)(서열번호 22), FCGR2A(CD32)(서열번호 23), FCGR3A(CD16a)(서열번호 24), FCGR3B(CD16b)(서열번호 25). 결합 및 세척 후, 적절한 FCGR 동형체 특이적인 뮤린 다클론성 항체( $1000\text{ng/ml}$ ) 및 호스래디쉬 퍼옥시다제 접합체 염소 항-마우스 IgG 검출자 항체를 사용하여 FCGR을 검출하였다. 크로마젠 TMB( $3,3',5,5'$ -테트라메틸벤지딘) 및  $450\text{nm}$ 에서의 흡수의 분광광도계 분석법을 사용하여 비색계 검출을 수행하였다. 생성된 결합 곡선(도 5)은 이러한 검정법에서, JB5 항체가 활성화된 혈소판 상에서 발현되는 높은 친화도 FCGR1A 수용체(서열번호 22)와 FCGR2A 수용체(서열번호 23) 모두에 결합하지 않는다는 것을 예증한다. 모 hu5c8 항체와 마찬가지로, FCGR3A(서열번호 24) 또는 FCGR3B(서열번호 25)에 대해서는 어떤 결합도 관찰되지 않았다.

[0073] **실시예 4:  $22^{\circ}\text{C}$  및  $37^{\circ}\text{C}$ 에서의 JB5의 안정성**

[0074] JB5는 야생형 IgG1 항체에서 다이설파이드 연결 중 3개가 결여되어 있기 때문에, 항체가 안정한지, 즉 사량체의 완전 무손상(intact) 항체로서 존재하는지를 측정하기 위해서 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 JB5를 시험하였다. 3개의 다이설파이드 연결을 갖는 Hu5c8을 대조군으로서 사용하였다.

[0075] 2회의 실험을 수행하였고, 각각 JB5를 hu5c8과 비교하였다. 제1 실험에서, 크로마토그래피 전 및 그 동안 항체를 실온( $22^{\circ}\text{C}$ )에 놓았다. 생체내 조건을 모의실험하기 위해서, 제2 실험에서  $30^{\circ}\text{C}$ 에서의 크로마토그래피 이전에 항체를 인간 혈장 중에서  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. PBS 중의 20 마이크로그램의 JB5 또는 hu5c8을 프리-칼럼 필터 TSK젤 가드(TSKgel Guard) SW x1, ( $6.0\text{mm} \times 4.0\text{cm}$ ,  $7\mu\text{m}$  비드 칼럼)이 장치된 TSK 젤 G3000SW( $7.8\text{mm} \times 30\text{cm}$ ,  $5\mu\text{m}$  비드 칼럼)(토소 바이오사이언스(Tosoh Bioscience), 미국 펜실베이니아주 킹 오브

프러시아 소재) 내에 주사하였다. 이동상은 PBS였고, 용리 속도는 1.0mL/분이었고, 흡광도는 280nm에서 측정하였다. 22℃ 및 30℃ 둘 모두에서, JB5는 분자량 관찰치 183kDa(도 6)을 가졌고, hu5c8(도 7)은 사량체성 2가 형태인 항체와 일치하는 164kDa의 MW를 가졌다. hu5c8 항체와 JB5 간의 관찰치 19 kDa 차이는 JB5의 Fc 도메인의 증가된 글리코실화로 인한 것일 수 있다.

[0076] 실시예 5: 혈소판 활성화의 제거

[0077] CD40L 면역 복합체 매개 혈소판 활성화에 대한 JB5의 효과를 측정하기 위해서, 항체를 혈소판 세포 표면 마커 단백질 PAC-1을 유도하는 이의 능력에 대해서 검정하였다. 전혈을 건강한 지원자로부터 3.2%의 Na 시트레이트 튜브에 채혈하고, 처음 2ml는 폐기하였다. 15분 동안 120g에서 원심분리하여 혈소판 풍부 혈장을 제조하고, 인산염 완충 염수를 사용하여 혈소판수를  $1 \times 10^5$  세포/ml로 정규화하였다. 실온에서 15분 동안 예비인큐베이션시킴으로써 재조합 인간 CD40L(산타 크루즈 바이오테크놀로지, 미국 캘리포니아주 산타 크루즈 소재)과 시험 항체 hu5c8, JB5, 및 hu5c8 F(ab')<sub>2</sub>의 면역 복합체를 3:1(0.6944나노몰(nmol) CD40L:0.2315나노몰 항체)의 CD40L:항체 몰비로 제조하였다. 면역 복합체 혼합물을 정규화된 PBS/혈소판 용액 중에서 5μg/ml CD40L의 최종 농도로 희석하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 음성 대조군은 처리되지 않은 혈소판 및 CD40L 단독이었다. 정규화된 PBS-혈소판 용액 중의 20마이크로몰의 최종 농도로 ADP를 첨가함으로써 혈소판 활성화 양성 대조군을 제조하였다. 30분 인큐베이션시킨 후, 항-인간 PAC-1-FITC 접합된 항체를 모든 샘플에 첨가하고, 15분 동안 인큐베이션시켰다. 샘플을 2% 파라폼알데하이드:PBS 완충제 중에 1:1로 희석하고, 얼음 상에서 30분 동안 고정화시키고, 100g에서, 5분 동안 원심분리하여 세포를 펠렛화하였다. 세포를 PBS 중에 재현탁하였다. 형광 활성화 세포 분류법(FACS)을 구아바 이지사이트 유세포 분석기(Guava easyCyte flow cytometer)(이엠디 밀리포어, 인코퍼레이티드(EMD Millipore, Inc.), 미국 매사추세츠주 빌러리카 소재) 상에서 수행하였다. 플로우조(FlowJo) 소프트웨어(플로우조, 엘엘씨(FlowJo, LLC), 미국 오리온주 애쉬랜드 소재)를 사용하여 입수-후 분석을 수행하였다.

