



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년05월17일

(11) 등록번호 10-2531889

(24) 등록일자 2023년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 14/55 (2006.01) A61K 38/20 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 14/55 (2013.01)

A61K 38/2013 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7001344

(22) 출원일자(국제) 2017년06월20일

심사청구일자 2020년06월17일

(85) 번역문제출일자 2019년01월15일

(65) 공개번호 10-2019-0032355

(43) 공개일자 2019년03월27일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2017/051795

(87) 국제공개번호 WO 2017/220989

국제공개일자 2017년12월28일

(30) 우선권주장

62/352,291 2016년06월20일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP2015500207 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 37 항

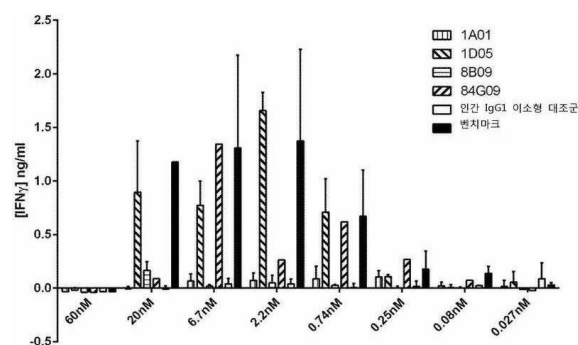
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 항-PD-L1 및 IL-2 사이토카인

## (57) 요약

본 발명은 항-PD-L1 항체, PD-L1에 대한 특이성을 갖는 하나의 도메인을 포함하는 이중특이적 항체 및 IL-2와 같은 사이토카인에 융합된 항-PD-L1 항체를 포함하는 면역사이토카인에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항체, 이중특이적 항체 및 면역사이토카인을 포함하는 치료 방법, 용도 및 약제학적 조성물을 제공한다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

**A61K 39/395** (2013.01)  
**A61K 45/06** (2013.01)  
**C07K 16/2818** (2013.01)  
**C07K 16/2896** (2013.01)  
**C07K 2317/21** (2013.01)  
**C07K 2317/31** (2013.01)  
**C07K 2317/33** (2013.01)  
**C07K 2317/565** (2013.01)  
**C07K 2317/567** (2013.01)

(72) 발명자

**반 크링크스 카산드라**

영국 썬비22 3에이티 바브라함 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (B930) 내

**알킨스톨 스티븐 존**

영국 썬비22 3에이티 바브라함 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (B930) 내

**절마슈스키 볼커**

영국 썬비22 3에이티 바브라함 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (B930) 내

**커비 이안**

영국 썬비22 3에이티 바브라함 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (B930) 내

**코스맥 미하**

영국 썬비22 3에이티 바브라함 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (B930) 내

**겔라그허 토마스**

영국 썬비22 3에이티 바브라함 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (B930) 내

**디안토니오 세실리아**

영국 썬비22 3에이티 바브라함 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (B930) 내

**디안토니오 세실리아**

영국 썬비22 3에이티 바브라함 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (B930) 내

**길리스 스티븐 더글라스**

미국 메사추세츠 1741-1044 칼라일 스완슨 라인 47

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140104982 A  
 KR1020200032009 A  
 US20090246192 A1  
 WO2013079174 A1  
 WO2016030350 A1\*  
 KR1020170032461 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

|            |             |        |
|------------|-------------|--------|
| 15/211,504 | 2016년07월15일 | 미국(US) |
| 1613683.0  | 2016년08월09일 | 영국(GB) |
| 1615224.1  | 2016년09월07일 | 영국(GB) |
| 1615335.5  | 2016년09월09일 | 영국(GB) |
| 15/354,971 | 2016년11월17일 | 미국(US) |
| 1620414.1  | 2016년12월01일 | 영국(GB) |
| 1621782.0  | 2016년12월20일 | 영국(GB) |
| 1702339.1  | 2017년02월13일 | 영국(GB) |
| 1702338.3  | 2017년02월13일 | 영국(GB) |
| 1703071.9  | 2017년02월24일 | 영국(GB) |
| 15/480,525 | 2017년04월06일 | 미국(US) |

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서,

I) 상기 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

a) 서열번호 27의 CDRH1, 서열번호 28의 CDRH2 및 서열번호 29의 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및

b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,

상기 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

c) 서열번호 37의 CDRL1, 서열번호 38의 CDRL2 및 서열번호 39의 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;

d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ ); 및

e) IL-2 사이토카인을 포함하고,

상기 I)에서 CDR 서열은 IMGT 시스템에 의해 정의되고; 또는

II) 상기 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

a) 서열번호 30의 CDRH1, 서열번호 31의 CDRH2 및 서열번호 32의 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및

b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,

상기 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

c) 서열번호 40의 CDRL1, 서열번호 41의 CDRL2 및 서열번호 42의 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;

d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ ); 및

e) IL-2 사이토카인을 포함하고,

상기 II)에서 CDR 서열은 카바 시스템에 의해 정의되고,

상기  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 서열번호 1로 정의된 바와 같이 hPD-L1에 특이적으로 결합하는 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 PD-L1 및 PD-1의 결합을 억제하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 경쇄는 상기 I) 또는 II)의 (d)와 (e) 사이에 링커 (L)를 포함하는 것인, 면역사이토카인.

#### 청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 항원-결합 부위는 항체 1D05가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하고,

상기 항체 1D05는 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는  $V_H$  도메인 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$  도메인을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 에피토프는 무관한 아미노산 스캔에 의해 또는 X-선 결정학에 의해 확인된, 면역사이토카인.

#### 청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 항원-결합 부위는 hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하고, 상기 항체 1D05는 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는  $V_H$  도메인 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$  도메인을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 6

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열, 또는 서열번호 33과 90% 이상 동일한 아미노산 서열의 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 7

제 6항에 있어서,

상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47 내지 49의 임의의 중쇄 서열에서의  $V_H$  도메인 서열)을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 8

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열, 또는 서열번호 43과 90% 이상 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 9

제 8항에 있어서,

상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의 경쇄 서열에서의  $V_L$  도메인 서열을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 10

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

서열번호 2에 정의된 바와 같이 시노몰거스 PD-L1에 특이적으로 결합하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 11

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 면역사이토카인은 인간 불변 영역을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 면역사이토카인은 인간 무력화 IgG1인, 면역사이토카인.

#### 청구항 13

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

A) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;

B) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;



- C) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- D) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- E) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 49의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- F) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 342의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- G) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- H) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- I) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- J) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 49의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- K) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 342의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 14

제 1항 또는 제2항에 있어서,

- A) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- B) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 299와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 45와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- C) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- D) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- E) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- F) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- G) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;
- H) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;

I) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;

J) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;

K) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 15

제 1항 또는 제2항에 있어서,

상기 IL-2 사이토카인은 인간 IL-2 (hIL-2) 또는 이의 변이체인, 면역사이토카인.

#### 청구항 16

제 15항에 있어서,

상기 IL-2 사이토카인은 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 면역사이토카인.

#### 청구항 17

제 15항에 있어서,

상기 IL-2 사이토카인은 N-말단에서의 변형을 포함하는 IL-2 변이체를 포함하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 18

제 17항에 있어서,

상기 N-말단에서의 변형은 1 내지 10개 아미노산의 결실인, 면역사이토카인.

#### 청구항 19

제 1항 또는 제2항에 있어서,

상기 hIL-2 사이토카인은 서열번호 303 내지 323으로부터 선택된 N-말단 서열을 포함하는 IL-2 변이체를 포함하는 인간 IL-2 (hIL-2)인, 면역사이토카인.

#### 청구항 20

제 1항 또는 제2항에 있어서,

상기 hIL-2 변이체는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 면역사이토카인:

- 1) 돌연변이 위치 D20;
- 2) 돌연변이 위치 R38;
- 3) 돌연변이 위치 F42;
- 4) 돌연변이 위치 Y45;
- 5) 돌연변이 위치 E62;
- 6) 돌연변이 위치 N88;
- 7) 돌연변이 위치 C125;
- 8) 돌연변이 위치 Q126; 및
- 9) 돌연변이 위치 R38 및 F42,

상기 잔기 번호매김은 인간 야생형 IL-2 서열, 서열번호 301을 기준으로 정의된다.

#### 청구항 21

제 20항에 있어서,  
상기 hIL-2 변이체는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 면역사이토카인:

- 1) D20T;
- 2) R38W, R38A 또는 R38Q;
- 3) F42A 또는 F42K;
- 4) Y45A;
- 5) E62A;
- 6) N88R;
- 7) C125S;
- 8) Q126W; 및
- 9) R38W 및 F42K 또는 R38A 및 F42A,

상기 잔기 번호매김은 인간 야생형 IL-2 서열, 서열번호 301을 기준으로 정의된다.

#### 청구항 22

제 1항 또는 제2항에 있어서,  
상기 hIL-2 사이토카인은 서열번호 324의 아미노산 서열에 융합된 서열번호 303 내지 323로부터 선택된 N-말단 서열로 구성된 인간 IL-2 (hIL-2) 변이체인, 면역사이토카인.

#### 청구항 23

제 1항 또는 제2항에 있어서,  
상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;  
상기 hIL-2 사이토카인은 서열번호 324의 아미노산 서열에 융합된 서열번호 303 내지 323로부터 선택된 N-말단 서열로 구성된 인간 IL-2 (hIL-2) 변이체인, 면역사이토카인.