[0078] 처리되지 않은 혈소판 대조군 샘플을 사용하여 음성 및 양성 PAC-1 활성화 게이트(도 8)를 설정하였다. 20마이크로몰의 ADP로 활성화된 혈소판은 PAC-1 세포 표면 발현에서 유의한 증가를 가졌다(도 9). 공개된 관찰과 일치하게(예를 들어, 문헌[Mirabet, M., et al., *Molecular Immunology* 45, 937-944 (2008)] 참고), CD40L 단독은 낮은 수준에서 혈소판을 활성화시킬 수 있었다(도 10). 이러한 활성화는 CD40L은 hu5c8 항체와 함께 면역 복합체로서 존재하는 경우 상당히 증가되었다(도 11). 이에 반해서, CD40L과 복합된 조작된 항체 JB5는 매우 낮은 수준의 혈소판 활성화를 예증하였다(도 12). 이러한 CD40L:JB5 면역 복합체의 활성화 가능성 감소는 FcR 상호작용의 손실에 의해서 매개되는데, 그 이유는 hu5c8 F(ab')<sub>2</sub>:CD40L 면역 복합체(도 13) 또한 hu5c8-IgG1:CD40L 면역 복합체(도 11)에 비해서 혈소판을 활성화시키지 않았기 때문이다. 도 14은 혈소판을 20 μM의 ADP, 5μg/ml의 CD40L, CD40L과 hu5c8의 면역 복합체, CD40L과 JB5 항체의 면역 복합체 또는 CD40L과 hu5c8 F(ab')<sub>2</sub>의 면역 복합체와 함께 인큐베이션시킨 후 3명의 사람의 혈소판으로부터의 혈소판 활성화 결과를 나타낸다. JB5 면역 복합체는 CD40L과 hu5c8 F(ab')<sub>2</sub> 혈소판의 면역 복합체와 비교할 경우 유의한 혈소판 활성화를 나타내지 않았다( $p < 0.34$ (짝지워지지 않은 T 시험, 2 테일드(tailed);  $t=1.013$ ,  $df=4$ ). 추가로, JB5 면역 복합체는 hu5c8 면역 복합체와 비교할 경우 유의하게 더 낮은 혈소판 활성화를 나타내었다( $p < 0.005$ (짝지워지지 않은 T 시험, 2 테일드;  $t=5.586$ ,  $df=4$ )).

[0079] 본 개시 내용의 다수의 실시형태가 기술되어 있지만, 기본적인 실시예를 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 변경하여 본 발명의 방법 및 공정을 사용 또는 포함하는 다른 실시양태를 제공할 수 있다는 것은 자명하다. 실시 형태 및 실시예는 설명의 목적을 위함이고, 본 개시 내용을 제한하는 것으로서 해석되지 않아야 하고, 오히려 첨부된 청구범위가 본 발명의 범주를 한정한다.

도면

도면1a

중쇄 hu5c8(서열번호 21)

```

QVQLVQSGAE VVKPGASVKL SCKASGYIFT SYMYWVKQA PGQGLEWIGE
INPSNGDTNF NEKFYSKATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCTRSD
GRNDMDSWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

```

도면1b

중쇄 JB5(서열번호 9)

```

QVQLVQSGAE VVKPGASVKL SCKASGYIFT SYMYWVKQA PGQGLEWIGE
INPSNGDTNF NEKFYSKATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCTRSD
GRNDMDSWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS SDKTHTSPPS PAPELLGGSS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

```

도면1c

중쇄 JB5-K74R(서열번호 13)

```

QVQLVQSGAE VVKPGASVKL SCKASGYIFT SYMYWVKQA PGQGLEWIGE
INPSNGDTNF NEKFYSKATL TVDRSASTAY MELSSLRSED TAVYYCTRSD
GRNDMDSWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS SDKTHTSPPS PAPELLGGSS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