#### 청구항 24

제 1항 또는 제2항에 있어서,  
상기 IL-2 사이토카인은 유리 IL-2보다 낮은 효능으로 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) IL-2 수용체에 결합하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 25

제 24항에 있어서,  
상기 IL-2 사이토카인은 세포-기반의 증식 검정법에서 측정될 때 20 pM 초과, 50 pM 초과 또는 100 pM 초과  $EC_{50}$ 으로 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) IL-2 수용체에 결합하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 26

제 1항 또는 제2항에 있어서,  
상기 IL-2은 유리 IL-2보다 낮은 효능으로 세포-기반의 증식 검정법에서 측정될 때 중간 친화성 ( $\beta\gamma$ ) IL-2 수용체에 결합하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 27

제 26항에 있어서,  
상기 IL-2은 1 nM 초과, 5 nM 초과 또는 10 nM 초과와 EC<sub>50</sub>으로 중간 친화성 ( $\beta \gamma$ ) IL-2 수용체에 결합하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 28

제 1항 또는 제2항에 있어서,  
상기 IL-2는 중간 친화성 ( $\beta \gamma$ ) IL-2 수용체와 비교하여 고친화성 ( $\alpha \beta \gamma$ ) IL-2 수용체에 우선적으로 결합하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 29

제 1항 또는 제2항에 있어서,  
상기 항원 결합 부위는 500 pM 미만, 300 pM 미만 또는 200 pM 미만의 친화성으로 hPD-L1에 결합하는, 면역사이토카인.

#### 청구항 30

hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 제 1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 면역사이토카인으로서, 상기 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태는 신생물 질환 및 흑색종으로부터 선택되는, 면역사이토카인.

#### 청구항 31

제 30항에 있어서, 상기 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태는 암인, 면역사이토카인.

#### 청구항 32

제 31항에 있어서, 상기 암은 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암, 신장세포암, 방광암, 결장직장암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암, 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨 병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종으로부터 선택되는, 면역사이토카인.

#### 청구항 33

인간에서 신생물 질환 및 악성 종양으로부터 선택되는 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 표지 또는 사용설명서와 조합한 약제학적 조성물로서, 제 1항 또는 제2항에 따른 면역사이토카인 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하며, 상기 조성물은 신생물 질환 및 악성 종양으로부터 선택되는 hPD-L1 매개성 병태 또는 질환을 치료하거나 예방하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 34

제 1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 면역사이토카인의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 핵산.

#### 청구항 35

제 34항에 정의된 바와 같은 핵산을 포함하는 벡터.

#### 청구항 36

제 34항에 정의된 바와 같은 핵산을 포함하는 숙주.

#### 청구항 37

제 35항에서 정의된 바와 같은 벡터를 포함하는 숙주.

#### 청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] **PD-L1 특이적 면역사이토카인**

[0002] 항체 및 이 항체를 사용하는 방법이 기술된다. 상세하게, 인간 PD-L1 항원과 특이적으로 결합하는 항체 및 다양한 질환의 치료하는 데 이들의 용도가 기술된다.

## 배경 기술

[0003] 면역사이토카인 (항체-사이토카인 융합 단백질)은 1990년대 초반에 문헌으로 처음 보고되었으며, 림프 독신 (TNF- $\alpha$ ) 또는 인터류킨 2 (IL-2)와 같은 사이토카인과 전체 항체 융합으로 구성되었다. 마우스의 GD2-발 현 종양 모델에서 후속 연구는 ch14.18 항체 및 ch14.18-IL2 면역사이토카인 둘 다 항-종양 활성을 가졌지만, 면역사이토카인이 유리 IL-2와 조합될 때에도 항체보다 훨씬 더 강력한 점을 나타내었다 (Sabzevari H *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91: 9626-30; Pancook JD, *et al.*, Cancer Immunol. Immunother., 1996, 42: 88-92; Becker JC, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93: 2702-7 참조). 또한, 면역사이토카인으로 처리하였으나 항체 + IL-2는 처리하지 않은 면역-적격 마우스는 후속의 종양 발병을 예방하는 CD8<sup>+</sup> T-세포에 의존하는 적응적 면역 반응을 일으켰다 (Becker JC, *et al.*, J. Exp. Med., 1996, 183: 2361-6; Becker JC,

*et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93: 7826-31). 따라서, 종양 미세환경에게로 IL-2의 표적화는 항체 단독으로 또는 유리 사이토카인과 함께 불가능한 항-종양 백신 효과를 유도한다. 관련 인간화 면역사이토카인인 hu 14.18-IL2는 다른 치료법이 없는 환자에서 유의하게 많은 완전한 반응을 유도한 단일요법으로서 재발된 용적이 작은 신경모세포종에서 개념의 임상적 증거를 얻었다 (Shusterman *et al.*, Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(33), 4969-4975). 많은 간행물은 이 분자가 면역계의 여러 성분을 활성화하여 종양 세포 (특히 NK 세포 및 CD8<sup>+</sup> T-세포)를 살상하고, 후속의 종양 발병에 저항하기 위해 T-세포 기억을 개발하는 능력을 기술하고 있다 (Yamane *et al.* 2009; Expert Opin. Investig. Drugs, 18(7): 991-1000; Neal *et al.*, 2004, Clin. Cancer Res., 10(10), 4839-4847).

[0004] IL-2 기반의 면역사이토카인은 유의한 부작용을 가질 수 있어, 최근의 노력은 효능을 유지하면서 독성의 감소에 초점을 맞추고 있다. 일 예는 셀렉티카인 (EMD 521873)으로, IL-2R $\beta$ 의 결합에서 중요한 잔기인 IL-2의 20번 위치의 아스파르트산을 트레오닌으로 치환한 것이다 (Gillies *et al.*, Clinical Cancer Research, 2011, 17(11), 3673-3685). 피사 조직과 결합하는 셀렉티카인은 중간 IL-2R과 비교한 고친화성 IL-2R에 대한 선택성에도 불구하고 양호한 항-종양 활성 및 I상 연구에서 양호한 내성을 갖는 것으로 나타났다 (Laurent *et al.*, Journal of Translational Medicine, 2013, 11 (1), 5. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-5>).

[0005] 국제특허출원 W02012/178137 (Gillies) 및 관련 저널 논문 (Gilles, Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26 (10), 561-569)은 종양 표적화 항체를 갖는 경쇄 면역사이토카인 융합 및 IL-2R를 통한 신호전달을 감소시키는 사이토카인의 N-말단 일부의 절단에 의한 IL-2 활성의 조절을 기술한다. IL-2R $\beta$   $\gamma$ 을 특이적으로 표적하는 IL-2 융합 단백질은  $\beta$   $\gamma$  야생형과 비교하여 독성을 증가시키는 것으로 관찰되었고 (Vasquez-Lombardi *et al.* Nat Comm, 2017, DOI: 10.1038/ncomms15373), IL-2R $\beta$   $\gamma$  결합을 감소시키는 것이 부작용의 견지에서 유리할 수 있는 주장을 지지한다.

[0006] 적응적 면역 반응은 T-세포 및 B-세포라고 불리는 두 개의 주요 부류의 림프구의 활성화, 선택 및 클론성 증식을 수반한다. 항원을 만나면 T-세포가 증식하여 항원-특이적 효과기 세포로 분화되는 한편, B-세포는 증식하여 항체-분비 세포로 분화된다. T-세포 활성화는 T-세포와 항원-제시 세포 (APC) 사이에 여러 신호전달이 필요한 다중-단계 공정이다. T-세포 활성화가 일어나려면, 휴식 T-세포에 두 가지 유형의 신호가 전달되어야 한다. 첫 번째 유형은 항원-특이적 T-세포 수용체 (TcR)에 의해 매개되며 면역 반응에 대한 특이성을 부여한다. 두 번째 신호인 보조자극 유형의 신호는 반응의 크기를 조절하고 T-세포 상의 부속 수용체를 통해 전달된다.

[0007] 일차 보조자극 신호는 이의 리간드 B7-1 또는 B7-2의 관여 시 활성화 CD28 수용체를 통해 전달된다. 대조적으로, 동일한 B7-1 또는 B7-2 리간드에 의한 억제성 CTLA-4 수용체의 관여는 T-세포 반응의 약화를 초래한다. 따라서, CTLA-4 신호는 CD28에 의해 매개되는 보조자극을 길항한다. 높은 항원 농도에서 CD28 보조자극은 CTLA-4 억제 효과를 대체한다. CD28 및 CTLA-4 발현의 일시적 조절은 활성화 및 억제 신호 사이의 균형을 유지하고 효과적인 면역 반응의 발달을 보장하는 한편, 자가 면역의 발달을 막아준다.

[0008] 프로그램화 사망-1 (PD-1)은 CD28 패밀리의 구성원인 50 내지 55 kDa 유형 I 막통과 수용체이다. PD-1은 T-세포 활성화 조절에 관여하며 T-세포, B 세포 및 골수 세포에서 발현된다. PD-1, PD 리간드 1 (PD-L1) 및 리간드 2 (PD-L2)의 두 개 리간드가 확인되었으며 보조자극 특징을 가지고 있다.

[0009] 분화의 군집 (CD274) 또는 B7 상동체 1 (B7-H1)으로도 알려진, 프로그램된 세포 사망 1 리간드 1 (PD-L1)은 PD-1 수용체의 활성화 또는 억제를 조절하는 B7 패밀리의 구성원이다. PD-L1의 오픈 리딩 프레임은 두 개의 세포외 Ig 도메인 (N-말단 V-유사 도메인 및 Ig C-유사 도메인), 소수성 막통과 도메인 및 30개 아미노산의 세포질 미단을 포함하는 290개 아미노산의 예상되는 유형 1 막통과 단백질을 인코딩한다. 30개 아미노산 세포내 (세포질) 도메인은 명백한 신호전달 모티프를 포함하지 않지만, 단백질 키나제 C 인산화의 잠재적인 부위를 가진다.

[0010] PD-L1의 완전한 아미노산 서열은 NCBI 기준 서열: NP\_054862.1 (서열번호 1)에서 찾을 수 있고, 이는 예를 들어, Dong, H., *et al.* (1999), "PD-L1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion," Nat. Med. 5 (12), 1365-1369를 포함한 많은 저널 논문을 언급한다. PD-L1 유전자는 침팬지, 레서스 원숭이, 개, 소, 마우스, 래트, 닭 및 제브라피쉬에서 보존된다. 미우스 형태의 PD-L1은 인간 형태의 PD-L1과 69%의 아미노산 동일성을 가지며 또한 보존된 구조를 공유한다.

[0011] 인간에서, PD-L1은 순수 및 활성화된 B-세포, 뿐만 아니라 골수성 수지상 세포 (DC), 단핵구 및 비만세포에서 활성화 및 아네르기/소모성 T-세포를 포함한 다수의 면역 세포 유형에서 발현된다. 이것은 또한 채장샘,

간장의 쿠퍼 세포, 혈관 내피 및 선택된 상피 세포를 포함하는 비-면역 세포, 예를 들어 기도 상피 및 신장 세뇨관 상피 세포에서 발현되며, 염증성 에피소드 중에 이의 발현이 강화된다. PD-L1 발현은 유방암 (삼중 음성 유방암 및 염증성 유방암을 포함하지만 이에 한정되지는 않음), 난소암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 소세포 폐암을 포함하는 폐암, 신장세포 암종을 포함하는 신장암, 위암, 식도암, 방광암, 간세포암, 두경부 편평 상피 암종 (SCCHN) 및 췌장암, 흑색종 및 포도막 흑색종을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다수의 종양에서 증가된 수준으로 역시 발견된다.

[0012] PD-1/PD-L1 신호전달은 T-세포 반응을 음성적으로 조절함으로써 면역계 내에서 결정적인 비-중복 기능을 하는 것으로 여겨진다. 이 조절은 흉선의 T-세포 발달, 만성 염증 반응의 조절 및 말초 내성 및 면역 특권들 다의 유지에 관여한다. PD-L1의 상향 조절은 암이 숙주 면역계를 회피하도록 하고, 많은 암에서 PD-L1의 발현이 생존율이 낮고 바람직하지 않은 예후와 관련되는 것으로 보인다. PD-1/PD-L1 경로를 차단할 수 있는 치료용 단일클론 항체는 암 환자의 항-종양 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 발표된 임상 자료는 PD-L1의 종양 막성 발현과 임상 반응 간의 상관 관계 (Brahmer *et al.*, Journal of Clinical Oncology, 2010, Topalian *et al.*, NEJM, 2012) 및 임상 반응의 부족과 막에 국소화된 PD-L1 단백질 부족 간의 더 강한 상관 관계 (Brahmer *et al.*, Journal of Clinical Oncology, 2010, Topalian *et al.*, NEJM, 2012)를 제안한다. 따라서, 종양 또는 종양 침윤성 백혈구에서의 PD-L1 발현 (Herbst RS, *et al.*, "Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients", Nature, 2014, Nov 27, 515(7528): 563-7, doi: 10.1038/nature14011)은 면역요법, 예를 들어 항-PD-L1 항체를 이용한 면역요법을 위해 환자를 선택할 때 사용하는 후보 분자 마커이다. PD-L1의 표면 발현에 기초한 환자 집약은 PD-1/PD-L1 경로를 표적하는 약물 치료의 임상적 성공을 유의하게 증진시킬 수 있다. 종양 침윤성 CD8+ T-세포 또는 IFN $\gamma$ 과 같은 사이토카인 활성화의 서명의 존재와 같은 진행 중인 면역 반응의 증거가 있다.

[0013] PD-L1 발현 및 질환과의 상관 관계에 대한 추가의 증거는 수많은 진행 중인 임상 시험에서 나올 것이다. 아테조리주마브는 가장 진보적이며 II상 임상 시험으로부터의 최신 데이터는 종양 미세환경에서 PD-L1+ 면역 세포를 가진 환자에서 특히 전이성 요로상피 암종과 NSCLC에서 치료 효과를 보여준다 (Fehrenbacher *et al.*, 2016, The Lancet, [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0); Rosenberg *et al.*, 2016, The Lancet, [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4) 참조). NSCLC를 갖는 1,225명 환자의 III상 시험으로부터의 최근 결과는 PD-L1의 종양 발현과는 관계 없이, 화학요법과 비교하여 아테조리주마브를 복용한 환자에서 개선된 생존율을 보였다 (Rittmeyer *et al.*, 2017, The Lancet, 389(10066), 255-265).

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

### 과제의 해결 수단

[0014] 항체

[0015] PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 본원에 개시된다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표면 발현된 PD-L1에 특이적으로 결합한다.

[0016] 제 1 구성에서, 서열번호 1에 의해 정의된 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 모티브  $X_1$ GSGX $_2$ YGX $_3$ X $_4$ FD를 포함하는 CDRH3을 포함하는 VH 도메인을 포함하고, 식 중  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 임의의 아미노산이고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우 임의의 아미노산일 수 있는, 항체 또는 이의 단편이 제공된다.

[0017] 제 2 구성에서, hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 단편이 제공된다.

[0018] 제 3 구성에서, 항체 1D05가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편이 제공된다.

[0019] 제 4 구성에서, hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편이 제공된다.



- [0020] 제 5 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 이의 단편을 포함하는 이 중특이적 항체 또는 융합 단백질이 제공된다.
- [0021] 제 6 구성에서, hPD-L1-매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에 정의된 바와 같이 항체 또는 단편이 제공된다.
- [0022] 제 7 구성에서, 인간에서 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위해 인간에게 투여하기 위한 약제의 제조에서 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에 정의된 바와 같이 항체 또는 단편의 용도가 제공된다.
- [0023] 제 8 구성에서, 인간에서 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하여, 이로써 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.
- [0024] 제 9 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체의 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0025] 제 10 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 단편의 항체 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0026] 제 11 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 PD-1/PD-L1 상호작용을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0027] 제 12 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 PD-L1 활성을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0028] 제 13 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 동물 (예로, 인간)에서 증식성 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0029] 제 14 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편과 시료를 접촉시키는 단계를 포함하는, 시료에서 PD-L1 발현을 검출하는 방법이 제공된다.
- [0030] 제 15 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편과 생물학적 시료를 접촉시켜 시료에 존재하는 PD-L1과의 복합체를 형성하는 단계 및 생물학적 시료에서 복합체의 존재, 부재 또는 수준을 측정하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0031] 제 16 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 항체 또는 단편과 시료를 접촉시키는 단계를 포함하는, 시료에서 PD-L1 발현을 검출하는 방법이 제공된다.
- [0032] 제 17 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편과 생물학적 시료를 접촉시켜 시료에 존재하는 PD-L1과의 복합체를 형성하는 단계 및 생물학적 시료에서 복합체의 존재, 부재 또는 수준을 측정하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0033] 제 18 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편을 사용하여 PD-L1을 포함하는 미가공 단백질 복합체를 면역침전시키는 단계를 포함하는, PD-L1에 대한 결합 파트너를 확인하는 방법이 제공된다.
- [0034] 제 19 구성에서, 변경된 PD-L1 발현과 관련된 인간 대상에서 질환을 진단하는 방법으로서, 인간 대상으로부터의 생물학적 시료를 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체와 접촉시켜 시료에 존재하는 항체 및 PD-L1 간의 복합체를 형성하는 단계; 및 상기 복합체의 양을 검출하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.
- [0035] 제 20 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편의 CDRH3을 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0036] 제 21 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 단편의 VH 도메인 및/또는 VL 도메인을 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0037] 제 22 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념의 핵산을 포함하는 벡터가 제공되고; 선택적으로 상기 벡터는 CHO 또는 HEK293 벡터이다.
- [0038] 제 23 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념의 핵산, 또는 임의의 다른 구성, 구현에 또는 개념의 백

터를 포함하는 숙주가 제공된다.

[0039] 면역사이토카인

[0040] 제 1 구성에서, 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

[0041] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및

[0042] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,

[0043] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

[0044] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;

[0045] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );

[0046] e) 선택적으로, 링커 (L); 및

[0047] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,

[0048]  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 서열번호 1로 정의된 바와 같이 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 항체 1D05와 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항원-결합 부위를 포함하고,

[0049] 면역사이토카인은 모티프  $X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$ 를 포함하는 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하고, 식 중  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 임의의 아미노산이고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우 임의의 아미노산일 수 있는, 면역사이토카인이 제공된다.

[0050] 제 2 구성에서, 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

[0051] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및

[0052] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,

[0053] 상기 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

[0054] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;

[0055] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );

[0056] e) 선택적으로, 링커 (L); 및

[0057] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,

[0058]  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 항체 1D05와 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항원-결합 부위를 포함하고, 항체 또는 단편은 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열 또는 선택적으로 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 면역사이토카인이 제공된다.

[0059] 제 3 구성에서, 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

[0060] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및

[0061] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,

[0062] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

[0063] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;

[0064] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );

- [0065] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0066] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0067]  $V_H$ 도메인 및  $V_L$  도메인은 hPD-L1에 특이적으로 결합하는 항원-결합 부위를 포함하고,
- [0068]  $V_H$  도메인은 12 내지 20개의 아미노산의 CDRH3를 포함하고, 인간  $V_H$  유전자 분절, 인간 D 유전자 분절 및 인간  $J_H$  유전자 분절의 재조합으로부터 유래되고, 인간  $J_H$  유전자 분절은 IGHJ5 (예로, IGHJ5\*02)인, 면역사이토카인이 제공된다.
- [0069] 제 4 구성에서, 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0070] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및
- [0071] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,
- [0072] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0073] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;
- [0074] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );
- [0075] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0076] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0077]  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 항체 1D05가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는, 면역사이토카인이 제공된다.
- [0078] 제 5 구성에서, 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0079] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및
- [0080] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,
- [0081] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0082] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;
- [0083] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );
- [0084] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0085] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0086] 상기  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하는 항원-결합 부위를 포함하는, 면역사이토카인이 제공된다.
- [0087] 제 6 구성에서, hPD-L1-매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점에 정의된 바와 같은 면역사이토카인이 제공된다.
- [0088] 제 7 구성에서, 인간에서 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위해 인간에게 투여하기 위한 약제의 제조에서 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점에 정의된 바와 같이 면역사이토카인의 용도가 제공된다.
- [0089] 제 8 구성에서, 인간에서 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점에서 정의된 바와 같이 면역사이토카인의 치료적 유효량을 인간에게 투여하여, 이로써 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.
- [0090] 제 9 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점에서 정의된 바와 같은 면역사이토카인 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