```

도면2a

경쇄 JB5(서열번호 7)

```

DIVLTQSPAT LSVSPGERAT ISCRASQRVS SSTYSYMHWY QQKPGQPPKL
LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SVEPEDFATY YCQHSWEIIP
TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLKADY EKHKVYACEV
THQGLSPVPT KSFNRGEC

```



도면2b

경쇄 JB5-R28K(서열번호 11)

```
DIVLTQSPAT LSVSPGEKAT ISCRASQKVS SSTYSYMHWY QQKPGQPPKL
LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SVEPEDFATY YCQHSWEIPP
TFGGGKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLsKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
```

도면2c

hu5c8 의 Fc 영역(서열번호 3)

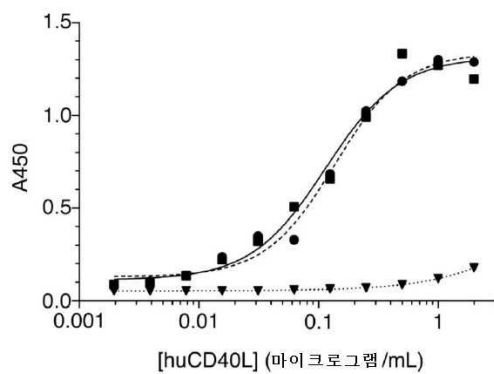
```
EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL
TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDGFF LYSKLTVDKS
RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK
```

도면2d

JB5 의 Fc 영역(서열번호 4)

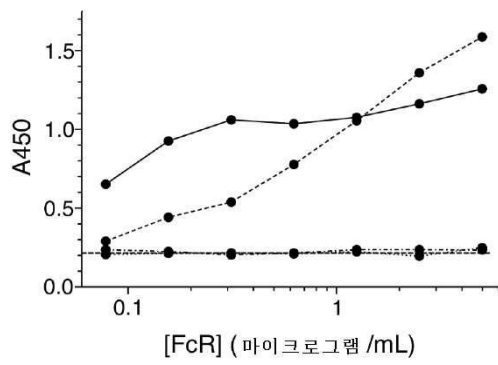
```
EPKSSDKTHT SPSPAPELL GGSsvFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL
TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDGFF LYSKLTVDKS
RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK
```

도면3

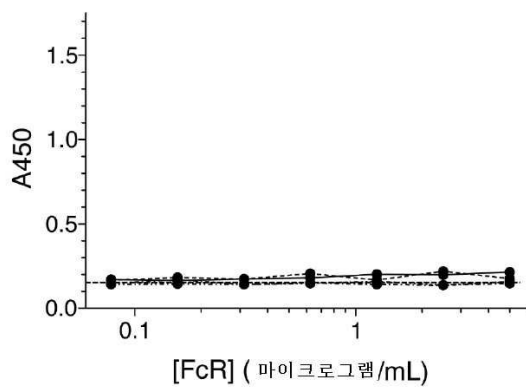




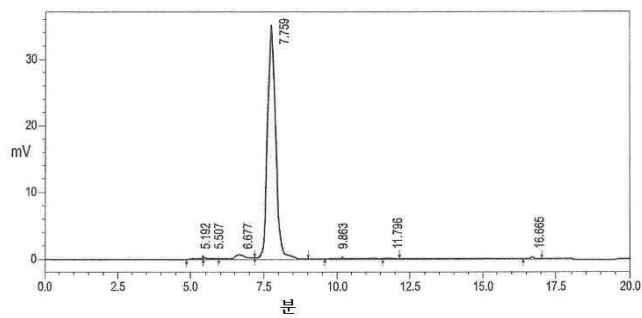
도면4



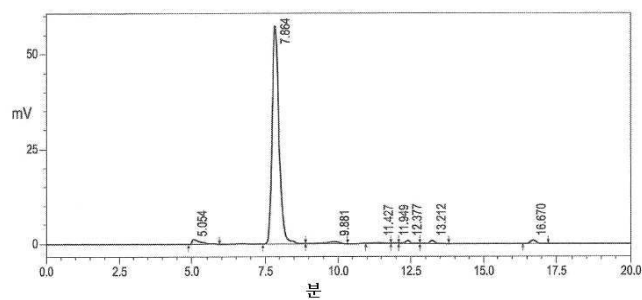
도면5



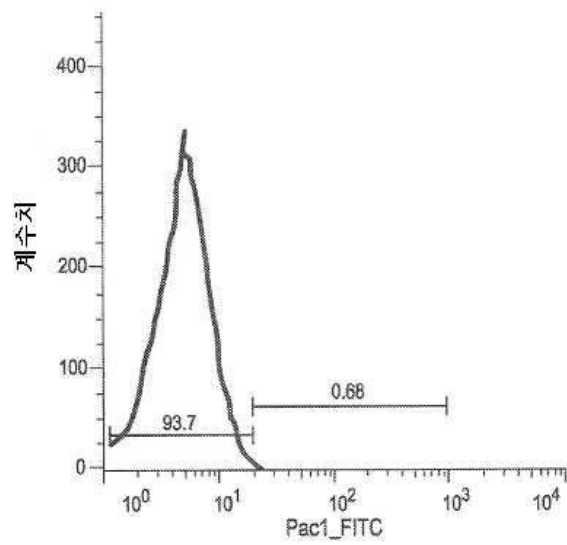
도면6



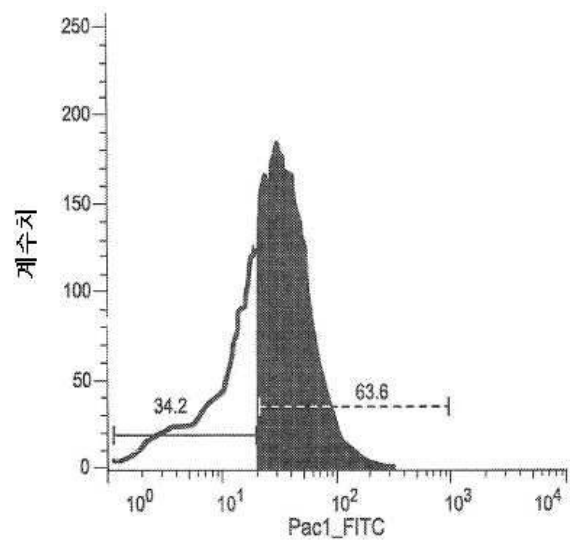
도면7



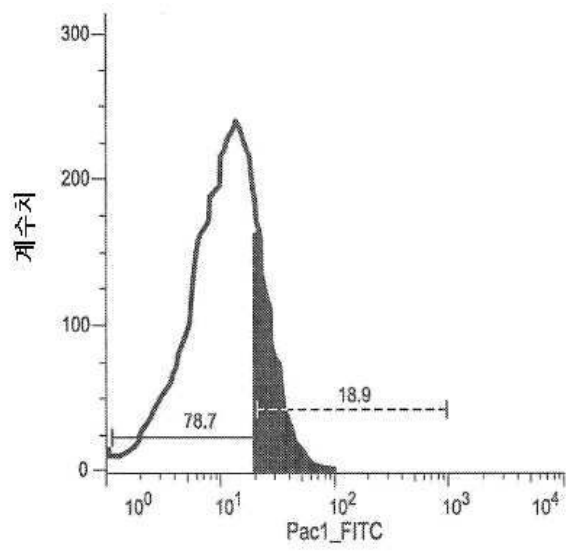
도면8



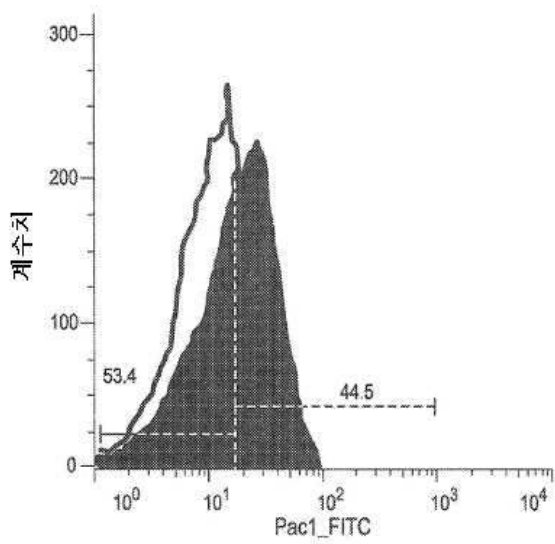
도면9



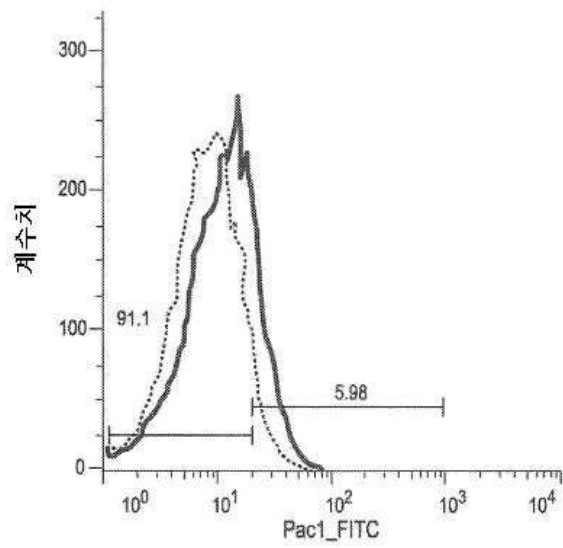
도면10



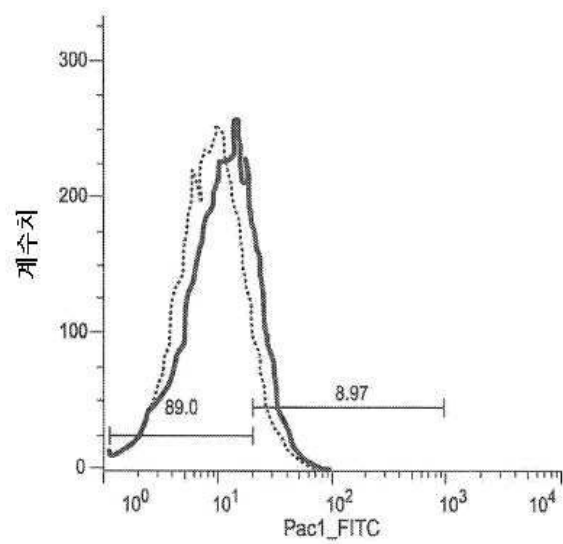
도면11



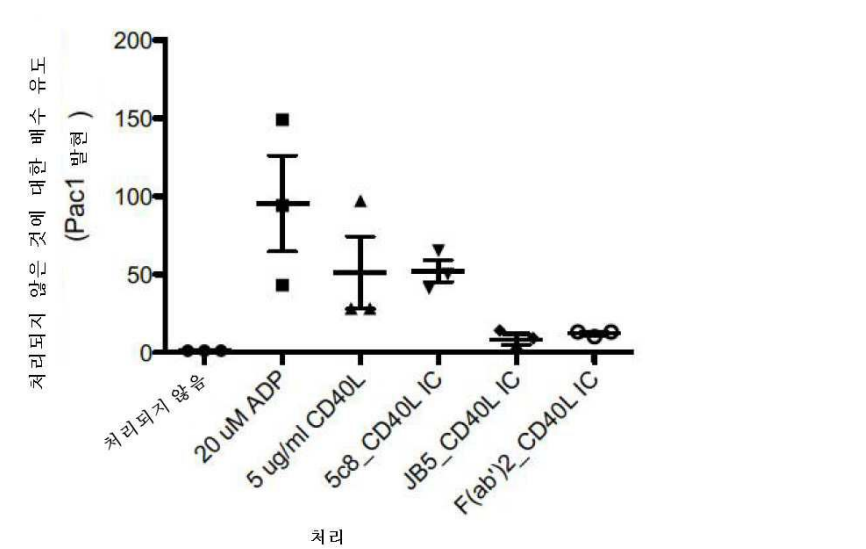
도면12



도면13



도면14



도면15

서열 번호	설명	서열
1	hu5c8 및 JB5 VL 영역	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQRVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFATYYCQHSWEIPTFGGGTKLEIK
2	hu5c8 및 JB5 VH 영역	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGINPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDATVYYCTRSDGRNDMDSWGQGLTVTVSS
3	Fc 영역	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
4	JB5 Fc 영역	EPKSCDKTHTSPPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
5	JB5-R28K VL 영역	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQKVSSTYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFATYYCQHSWEIPTFGGGTKLEIK
6	JB5-K74R VH 영역	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGINPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDATVYYCTRSDGRNDMDSWGQGLTVTVSS
7	JB5 경쇄 아미노산 서열	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQRVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFATYYCQHSWEIPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면16

서열번호	설명	서열
8	JB 경쇄 뉴클레오타이드 서열	<p>GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCCGTGTCCCCGGCG A GAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCTCCAGAGGGGTCTCCTCCTCCACC T ACTCCTACATGCACCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCAAGCT G CTGATCAAGTACGCCTCCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCCGCCAGGTCT C CGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAG C CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTCCTGGGAGATCCCCC C ACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGgaaatcaaaCGTACGGTGGCTGCAC C ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT G CCTCTGTTGTGTGCCTGTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT A CAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG T CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG A CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT C ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG A GTGTTAGTGA</p>
9	JB5 중쇄 아미노산 서열	<p>QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYMYWVKQAPGQGLEWIG E INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRS D GRNDMDSWGQGTILVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD Y FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTY I CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSSDKIHSTSPSPAPELLGGSSVFLFPPKPK D TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS T YRVVSVLTITLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV Y TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPVL D SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>