- [0091] 제 10 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점에서 정의된 바와 같은 면역사이토카인 및 억제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 억제학적 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0092] 제 11 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점에서 정의된 바와 같은 면역사이토카인의 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0093] 제 12 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점에서 정의된 면역사이토카인의 중쇄 및/또는 경 사슬을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다.
- [0094] 제 13 구성에서, 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점의 핵산, 또는 임의의 다른 구성, 구현에 또는 관점의 벡터를 포함하는 숙주가 제공된다.
- [0095] 항-ICOS 이중특이적 항체
- [0096] 제 1 구성에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 또 다른 표적 항원과 결합하는 (및 선택적으로 이에 대한 특이성을 갖는) 다중특이적 항체 (예로, 이중특이적 항체 또는 이중-결합 항체)가 제공된다.
- [0097] 제 2 구성에서, 본원에 기술된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체 및 억제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0098] 제 3 구성에서, 신경학적 질환, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는, 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체가 제공된다.
- [0099] 제 4 구성에서, 신경학적 질환, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는 인간의 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위해 인간에게 투여하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기술된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체의 용도가 제공된다.
- [0100] 제 5 구성에서, 인간에서 신경학적 질환, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 인간에게 본원에 기술된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체의 치료적 유효량을 투여하고, 이로써 상기 질환 또는 병태가 치료되거나 예방되는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0101] 제 6 구성에서, 본원에 기술된 바와 같이 다중특이적 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0102] 제 7 구성에서, 본원에 기술된 바와 같이 다중특이적 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0103] **도 1:** 수지상 세포 - T-세포 혼합된 림프구 반응에서 선별된 항체 분석. 단핵구를 GM-CSF 및 IL-4와 함께 7일 동안 배양한 후, 동종 정제된 CD3+ T-세포 및 항체의 적정을 첨가 하였다. IFN $\gamma$  생산 분석을 위해 5일째에 상청액을 취하였다. 하나의 실험으로부터의 데이터를 나타낸다. 84G09의 경우 하나의 사본이 실패할 때마다 농도마다 단일 지점이 있음에 유의한다.

**도 2:** PD-1 수용체로의 PD-L1 직접적 중화 ELISA. 1D05 및 84G09의 중화 프로파일은 벤치마크 항-PD-L1 항체 및 이소형 대조군과 비교되었다. 세 개의 독립적인 실험을 대표하는 데이터

**도 3:** PD-1 수용체로의 인간 PD-L1 CHO-S FACS 중화. 1D05 및 84G09의 중화 프로파일은 벤치마크 항-PD-L1 항체 및 이소형 대조군과 비교되었다. 세 개의 독립적인 실험을 대표하는 데이터

**도 4:** CD80 수용체로의 인간 PD-L1 CHO FACS 중화. 1D05 및 84G09의 중화 프로파일은 벤치마크 항-PD-L1 항체 및 이소형 대조군과 비교되었다. 세 개의 독립적인 실험을 대표하는 데이터

**도 5:** 선도 항체는 PD-L1에 결합하지만 PD-L2에는 결합하지 않는다. 선도 항체는 플레이트 결합된 PD-L1에 결합하지만 (도 5a), PD-L2에는 결합하지 않는다 (도 5b). 항-PD-L2 항체를 대조군으로서 사용하였다. 데이터는 615 nm에서 시간 분해 형광 단위로서 표현된다. 두 개의 독립적인 실험을 대표하는 데이터

**도 6:** 선도 항체는 수지상 세포 - T-세포 혼합된 림프구 반응에서 IFN $\gamma$  생산을 유도하였다. 미성숙 수지상 세포를 5일 동안 항체의 존재 시 동중 CD4+ T-세포와 공동-배양하였다. IFN $\gamma$ 는 ELISA에 의해 상청액에서 측정하였다. 데이터는 세 번의 독립적인 실험을 대표한다. B1은 벤치마크 항체를 말한다.

**도 7:** 선도 항체는 수지상 세포에서 선천적으로 발현된 PD-L1에 결합한다. 수지상 세포는 GM-CSF 및 IL-4로 단핵구 전구체로부터 생성되었고 선도 항체 (a) 1D05 및 (b) 84G09로 염색되었으며, 이소형 대조군은 AlexaFluor647로 직접 표지되었다. 표시된 데이터는 네 명의 공여자를 대표하는 한 명의 혈액 공여자로부터 나온다.

**도 8a:** PD-1 수용체를 갖는 PD-L1 직접 중화 ELISA. 벤치마크 항-PD-L1 항체 및 이소형 대조군과 비교한 KM121 히트의 중화 프로파일. 세 개의 독립적인 실험을 대표하는 데이터

**도 8b:** PD-1 수용체로의 PD-L1 직접적 중화 ELISA. KM122 중화 프로파일은 벤치마크 항-PD-L1 항체와 비교하여 후보 분자를 유도한다. 데이터는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 8c:** PD-1 수용체로의 PD-L1 직접적 중화 ELISA. KM122 중화 프로파일은 벤치마크 항-PD-L1 항체와 비교하여 후보 분자 416E01을 유도한다. 데이터는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 9a:** CD80 수용체로의 PD-L1 직접적 중화 ELISA. 벤치마크 항-PD-L1 항체 및 이소형 대조군과 비교한 KM121 히트의 중화 프로파일. 세 개의 독립적인 실험을 대표하는 데이터

**도 9b:** CD80 수용체로의 PD-L1 직접적 중화 ELISA. KM122 중화 프로파일은 벤치마크 항-PD-L1 항체와 비교하여 후보 분자를 유도한다. 데이터는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 9c:** CD80 수용체로의 PD-L1 직접적 중화 ELISA. KM122 중화 프로파일은 벤치마크 항-PD-L1 항체와 비교하여 후보 분자 416E01을 유도한다. 데이터는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 10:** SPR에 의해 측정된 바와 같이 제 1 항원으로서 PD-L1 및 제 2 항원으로서 TIGIT를 갖는 이중특이적 결합. A) 이중특이체 1, B) 이중특이체 2, C) 이중특이체 3, D) 이중특이체 4. 각 이중특이적 구조물의 자세한 제작 정보는 표 6을 참조한다.

**도 11:** SPR에 의해 측정된 바와 같이 제 1 항원으로서 TIGIT 및 제 2 항원으로서 PD-L1을 갖는 이중특이적 결합. A) 이중특이체 1, B) 이중특이체 2, C) 이중특이체 3, D) 이중특이체 4. 각 이중특이적 구조물의 자세한 제작 정보는 표 6을 참조한다.

**도 12a:** 등가물 농도의 유리 IL-2와 비교하여, IL-2R $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ 를 발현하는 TF-1 세포에서 면역사이토카인 구조물의 증식을 유도하는 능력. 표시된 데이터는 세 번의 실험을 대표하는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 12b:** 등가물 농도의 유리 IL-2와 비교하여, IL-2R $\beta$   $\gamma$ 를 발현하는 TF-1 세포에서 면역사이토카인 구조물의 증식을 유도하는 능력. 표시된 데이터는 세 번의 실험을 대표하는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 13a:** PD-1 및 PD-L1 간의 상호작용을 중화하는 1D05 항체의 능력은 중화 ELISA에서 측정된 바와 같이 IL-2의 항체와의 융합에 의해 영향을 받지 않는다. 표시된 데이터는 세 번의 실험을 대표하는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 13b:** CD80 및 PD-L1 간의 상호작용을 중화하는 1D05 항체의 능력은 중화 ELISA에서 측정된 바와 같이 IL-2의 항체와의 융합에 의해 영향을 받지 않는다. 표시된 데이터는 세 번의 실험을 대표하는 단일 실험으로부터 나온다.

다.

**도 14:** NOD/SCID: 이중이식 생체내 효능 연구를 위한 평균 실험군 및 개별 동물 성장 곡선

**도 14a**는 그룹 평균 ( $n = 8/9$ ) 종양 성장 곡선을 나타내며, 이 그래프의 경우 종양 크기로 인해 동물을 연구로부터 배제시킬 때 마지막 판독은 나머지 연구에 사용된다. 음영 영역은 마지막 판독 값이 사용된 영역을 나타낸다.

**도 14b 내지 e**는 각 군에 대한 개별 동물 종양 성장 곡선을 나타낸다. (b) A375 종양 단독; (c) 6 : 1 비율로  $CD4^+/8^+$  T-세포와 공동-주사된 A375 종양. 패널 (d) 및 (e)의 경우, A375 종양 세포를 6 : 1 비율로  $CD4^+/8^+$  T-세포와 공동-주사하였고; (d) 이소형 대조군 항체 10 mg/kg 및 (e) 항-PD-L1 항체 1D05 10 mg/kg. 투약은 종양/T-세포 이식 후 1시간째이었고, 3, 6, 8 및 10일에 점선으로 그래프 상에 나타내었다

**도 15:** NOD/SCID: 이중이식 생체내 효능 연구를 위한 카프란-마이어 플롯은 아직 연구 중인 동물의 수를 보여준다. 이 플롯은  $CD4^+/CD8^+$  T-세포를 종양 세포 (T-세포/A375) ( $n = 9$ )와 공동-주사할 때 종양 세포 단독 A375 군 ( $n = 9$ )와 비교하여 연구 시간의 약간의 증가를 보여준다. 이소형 대조군 (T-세포/A375 - 이소형 ( $n = 8$ ))으로 처리하면, 항체가 없는 종양 세포와 함께 주입된 T-세포와 비교할 때 생존에 영향을 미치지 않았다. 항-PD-L1 항체 1D05 (T-세포/A375 - 항-PD-L1) ( $n = 8$ ) 10 mg/kg으로 처리하면 이소형 대조군과 비교할 때 연구 시간이 유의하게 증가하였다. 투약은 T-세포/종양 세포의 주사 후 1시간째이었고, 3, 6, 8 및 10일에 점선으로 그래프 상에 나타내었다

**도 16:** 면역사이토카인으로의 투약에 반응한 림프구의 증식. 공복 시 혈액 시료를 치료 전 (0) 및 치료 후 2, 5 및 7일째에 EDTA 처리된 튜브에 넣었다. 세포 수는 Bayer Advia 120에 의해 측정되었다. 결과는 림프구 계수의 배수 변화로서 표현된다

**도 17:** 면역사이토카인으로의 투약에 반응한 표준 혈액학적 매개변수의 분석. 공복 시 혈액 시료를 치료 전 및 치료 후 7일째에 EDTA 처리된 튜브에 넣었다. 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구 계수 및 혈소판 계수의 분석은 Bayer Advia 120을 사용하여 수행되었다. 결과는 투약 후 7일째 매개 변수의 변화 백분율로서 표현된다.