도면17

서열번호	설명	서열
10	JB5 종래 핵산 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGGTGAAGCCCGGCGCCTC CGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTCCGGCTACATCTTCACTCTCTACTACA TGTAAGCTGGTGAAGCAGGCCCCCGGCCAGGGCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCCCTCCAACGGCGACACCACTTCAACGAGAAGTCAAGTCCAA GGCCACCCCTGACCGTGGACAAAGTCCGCTCCACCCCTACATGGAGCTGT CCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACAGGTCCGAC GGCAGGAACGACATGGACTCCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGAACGTGT CTCCGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCTCCA AGAGCACTCTGGGGGCACAGCAGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGG CGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGAACCGTCCCTCCAGCAGCTGGGGCACCCAGACTACATC TGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg tgagaggccagcagagggaggagggtgtgtgtgtggaagccaggtcagc gtccctgcttgagcagcatcccggtatgagccccagtcacagggcagcag ggcagggcccgctgtgctcttcaacccggaggcctgtgcccggcccaactca tgtcaggggagagggtcttctggtttttcccccaggtctgtggcaggcac aggctaggtgcccccaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgtgtg gtcagacccctgcaagagccatataccgggaggacccctgccccgtaccta gccccccccaaaggccaaactctccactccctcagctcgggacaccttctc tctcccccagattccagtaactcccaatcttctctctgtcagAGCCCAATC TAGTGACAAAACCTCACACAAGCCCAAGGAGCCAGGtaagccagccaggt cctgcctccagctcaaggcgggacaggtgcccagagtagagtagcctgcac caggggacagggcccgagccgggtgtgtgacacgtccacccctcatctcttct cagCACCTGAACCTCTGGGGGATCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCAGGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTCTGCACCCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAGTGCAGGCTCTCCAAACAAAGCCCTCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggaacccgtgggtg cgagggccacatggacagagggccggtcgggccccccctctgcccctgagag tgacccgtgtacaaaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAG CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCAGCATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTCTCTCTTACAGCAAGCTCAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACTACACACAGAAGAGGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA taatga

도면18

서열번호	설명	서열
11	JB5-R28K 경쇄 아미노산 서열	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQKVSSTSYMHWYQQKPGQPPKL LIKVASNLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISVPEPEFATYYCQHSWEIIP TFGGGTGLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
12	JB5-R28K 경쇄 핵산 서열	GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCCTGTCCGTGTCCCCCGGCGA GAGGGCCACCATCTCTGCGAGGCTCCAGAGGCTCCTCCTCCACCT ACTCCTACATGCACTGGTACCAGCAGAAAGCCCGGCCAGCCCCCAAGCTG CTGATCAAGTACGCTCCAACTGGAGTCCGGCGTGCCTGCCAGGTTCTC CGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAGC CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTCCTGGGAGATCCCCCCC ACCTTCGGCGGGCCACCAAGCTGgaaatcaaaCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTG CCTCTGTTGTGCTGCTGAATACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGTTACTCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCAGCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTAGTGA
13	JB5-K74R 종쇄 아미노산	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYMYWVKQAPGQGLEWIGE INFSNGDTNFKSKATLTVDRASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMSWGQGLTVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSSDKHTSPSPAPPELLGSSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면19

서열번호	설명	서열
14	JB5-K74R 중쇄 핵산 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGGTGAAGCCCGGCGCCTC CGTGAAGCTGTCTCGCAAGGCCCTCCGGCTACATCTTCACCTCCTACTACA TGTAAGTGGGTGAAGCAGGCCCGCGCCAGGGCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCCCTCCAAACGGCGACACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGTCCAA GGCCACCTTGACCGTGGACAGGTCCGGCTCCACCGCCTACATGGAGCTGT CCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGCACCAGGTCCGAC GGCAGGAACGACATGGACTCCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGT CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCTCCA AGAGCACTCTGGGGGCGACAGCAGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTAC TTCCCGGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCCAGCGG CGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg tgagaggccagcagcagggagggaggggtgtctgtggaagccagggctcagc gctcctgcttgagcgcacatcccggtatgcagcccccagtcacagggcagcaa ggcagggccccgtctgctctttcaaccggagggcctctgcccggccccactca tgtctcagggagaggggtctctgtggttttttccccaggctctgtggcagggcac aggctaggtgccccataccccaggccctgcacacaaaggggcaggtgtgtgg gtctcagacctgcaaagagccatataccgggaggaacctgccccgcacctaa gccccccccaaaggccaaactctccactccctcagctcgggacacctctctc tctctccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagAGCCCAAATC TAGTGACAAACTCACACAAGCCACCGAGCCAGgttaagccagccagg cctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgccccagagtagagctgcac cagggacagggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttctc cagCACCTGAACTCCTGGGGGGATCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCGTCTGCAACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgtgggggtg cgagggccacatggacagagggccgggtcggccccacctctgcccgtgagag tgacccgtgtaccaaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCAAG GTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCCAGGTACG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCCGTGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA taatga

도면20

서열번호	설명	서열
15	JB5 CDR-L1	ISCRASQRVSSSTYSYMH
16	JB5 CDR-L2	YASNLES
17	JB5 CDR-L3	QHSWEIPPT
18	JB5 CDR-H1	SYMY
19	JB5 CDR-H2	EINPSNGDTNFNEKFKS
20	JB5 CDR-H3	SDGRNDMS
21	Hu5c8 중쇄	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYMYWVKQAPGGLEWIG EINPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTR SDGRNDMSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTCPCPAPPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPFPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNYTQKS LSLSPGK

# 서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALS THERAPY DEVELOPMENT INSTITUTE



<120> ANTI-CD40L ANTIBODIES AND METHODS FOR TREATING CD40L-RELATED  
DISEASES OR DISORDERS

<130> 224823-384897

<150> PCT/US2016/016165

<151> 2016-02-02

<150> 62/111,261

<151> 2015-02-03

<160> 25

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 1

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

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

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

<210> 2

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 2

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

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

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

<210> 3

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 3

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

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 4

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 4

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

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

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

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

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 210 215 220  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 225 230