**도 18:** 면역사이토카인 분자가 투여된 시노몰거스 원숭이의 혈장 내의 사이토카인 수준. 혈장 시료를 전처리 (PT) 및 투약 후 3일 (D3)에 획득하였고, a) TNF- $\alpha$ ; b) IL-8; c) IL-6; d) IFN $\gamma$ ; e) G-CSF 및 f) IL-2의 수준을 MSD에 의해 분석하였다. 막대가 포함되지 않은 경우, 사이토카인 수준은 검정의 정량 한계 미만이었다. IL4, IL-5 및 IL-1 $\beta$ 는 임의의 시점에 시료에서 검출되지 않았기 때문에 그래프에 포함되지 않았다

**도 19:** 면역사이토카인 분자가 투여된 시노몰거스 원숭이의 혈장에서 용해성 CD25의 수준. 혈장 시료를 전처리 (PT) 및 투약 후 3 일 (D3)에 획득하였고 시판 ELISA 키트를 사용하여 분석하였다. \*는 정량 한계 (20,000 pg/mL)를 초과하는 수준을 표시한다.

**도 20:** PBMC 하위집합의 유세포 측정법 분석. 적혈구 용해 및 고정 이전에 전혈을 a) T-세포 및 b) B-세포, NK 세포, 호중구 및 단핵구의 마커에 대해 염색하였다. 데이터는 투약 후 5일 동안 세포 수의 배수 변화로서 표현된다. 사용할 수 없는 시료로 인해 1D05 LC D9-7 ICK에 대한 데이터가 누락되었다.

**도 21:** 면역사이토카인의 약물동력학적 (PK) 분석. 혈청은 96시간 이상의 다양한 시점에 채취한 혈액 시료로부터 준비하였다. 패널 a) 및 b)에서, 혈청을 PD-L1으로 코팅된 플레이트에서 배양하고, 면역사이토카인을 바이오티ن화된 항-인간 Fc 검출 항체 및 스트렙타비딘-표지된 유로피움으로 검출하였다. 패널 c) 및 d)에서, 혈청을 PD-L1으로 코팅된 플레이트에서 배양하고, 면역사이토카인을 바이오티ن화된 항-인간 IL-2 항체 및 스트렙타비딘-표지된 유로피움으로 검출하였다. 결과는 ng/mL로서 표현된다.

**도 22a:** 인간 IgG1 형식의 항-PD-L1 항체에 의한 단핵구 - T-세포 공동-배양 검정법에서의 IFN $\gamma$  생산 유도. 각 데이터 지점은 적어도 세 번의 독립적인 실험으로부터의 평균 배수 유도,  $\pm$  평균의 표준 오차를 나타낸다

**도 22b:** 인간 IgG4(PE) 형식의 항-PD-L1 항체에 의한 단핵구 - T-세포 공동-배양 검정법에서의 IFN $\gamma$  생산 유도. 각 데이터 지점은 두 번의 독립적인 실험으로부터의 평균 배수 유도,  $\pm$  표준 편차를 나타낸다

**도 23a:** 마우스 T- 세포 하이브리도마 검정법에서 IL-2의 유도. 인간 PD-L1이 형질감염된 LK35.2 세포에 오브알 부민 펩타이드를 로딩한 다음 항-PD-L1 항체 또는 대조군의 존재 시 DO-11-10 T-세포 하이브리도마 세포와 함께 밤샘 동안 공동-양하여 상청액을 수집하고 IL-2 방출을 분석하였다. 각 데이터 지점은 세 번의 독립적인 실험으

로부터의 배경-교정된 평균 IL-2 방출  $\pm$  표준 편차를 나타낸다

**도 23b:** 마우스 T-세포 하이브리도마 검정법에서 IL-2의 유도. 인간 PD-L1이 형질감염된 LK35.2 세포에 오브알 부민 펩타이드를 로딩한 다음 ICOS/PD-L1 이중-특이적 분자 또는 개별 항체의 존재 시 DO-11-10 T-세포 하이브리도마 세포와 함께 밤샘 동안 공동-양하여 상청액을 수집하고 IL-2 방출을 분석하였다. 각 데이터 지점은 세 번의 독립적인 실험으로부터의 배경-교정된 평균 IL-2 방출  $\pm$  표준 편차를 나타낸다

**도 24a:** DC - T-세포 MLR 검정법에서 IFN $\gamma$ 의 유도. 단핵구 유도된 수지상 세포 (DC)를 대장균 LPS로 활성화하고 동종 CD3<sup>+</sup> T-세포와 1 : 1 비율로 공동-배양하였다. IFN $\gamma$ 는 공동 배양 5일 후에 DELFIA 검정으로 측정하였다. 데이터는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 24a:** DC - T-세포 MLR 검정법에서 IL-2의 유도. 단핵구 유도된 수지상 세포 (DC)를 대장균 LPS로 활성화하고 동종 CD3<sup>+</sup> T-세포와 1 : 1 비율로 공동-배양하였다. IL-2는 공동 배양 3일 후에 DELFIA 검정으로 측정하였다. 데이터는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 25:** 하나의 방법을 사용한 PD-L1/TIGIT 알파스크린<sup>®</sup>의 결합 검정에서 FIT-IG 분자, 모체 단일특이적 항체 및 대조군 항체의 적정. 항체는 알파스크린<sup>®</sup> 수용체 비드의 한 시간 동안 첨가 전에 PD-L1 및 TIGIT 단백질과 함께 한 시간 동안 배양되었고, 이후에 형광을 검출하기 전에 또 다른 시간 동안 알파스크린<sup>®</sup> 공여체 비드를 첨가하였다. A) FIT-Ig 분자의 적정; B) 단일특이적 항체의 적정. 표시된 데이터는 하나의 독특한 실험을 대표한다.

**도 26:** 두 개의 방법을 사용한 PD-L1/TIGIT 알파스크린<sup>®</sup>의 결합 검정에서 FIT-IG 분자, 모체 단일특이적 항체 및 대조군 항체의 적정. 항체의 첨가 이전에 한 시간 동안 알파스크린<sup>®</sup> 공여체 및 수용체 비드를 각각 PD-L1 및 TIGIT 단백질로 한 시간 동안 코팅하였고, 이후에 형광을 검출하였다. A) FIT-Ig 분자의 적정; B) 단일특이적 항체의 적정. 표시된 데이터는 하나의 독특한 실험을 대표한다.

**도 27:** 유세포 계측법에 의한 PD-L1/TIGIT 세포 보충 검정에서 FIT-IG 분자 및 대조군 항체의 적정. CHO 인간 PD-L1 및 HEK 인간 TIGIT는 각각 CellTrace<sup>™</sup> 적외색 및 CellTrace<sup>™</sup> 보라색으로 염색되었으며, 형광의 검출 및 이중 양성 집단의 확인 이전에 1시간 동안 항체의 존재 시 공동-배양되었다. 표시된 데이터는 하나의 독특한 실험을 대표한다.

**도 28:** 면역사이토카인으로의 투약에 반응한 림프구의 증식. 공복 시 혈액 시료를 치료 전 (0) 및 치료 후 2, 5 및 7, 10, 14 및 23일째에 EDTA 처리된 튜브에 넣었다. 세포 수는 Bayer Advia 120에 의해 측정되었다. 결과는 림프구 계수의 배수 변화로서 표현된다

**도 29:** 면역사이토카인 분자가 투여된 시노물거스 원숭이의 혈장에서 용해성 CD25의 수준. 혈장 시료를 전처리 (0) 및 투약 후 3, 7 및 10일째에 획득하였고 시판 ELISA 키트를 사용하여 분석하였다.

**도 30:** 면역사이토카인으로의 투약에 반응한 표준 혈액학적 매개변수의 분석. 공복 시 혈액 시료를 치료 전 (0) 및 치료 후 2, 5, 7, 10, 14 및 23일째에 EDTA 처리된 튜브에 넣었다. A) 헤모글로빈, B) 헤마토크리트, C) 적혈구 계수 및 D) 혈소판 계수의 분석은 Bayer Advia 120을 사용하여 수행되었다. 결과는 각 시점에서 매개변수의 배수 변화로서 표현된다.

**도 31:** 면역사이토카인 분자가 투여된 시노물거스 원숭이의 혈장 내의 사이토카인 수준. 혈장 시료는 전처리 (0) 및 투약 후 1, 3, 7, 10, 14 및 23일째에 획득하였고, a) TNF- $\alpha$ ; b) IL-8; c) IL-6; d) IFN $\gamma$ ; e) G-CSF, f) IL-2, g) IL-4 및 h) IL-5의 수준을 MSD에 의해 분석하였다. 막대가 포함되지 않은 경우, 사이토카인 수준은 검정의 정량 한계 미만이었다. IL-1 $\beta$ 는 시료에서 검출되지 않았기 때문에, 그래프에 포함되지 않았다.

**도 32:** 면역사이토카인의 약물동력학적 (PK) 분석. 혈청은 96시간 이상의 다양한 시점에 채취한 혈액 시료로부터 준비하였다. 혈청을 PD-L1으로 코팅된 플레이트에서 배양하고, 면역사이토카인을 바이오틴화된 항-인간 Fc 검출 항체 및 스트렙타비딘-표지된 유로피움으로 검출하였다. 결과는 피크 농도%로서 표현된다.

**도 33:** ICK 분자에 의한 특이적 T-세포 하위집합의 증식. 적혈구 용해, 고정 및 유세포 계측법으로 분석하기 전에 전혈을 염색용 항체와 함께 배양하였다. 결과는 각 시점에서 절대 (a) CD4<sup>+</sup> T-세포 및 (b) CD8<sup>+</sup> T-세포 수의 배수 변화로서 표현된다.



**도 34:** 리포터 세포 검정법에서 선도 항체의 효과기 기능. PD-L1 발현 표적 세포 (ES2)를 JurkaT-세포와 밤샘 동안 공동-배양하였고, PD-L1 항체의 존재 시 NFAT-유도된 루시페라제 및 Fc $\gamma$ RIIa를 발현하도록 조작되었다. 각 데이터 지점은 상대 광도 단위의 평균 배수 유도  $\pm$  표준 편차를 나타낸다. 데이터는 세 번의 독립적인 실험 중 하나의 대표적인 실험으로부터 나온다.

**도 35:** 세포-발현된 시노물거스 PD-L1에 대한 선도 항체의 결합. 항체를 시노물거스 PD-L1을 발현하는 CHO 세포 상에 적정하고, 항-인간 IgG AlexaFluor 647로 결합 항체를 검출하였다. 데이터는 단일 실험으로부터 나온다.

**도 36a:** PD-1 수용체로의 인간 PD-L1 CHO-S FACS 중화. 벤치마크 항-PD-L1 항체 및 이소형 대조군과 비교한 선도 항체의 중화 프로파일. 두 개의 독립적인 실험을 대표하는 데이터

**도 36a:** CD80 수용체로의 인간 PD-L1 CHO-S FACS 중화. 벤치마크 항-PD-L1 항체 및 이소형 대조군과 비교한 선도 항체의 중화 프로파일. 두 개의 독립적인 실험을 대표하는 데이터

**도 37:** 인간 IgG1 형식의 항-PD-L1 항체에 의한 단핵구 - T-세포 공동-배양 검정법에서의 IFN $\gamma$  생산 유도. 각 데이터 지점은 적어도 세 번의 독립적인 실험으로부터의 IFN $\gamma$ 의 평균 배수 유도, 평균의  $\pm$  표준 오차를 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### 1. 정의

본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 과학적 및 기술적 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 갖는다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수의 용어는 복수를 포함하고 복수의 용어는 단수를 포함해야 한다.

단수의 용어 "a", "an" 및 "the"는 문맥에 달리 명시하지 않는 한 복수형을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는"은 문맥 상 달리 명시하지 않는 한 "및"을 포함하도록 의도된다. 본원에 기술된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본원의 실험 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기에 기술된다. 약어 "예로 (e.g.)"는 라틴어 표제 gratia로부터 파생되었으며, 본원에서 비제한적인 예를 나타내기 위해 사용된다. 따라서, 약어 "예로"는 용어 "예를 들어"와 동의어이다.

명세서 및 청구범위에서, 용어 "약"은 예를 들어 조성물, 농도, 공정 온도, 공정 시간, 수율, 유속, 압력 및 이와 유사한 값에서 성분의 양을 수정하는데 사용되며, 이의 범위는 본 발명의 구현예를 기술하는데 사용된다. 용어 "약"은 예를 들어 화합물, 조성물, 농축물 또는 제형물의 제조에 사용되는 전형적인 측정 및 취급 절차를 통해, 이들 절차에서 부주의한 실수를 통해, 본 방법을 수행하기 위해 사용된 출발 물질 또는 성분의 제조, 출처 또는 순도 및 근사의 고려사항과 유사한 차이를 통해 발생할 수 있는 수적 정량의 변화를 말한다. 용어 "약"은 또한 특정 초기 농도 또는 혼합물을 갖는 제형의 노화로 인해 달라지는 양 및 특정 초기 농도 또는 혼합물로 제형을 혼합하거나 가공함으로써 달라지는 양을 포괄한다. 용어 "약"에 의해 수정된 경우 본원에 첨부된 청구범위는 이들 정량과 등가물을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, "투여하다" 또는 "투여"는 점막, 피부내, 정맥내, 근육내 전달 및/또는 본원에 기술되거나 당해 기술분야에 공지된 임의의 다른 물리적 전달 방법에 의해서와 같은 환자에게 신체 외부에 존재하는 물질 (예로, 본원에 제공된 항-hPD-L1 항체)을 주사하거나 달리 물리적으로 전달하는 행위를 말한다. 질환 또는 이의 증상이 치료될 때, 상기 물질의 투여는 전형적으로 질환의 발병 또는 이의 증상 이후에 발생한다. 질환 또는 이의 증상이 예방될 때, 상기 물질의 투여는 전형적으로 질환의 발병 또는 이의 증상 이전에 발생한다.

용어 "항체", "면역글로불린" 또는 "Ig"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 면역글로불린 분자의 가변 영역 내의 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질 또는 이들의 조합과 같은 표적을 인식하고 이에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본 명세서에 사용된 용어 "항체"는 미가공 다중클론 항체, 미가공 단일클론 항체, 항체 단편 (Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> 및 Fv 단편과 같음), 단일 사슬 Fv (scFv) 돌연변이체, 이중특이적 항체 (이중 결합 항체 포함)와 같은 다중특이적 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정 부분을 포함하는 융합 단백질 및 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 용어 "항체"는 네 개의 폴리펩타이드 사슬: 두 개의 경쇄 (L) 및 두 개의 중쇄 (H)로 구성되는 대략 150 kDa의 분자량을 갖는 Y 자형 당단백질을 말할 수 있다. 그리스 문자 알파 ( $\alpha$ ), 델타 ( $\delta$ ), 엡실론 ( $\epsilon$ ),



감마 ( $\gamma$ ) 및 뮤 ( $\mu$ )로 표시되는 다섯 가지 유형의 포유동물 Ig 중쇄 이소형이 있다. 중쇄의 유형은 항체의 클래스, 예로 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM을 각각 정의한다.  $\gamma$  및  $\alpha$  클래스는 불변 도메인 서열 및 기능의 차이에 기초하여 서브클래스, 예로 IgG1, hIgG2, mIgG2A, mIgG2B, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분류된다. 포유동물에는 두 개 유형의 면역글로불린 경쇄  $\lambda$  및  $\kappa$ 가 있다. 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 말한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 "VH" 및 "VL"로 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 (동일한 클래스의 다른 항체와 비교하여) 항체의 가장 가변적 부분이고, 항원 결합 부위를 포함한다.

[0110] 본원에 기술된 항체는 올리고클론, 다중클론, 단일클론 (전장의 단일클론 항체 포함), 카멜화, 키메라, CDR-이식, 다중특이적, 이중특이적 (이중-결합 항체 포함), 분해성, 키메라, 인간화, 완전 인간, 항-이디오품 항체일 수 있고, 단독으로 또는 공지된 기술에 의해 제공되는 다른 아미노산 서열과 조합하여 용해성 또는 결합된 형태로 표지될 수 있는 항체뿐만 아니라 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함한다. 항체는 임의의 종으로부터 나올 수 있다. 본원에 기술된 항체는 미가공이거나 독소, 방사성 동위원소 등과 같은 다른 분자에 컨쥬게이션될 수 있다.

[0111] 용어 "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역", "항원 결합 단편" 및 유사한 용어는 항원과 상호작용하고 결합체에 항원에 대한 이의 특이성 및 친화성을 부여하는 아미노산 잔기를 포함하는 해당 항체 부분 (예로, 상보성 결정 영역 (CDR))을 말한다. 항원 결합 영역은 설치류 (예로, 토끼, 래트 또는 햄스터) 및 인간과 같은 임의의 동물 종으로부터 유래될 수 있다. 바람직하게는, 항원 결합 영역은 인간 기원일 것이다.

[0112] 본원에 기술된 항원 결합 단편은 단일-사슬 Fvs (scFv), 단일-사슬 항체, 단일 도메인 항체, 도메인 항체, Fv 단편, Fab 단편, F(ab') 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 항체 단편 (dsFv), 이량 체 가변 영역 (다이아제), 항-이디오품 (항-Id) 항체 (예로, 항체에 대한 항-Id 항체 포함), 인트라체, 선형 항체, 단일-사슬 항체 분자 및 임의의 상기 항체의 항체 단편 및 에피토프-결합 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함한다. 상세하게, 본원에 기술된 항체 및 항체 단편은 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 단편, 예로 항원-결합 부위를 포함하는 분자를 포함할 수 있다. 효소 파괴인으로 항체를 분해하면 "Fab" 단편으로도 알려진 두 개의 동일한 항원-결합 단편과 항원-결합 활성을 갖지 않지만 결정화 능력을 갖는 "Fc" 단편이 생성된다. 본원에서 사용되는 "Fab"는 중쇄 및 경쇄 각각의 하나의 불변 도메인 및 하나의 가변 도메인을 포함하는 항체의 단편을 나타낸다. 본원에서 용어 "Fc 영역"은 미가공-서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. "Fc 단편"은 디설파이드에 의해 함께 보유된 중쇄의 카복시-말단 부분을 말한다. 항체의 효소기 기능은 소정의 유형의 세포에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 역시 인식되는 영역인 Fc 영역의 서열에 의해 결정된다. 효소 펩신으로 항체를 분해하면 항체 분자의 두 팔이 연결되어 두 개의 항원 결합 부위를 포함하는 F(ab')<sub>2</sub> 단편이 생성된다. F(ab')<sub>2</sub> 단편은 항원을 교차결합시키는 능력을 가진다.