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 5

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Lys Val Ser Ser Ser

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 6

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Asp Gly Arg Asn Asp Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 7

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

<210> 8

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 8

gacatcgtgc tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccgggcga gagggccacc                      60  
 atctctctgca gggcctccca gaggtgttcc tctccacct actcctacat gcaactgtac                      120  
 cagcagaagc ccggccagcc cccaagctg ctgatcaagt acgcctcaa cctggagtcc                      180  
 ggcggtgccc ccaggttctc cggtccggc tccggcaccg acttcacct gaccatctcc                      240  
 tccgtggagc ccgaggactt cgccacctac tactgccagc actcctggga gatccccccc                      300  
 accttcggcg gcggcaccaa gctggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc                      360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg                      420  
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg                      480  
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc                      540  
 agcacctga cgtgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc                      600  
 acctatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttagtga                      660

<210> 9

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Asp Gly Arg Asn Asp Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

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

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser

225 230 235 240

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



245 250 255  
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270  
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285  
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300  
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320  
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335  
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350  
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365  
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380  
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400  
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415  
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430  
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 10

<211> 1956

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 10

caggtgcagc tggatgcagtc cggcgccgag gtggtgaagc ccggcgccctc cgtgaagctg	60
tcctgaagg cctccggcta catcttcacc tcctactaca tgtactgggt gaagcaggcc	120
cccggccagg gcctggagtg gatcgccgag atcaaccctt ccaacggcga caccaacttc	180
aacgagaagt tcaagtccaa ggccacccctg accgtggaca agtccgcctc caccgcctac	240
atggagctgt cctccctgag gtccgaggac accgccgtgt actactgcac caggtccgac	300
ggcaggaacg acatggactc ctggggccag ggccacctgg tgaccgtgtc ctccgctagc	360
accaagggcc catcggtctt ccccttgga cctcctcca agagcacctc tgggggcaca	420
gcagccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtagcggg gtcgtggaac	480
tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggtg tcctacagtc ctcaggactc	540
tactccctca gcagcgtggg gaccgtgccc tcagcagct tgggcacca gacctacatc	600
tgcaactga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtgg tgagaggcca	660
gcacaggagg ggagggtgtc tgctggaagc caggctcagc gctcctgcct ggacgcatcc	720
cggctatgca gcccagtc ccaggcagca ggccaggccc gtctgcctct tcaccggag	780
gcctctgccc gcccactca tgctcaggga gagggtcttc tggtttttc cccagctct	840
gggcaggcac aggttaggtg cccctaacc aggccctgca cacaaggagg caggtgctgg	900
gctcagacct gccaaagacc atatccggga ggacctgcc cctgacctaa gcccaccca	960
aaggccaaac tctccactc ctcagctcgg acaccttctc tctcccaga ttccagtaac	1020
tcccaatctt ctctctgag agcccatac tagtgacaaa actcacaca gcccaccgag	1080
cccagtaag ccagcccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt	1140
agcctgcatc cagggacagg cccagccgg gtgctgacac gtccacctcc atctcttct	1200
cagcacctga actcctgggg ggatcctcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca	1260
ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag	1320
accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca	1380
agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtcctgc	1440
accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag	1500
ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccgtgggggtg cgagggccac	1560
atggacagag gccggctcgg cccacctct gccctgagag tgaccgtgt accaacctct	1620
gtccctacag ggccgcccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag	1680
ctgaccaaga accaggctcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1740
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1800
ctggactccg acggctctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1860

cagcagggga acgtcttctc atgtctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1920

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa taatga 1956

<210> 11

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 11

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Lys Val Ser Ser Ser

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190  
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205  
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215  
<210> 12  
<211> 660  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetically Generated Sequence  
<400> 12  
gacatcgtgc tgacceagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gagggccacc 60  
atctcctgca gggcctccca gaaggtgtcc tctccacct actcctacat gcactggtac 120  
  
cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgatcaagt acgcctccaa cctggagtcc 180  
ggcgtgcccc ccaggttctc cggtccggc tccggcaccg acttcaccct gaccatctcc 240  
tccgtggagc ccgaggactt cgccacctac tactgccagc actcctggga gatccccccc 300  
accttcggcg gcggcaccaa gctggaaatc aaacgtacgg tggtcgcacc atctgtcttc 360  
atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420  
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480  
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540  
  
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600  
acctatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttagtga 660  
<210> 13  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetically Generated Sequence  
<400> 13  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

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

275                                      280                                      285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
290                                      295                                      300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
305                                      310                                      315                                      320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
325                                      330                                      335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
340                                      345                                      350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
355                                      360                                      365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
370                                      375                                      380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
385                                      390                                      395                                      400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
405                                      410                                      415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
420                                      425                                      430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435                                      440                                      445