[0113] "Fv"는 본원에서 사용될 때 항원-인식 부위 및 항원-결합 부위를 모두 보유하는 항체의 최소 단편을 말한다. 이 영역은 치밀한 비공유 또는 공유 결합으로 하나의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 이량체로 구성된다. VH-VL 이량체의 표면에서 항원-결합 부위를 정의하도록 각 가변 도메인의 세 개 CDR이 상호작용하는 것이 이 입체구조에 있다. 종합적으로, 여섯 개의 CDR은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 종합적으로, 여섯 개의 CDR은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 세 개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)조차도 전체 결합 부위보다 낮은 친화성일지라도 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0114] 본원에서 사용된 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 획득된 항체를 말하고, 예로 집단을 포함하는 개별 항체는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역 후 변형 (예로, 이성질체화, 아미드화)을 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 매우 특이적이며 단일 항원 결정기 또는 에피토프에게로 유도된다. 대조적으로, 다중클론 항체 제조물은 전형적으로 상이한 항원 결정기 (또는 에피토프)에게로 유도되는 상이한 항체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "단일클론 항체"는 미가공 및 전장의 단일클론 항체뿐만 아니라 항체 단편 (Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv와 같음), 단일 사슬 (scFv) 돌연변이체, 항체 일부를 포함하는 융합 단백질 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 또한, "단일클론 항체"는 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현 및 유전자전환 동물을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 많은 방법으로 제조된 이러한 항체를 말한다.

[0115] 본원에서 단일클론 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래하거나 특정 항체 클래스 또는 서

브클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 한편, 사슬(들)의 나머지 부분은 또 다른 종류로부터 유래하거나 또 다른 항체 클래스 또는 서브 클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체 (면역글로불린)뿐만 아니라 바람직한 생물학적 활성을 나타내는 이러한 항체의 단편을 포함한다.

[0116] 용어 "인간화 항체"는 비-인간 면역글로불린 (공여자 항체)으로부터의 "과다가변 영역"이 인간 면역글로불린 (수여자 항체)의 과다가변 영역으로부터의 잔기를 대체하는 키메라 항체의 하위집합을 말한다. 일반적으로, 인간화 항체는 실질적으로 하나 이상의, 전형적으로 두 개의 가변 도메인 모두를 포함하며, 모든 또는 실질적으로 모든 과다가변 루프는 비-인간 면역글로불린 서열의 루프에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 구조적 영역은 결합 친화력, 이성질 화, 면역원성 등과 같은 항체 성능을 향상시키는 하나 이상의 치환을 포함할 수 있지만, 인간 면역글로불린 서열의 영역이다.

[0117] 용어 "이중특이적 항체"는 두 개의 표적 분자에 대한 특이성을 포함하는 항체를 의미하며, DVD-Ig (DiGiammarino *et al.*, "Design and generation of DVD-Ig<sup>TM</sup> molecules for dual-specific targeting", Meth. Mo. Biol., 2012, 889, 145-156 참조), mAb<sup>2</sup> (국제특허출원 WO2008/003103 참조, mAb<sup>2</sup> 형식의 설명은 본원에 참고문헌으로 통합됨), FIT-Ig (국제특허출원 WO2015/103072, FIT-Ig 스캐폴드의 설명은 본원에 참고문헌으로 통합됨), mAb-dAb, 독 앤 락, Fab-팔 교환, SEED체, 트리오마브, LUZ-Y, Fcab,  $\kappa\lambda$ -체, 오르토로그 Fab, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH3, 다이아체-CH3, 삼중체, 미니항체, 미니체, TriBi 미니체, scFv-CH3 KIH, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')<sub>2</sub>-scFv, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCab, ImmTAC, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍, kDT-IgG, DutaMab, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig 및 자이체와 같은 형식을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이중 특이적인 형식의 리뷰를 위해, Spiess, C., *et al.*, Mol. Immunol. (2015) 참조. 또 다른 구현예에서, 이중 특이적 분자는 또 다른 비-Ig 형식, 예를 들어 T-세포 수용체 결합 도메인; 면역글로불린 슈퍼패밀리 도메인; 아그나틴 가변 림프구 수용체; 피브로넥틴 도메인 (예로, Adnectin<sup>TM</sup>); 불변 도메인이 기능적 CH1 도메인이 아닌 항체 불변 도메인 (예로, CH3 도메인, 예로 Fcab<sup>TM</sup>의 CH2 및/또는 CH3); scFv; (scFv)<sub>2</sub>; sc다이아체; scFab; 센티린 및 CTLA-4 (Evibody<sup>TM</sup>)로부터 선택된 스캐폴드로부터 유래한 에피토프 결합 도메인; 리포칼린 도메인; 단백질 A의 Z-도메인과 같은 단백질 A (예로, Affibody<sup>TM</sup> 또는 SpA); A-도메인 (예로, Avimer<sup>TM</sup> 또는 Maxibody<sup>TM</sup>); 열충격 단백질 (예로, GroE 및 GroES로부터 유래한 에피토프 결합 도메인); 트랜스페린 도메인 (트랜스체); 안키린 반복 단백질 (예로, DARPIn<sup>TM</sup>); 펩타이드 앵타머; C-유형 렉틴 도메인 (예로, 테트라렉틴<sup>TM</sup>); 인간  $\gamma$ -크리스탈린 또는 인간 유비퀴틴 (아필린); PDZ 도메인; 전갈 독소; 및 인간 프로테아제 저해제의 쿠니츠 유형 도메인에 융합된 항체를 포함한다.

[0118] 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 mAb<sup>2</sup>이다. mAb<sup>2</sup>는 "Fcab"라고 알려진 항원-결합 부위를 형성하도록 조작되었던 변형된 불변 영역에 융합된 미가공 항체로부터의 VH 및 VL 도메인을 포함한다. Fcab/mAb<sup>2</sup> 형식의 배경 기술은 국제특허출원 WO2008/003103에 보다 자세히 기술되어 있으며, mAb<sup>2</sup> 형식의 설명은 본원에 참고문헌으로 통합된다.

[0119] 일 구현예에서, "이중특이적 항체"는 FIT-Ig 형식을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, "이중특이적 항체"는 mAb<sup>2</sup> 형식을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, "이중특이적 항체"는 FIT-Ig 형식 또는 mAb<sup>2</sup> 형식을 포함하지 않는다.

[0120] 또 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 "이중 결합 항체"이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이중 결합 항체"는 항원-결합 도메인 둘 다가 VH/VL 쌍에 의해 형성되는 이중특이적 항체이고, FIT-Ig (본원에서 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2015/103072 참조), mAb-dAb, 독 앤 락, Fab-팔 교환, SEED체, 트리오마브, LUZ-Y, Fcab,  $\kappa\lambda$ -체, 오르토로그 Fab, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH3, 다이아체-CH3, 삼중체, 미니항체, scFv-CH3 KIH, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCab, ImmTAC, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍, kDT-IgG, DutaMab, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-

V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv 및 scFv4-Ig를 포함한다.

- [0121] 용어 "과다가변 영역", "CDR 영역" 또는 "CDR"은 서열이 과다가변성이고/거나 구조적으로 정의된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 의미한다. 일반적으로 항체의 항원 결합 부위는 VH (CDRH1, CDRH2, CDRH3)에 세 개 및 VL (CDRL1, CDRL2, CDRL3)에 세 개의 여섯 개의 과다가변 영역을 포함한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 이들 영역은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. CDR은 카바트 시스템에 따라 정의될 수 있다 (Kabat, E. A. *et al.*, 1991, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5<sup>th</sup> edit., NIH Publication no. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services 참조). 초티아 등에 의해 고안된 시스템 (Chothia, C. & Lesk, A. M., 1987, "Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins", J. Mol. Biol., 196, 901-917 참조) 및 IMGT 시스템 (Lefranc, M. P., 1997, "Unique database numbering system for immunogenetic analysis", Immunol. Today, 18, 50 참조)와 같은 다른 시스템이 CDR을 정의하는 데 사용될 수 있다. 항체는 전형적으로 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR을 포함한다. 용어 CDR 또는 CDR(들)은 본원에서 이들 영역 중 하나 또는 여러 개를 표시하는 데 사용된다. 당업자는 상이한 명명법 시스템을 바로 비교하여, 특정 서열이 CDR로서 정의될 수 있는지 여부를 결정할 수 있다.
- [0122] "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 소유하고/거나 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기법을 사용하여 제조되었으며, 특히 비-인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제하는 항체이다. 용어 "특이적으로 결합하다"는 생물학적 분자를 포함하는 분자의 불균질한 집단의 존재 시 표적의 존재를 결정하는, 표적과 항체 간의 결합과 같은 측정가능하고 재현가능한 상호작용을 말한다. 예를 들어, (에피토프일 수 있는) 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화성, 결합력, 보다 용이하게 및/또는 더 긴 지속 시간으로 이 표적과 결합하는 항체이다. 일 구현예에서, 관련되지 않는 표적에 대한 항체의 결합 정도는, 예로 방사성 면역측정법 (RIA)에 의해 측정된 바와 같이 표적에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다.
- [0123] hPD-L1 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 관련된 항원과 교차-반응성일 수 있다. 바람직하게, hPD-L1 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 다른 항원과 교차-반응하지 않는다 (그러나 선택적으로 상이한 종 예로 레서스 또는 마우스의 PD-L1과 교차-반응 할 수 있음). hPD-L1 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 예를 들어, 면역검정법, BIAcore<sup>TM</sup> 또는 당업자에게 공지된 다른 기법에 의해 확인될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 방사성 면역측정법 (RIA) 및 효소-결합 면역흡착 검정법 (ELISA)과 같은 실험적 기법을 사용하여 결정된 바와 같이 임의의 교차-반응성 항원보다 높은 친화성으로 hPD-L1 항원에 결합 할 때 PD-L1 항원에 특이적으로 결합한다. 전형적으로, 특이적 또는 선택적 반응은 배경 신호 또는 잡음의 적어도 2배, 보다 전형적으로 배경의 10 배 초과 (15배 초과, 20배 초과, 50배 초과 또는 100배 초과와 같음)일 것이다. 항체 특이성에 대한 논의를 위해 Paul, ed., 1989, Fundamental Immunology Second Edition, Raven Press, New York의 페이지 332-336 참조.
- [0124] 용어 "지방족 아미노산"은 아미노산 R기가 비극성 및 소수성인 것을 의미한다. 소수성은 탄화수소 사슬에서 C 원자 수의 증가와 함께 증가한다. 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신은 지방족 아미노산이다.
- [0125] 용어 "방향족 아미노산"은 아미노산 R기가 방향족 고리계를 포함하는 것을 의미한다. 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판은 방향족 아미노산이다.
- [0126] 용어 "하이드록실-포함 아미노산"은 아미노산 R기가 하이드록실기를 포함하고 친수성인 것을 의미한다. 세린, 시스테인, 트레오닌 및 메티오닌은 하이드록실-포함 아미노산이다.
- [0127] 용어 "염기성 아미노산"은 아미노산 R기가 질소를 포함하고 중성 pH에서 염기성인 것을 의미한다. 히스티딘, 리신 및 아르기닌은 염기성 아미노산이다.
- [0128] 용어 "고리 아미노산"은 아미노산 R 가 지방족 고리 구조를 가지는 것을 의미한다. 프롤린은 유일한 고리 지방족 아미노산이다.
- [0129] 용어 "산성 아미노산"은 아미노산 R기가 극성이고 생리학적 pH에서 음전하를 가지는 것을 의미한다. 아스파테이트 및 글루타메이트는 산성 아미노산이다.
- [0130] 용어 "아미드 아미노산"은 아미노산 R 기가 아미드기를 포함 함을 의미한다. 아스파라긴 및 글루타민은 아미드 아미노산이다.
- [0131] 본원에서 사용된 "허가 번호" 또는 "마케팅 허가 번호"는 해당 기관의 관할권 하에 특정 의약품 및/또는 조성물