<210> 14  
<211> 1956  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetically Generated Sequence  
<400> 14

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtggtgaagc cgggcgcctc cgtgaagctg 60  
tcctgcaagg cctccggcta catcttcacc tcctactaca tgtactgggt gaagcaggcc 120

cccggccagg gcctggagtg gatcggcgag atcaaccctt ccaacggcga caccaacttc 180  
aacgagaagt tcaagtccaa ggccaccctg accgtggaca ggtccgcctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgag gtccgaggac accgccgtgt actactgcac caggtccgac 300  
ggcaggaacg acatggactc ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgtc ctccgctagc 360  
accaagggcc catcggctct ccccttgga cctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420  
gcagccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480  
tcaggcgcgc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccgctg tctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgcc tccagcagct tgggcacca gacctacatc 600  
tgcaactga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtgtg tgagaggcca 660  
gcacaggag ggagggtgtc tgcctggaag caggtcagc gctcctgcct ggacgcattc 720  
cggctatga gcccagtc agggcagcaa ggcaggcccc gtctgcctct tcaccggag 780  
gcctctgccc gcccactca tgcctaggga gagggctctt tggctttttc cccaggtctt 840  
gggcaggcac aggttaggtg cccctaacc aggcctgca cacaaggagg caggtgctgg 900  
gtcagacct gccaaagacc atatccggga ggaccctgcc cctgacctaa gcccaccca 960

aaggccaaac tctccactcc ctcagctcgg acacctctc tctcccaga ttccagtaac 1020  
tcccaatctt ctctctgag agcccaaatc tagtgacaaa actcacacaa gccaccgag 1080  
cccagtaag ccagcccagg cctcgcctc cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt 1140  
agcctgcac caggagcagg cccagccgg gtgctgacac gtccacctcc atctcttct 1200  
cagcacctga actcctgggg ggatcctcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca 1260  
ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag 1320  
acctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca 1380

agcccgggga ggagcaglac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtcctgc 1440  
accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag 1500  
ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccgtggggtg cgagggccac 1560  
atggacagag gccggctcgg ccacacctc gccctgagag tgaccgctgt accaacctct 1620  
gtccctacag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 1680  
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1740  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1800

ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1860  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1920  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa taatga 1956

<210> 15

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 15

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

1 5 10 15

Met His

<210

> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 16

Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 17

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Pro Thr

1 5

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 18

Ser Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 19



<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 19

Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 20

Ser Asp Gly Arg Asn Asp Met Asp Ser

1 5

<210> 21

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically Generated Sequence

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

325 330 335  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350  
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
  
 370 375 380  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
  
 435 440 445  
 <210> 22  
 <211> 374  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 22  
 Met Trp Phe Leu Thr Thr Leu Leu Leu Trp Val Pro Val Asp Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser  
 20 25 30  
 Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu  
 35 40 45  
  
 Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln  
 50 55 60  
 Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser  
 65 70 75 80  
 Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile  
 85 90 95

Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg  
 100 105 110

Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys  
 115 120 125

Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe  
 130 135 140

Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile  
 145 150 155 160

Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr  
 165 170 175

Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro  
 180 185 190

Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val  
 195 200 205

Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln  
 210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys Thr Leu Arg Gly Arg Asn  
 225 230 235 240

Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly  
 245 250 255

Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg  
 260 265 270

Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro  
 275 280 285

Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu  
 290 295 300

Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys  
 305 310 315 320

Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys  
 325 330 335

Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Glu Leu Lys

340 345 350  
Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg Lys  
355 360 365

Glu Pro Gln Gly Ala Thr

370

<210> 23

<211> 317

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly

50 55 60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser

100 105 110

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

115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His

130 135 140

Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly

145 150 155 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln

165 170 175  
 Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly  
 180 185 190  
 Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro  
 195 200 205  
 Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile Val Ala Val Val Ile  
 210 215 220  
 Ala Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr  
 225 230 235 240

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

Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn  
 305 310 315

<210> 24

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu

50                      55                      60  
 Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr  
 65                      70                      75                      80  
 Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu  
                     85                      90                      95  
 Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln  
  
                     100                      105                      110  
 Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys  
                     115                      120                      125  
 His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn  
                     130                      135                      140  
 Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro  
 145                      150                      155                      160  
 Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe  
  
                     165                      170                      175  
 Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln  
                     180                      185                      190  
 Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln  
                     195                      200                      205  
 Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly  
                     210                      215                      220  
 Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp  
  
 225                      230                      235                      240  
 Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys  
                     245                      250  
  
 <210> 25  
 <211> 233  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 25  
 Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala  
 1                      5                      10                      15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro  
20 25 30

Gln Trp Tyr Ser Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln  
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu  
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr  
65 70 75 80

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

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln  
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys  
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn  
130 135 140

Gly Lys Asp Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe His Ile Pro  
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val  
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln  
180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Ser Pro Pro Gly Tyr Gln  
195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly  
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile  
225 230