이 해당 지역의 마케팅 및/또는 판매될 수 있는 것을 결정할 수 있는 기관의 규제 당국이 발행한 번호를 말한다. 본원에서 "규제 당국"은 예로 의약품 및/또는 조성물의 안전성 및 효능을 평가하고 주어진 영역에서 이러한 의약품 및/또는 조성물의 판매/마케팅을 통제할 책임이 있는 하나의 기관을 말한다. 미국의 FDA (Food and Drug Administration) 및 유럽의 EPA (European Medicines Agency)는 이러한 규제 기관의 두 가지 예일뿐이다. 다른 비-제한적인 예는 SDA, MPA, MHPRA, IMA, ANMAT, 홍콩 보건국의약청, CDSCO, Medsafe 및 KFDA를 포함할 수 있다.

[0132] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "바이오마커"는 관심있는 질환을 가진 개인에서 차별적으로 발현되는 유전자, 예를 들어 암을 가진 개인에서 차별적으로 발현되는 유전자를 말한다. 일 구현예에서, PD-L1은 종양에서의 발현이 환자가 특정 유형의 치료에 반응하는지 여부, 상세하게 환자가 PD-L1을 표적하는 치료, 예를 들어 항-PD-L1 항체를 이용한 면역요법에 반응하는지 여부를 나타낼 수 있는 바이오마커이다. 일 구현예에서, PD-L1은 종양에서의 발현이 환자가 특정 유형의 치료에 반응하는지 여부, 상세하게 환자가 PD-1을 표적하는 치료, 예를 들어 항-PD-1 항체를 이용한 면역요법에 반응하는지 여부를 나타낼 수 있는 바이오마커이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1은 유리되거나 막 결합될 수 있다. 또 다른 구현예에서, PD-L1은 고정되거나 고정되지 않을 수 있다.

[0133] 본원에서 사용된 "완충액"은 pH의 강한 변화를 겪지 않으면서 소정의 정량의 산 또는 염기를 흡수할 수 있는 화학적 제제를 말한다.

[0134] 본원에서 사용된 용어 "담체"는 회석제, 아췌반트 (예로, 프런트 아췌반트 (완전 및 불완전)), 부형제 또는 치료제가 투여되는 운반체를 말한다. 이러한 약제학적 담체는 땅콩유, 대두유, 팥유, 참깨유 등과 같은 식유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 담체를 포함하여 물 및 오일과 같은 멸균 액체일 수 있다. 물은 약제학적 조성물이 정맥내로 투여될 때 바람직한 담체이다. 식염수 용액 및 수용성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 또한 상세하게 주사가능한 용액을 위한 액체 담체로서 사용될 수 있다.

[0135] 용어 "화학치료제" 또는 "화학요법"은 전형적으로 종양 세포의 성장 또는 증식 능력을 방해함으로써 일차적인 목적이 암 세포를 파괴하는 것인 치료제를 말한다. 다양한 상이한 유형의 화학치료제가 있으며, 50개 이상의 승인된 화학요법 약물이 사용가능하다. 화학요법적 약물은 작동 원리에 기초하여 분류될 수 있다. 알킬화 약물은 유전자의 유전 물질인 DNA를 직접적으로 공격하여 암 세포를 죽인다. 사이클로포스파마이드는 알킬화 약물이다. 항대사물은 DNA 생산을 방해하고 세포의 성장과 증식을 막는다. 항대사물의 예는 5-플루오로우라실 (5-FU)이다. 항-종양 항생제는 토양에 있는 진균과 같은 천연 물질로 만들어진다. 이들은 DNA 및 세포 단백질 생산을 포함하여 중요한 세포 기능을 방해한다. 독소루비신 및 블레오마이신은 이 화학요법 약물의 군에 속한다. 식물 알칼로이드는 세포가 정상적으로 분열하는 것을 막는다. 빈블라스틴 및 빈크리스틴은 페리왕릉 식물에서 얻은 식물 알칼로이드이다. 스테로이드 호르몬은 호르몬에 의존하는 일부 암의 성장을 지연시킨다. 예를 들어, 타목시펜은 성장을 위해 에스트로겐 호르몬에 의존하는 유방암을 치료하는 데 사용된다. PARP 억제제와 같은 DNA 손상 반응 (DDR) 저해제는 단일 또는 이중가닥 절단 후 DNA 복구 기작을 차단한다.

[0136] 화학치료제의 예는 아드리아마이신, 독소루비신, 5- 플루오로우라실, 사이토신 아라비노사이드 (Ara-C), 사이클로포스파마이드, 티오테파, 탁소테르 (도세탁셀), 부설판, 사이톡신, 텍솔, 메토트렉세이트, 시스플라틴, 멜팔란, 빈블라스틴, 블레오마이신, 에토포사이드, 이포스파마이드, 미토마이신 C, 미토잔트론, 빈크레이스틴, 비노렐빈, 카보플라틴, 테니포사이드, 다우노마이신, 카미노마이신, 아미노프테린, 닥티노마이신, 미토마이신, 에스페라미신 (미국 특허 4,675,187 참조), 멜팔란 및 기타 관련 질소 머스타드를 포함한다. 적합한 독소 및 화학치료제는 Remington 's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed. (Mack Publishing Co. 1995) 및 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7<sup>th</sup> Ed. (MacMillan Publishing Co. 1985)에 기술되어 있다. 화학치료제의 또 다른 예는 피롤로벤조디아제핀, 메이탄시노이드, 칼리케아미신 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 항체-컨쥬게이션된 독소의 부류이다. 다른 적합한 독소 및/또는 화학치료제는 당업자에게 공지되어 있다.

[0137] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 선택적으로 특정된 양으로 특정된 성분 (예로, 본 발명의 항체)을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 선택적으로 특정된 양으로 특정된 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 나온 임의의 산물을 포괄하도록 의도된다.

[0138] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는" 또는 "포함하다"는 방법 또는 조성물에 필수적이지만, 필수적인지 여부와는 관계 없이 특정되지 않는 요소의 포함에 개방적인, 항체, 단편, 용도, 조성물, 방법 및 이들의 각각의 성분(들)에 관하여 사용된다.



- [0139] 용어 "구성된"은 본원에 기술된 항체, 단편, 용도, 조성물, 방법 및 각각의 성분을 말하며, 이는 구현예의 설명에 인용되지 않은 임의의 요소를 배제한다.
- [0140] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "필수적으로 구성된다"는 주어진 구현예에 요구되는 이들 요소를 말한다. 이 용어는 해당 구현예의 기본 및 신규 또는 기능적 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 요소의 존재를 허용한다.
- [0141] 폴리펩타이드의 맥락에서, 본원에서 사용되는 바 용어 "유도체"는 hPD-L1 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드, hPD-L1 폴리펩타이드의 단편, 또는 아미노산 잔기 치환, 결실 또는 첨가의 도입에 의해 변형되었던 hPD-L1에 특이적으로 결합하는 항체를 말한다. 본원에서 사용되는 바 용어 "유도체"는 또한 hPD-L1 폴리펩타이드, hPD-L1 폴리펩타이드의 단편 또는 예로 폴리펩타이드에 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해 화학적으로 변형되었던 hPD-L1 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 항체를 말한다. 예를 들어, hPD-L1 폴리펩타이드, hPD-L1 폴리펩타이드의 단편, 또는 hPD-L1 항체는 예로 글리코실화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아마이드화, 기지의 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질과의 결합 등에 의해 화학적으로 변형될 수 있다. 유도체는 부착된 분자의 유형 또는 위치에서 천연 발생 또는 출발 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 달라지는 방식으로 변형된다. 유도체는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 상에 자연적으로 존재하는 하나 이상의 화학적 기의 결실을 추가로 포함한다. hPD-L1 폴리펩타이드의 유도체, hPD-L1 폴리펩타이드의 단편, 또는 hPD-L1 항체는 특이 화학적 절단, 아세틸화, 제형화, 튜니카마이신의 대사적 합성 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 당업자에게 공지된 기법을 사용하는 화학적 변형에 의해 화학적으로 변형될 수 있다. 또한, hPD-L1 폴리펩타이드, hPD-L1 폴리펩타이드의 단편, 또는 hPD-L1 항체의 유도체는 하나 이상의 비-고전적인 아미노산을 포함할 수 있다. 폴리펩타이드 유도체는 hPD-L1 폴리펩타이드, hPD-L1 폴리펩타이드의 단편 또는 본원에 기술된 hPD-L1 항체와 유사하거나 동일한 기능을 소유한다.
- [0142] 본원에 사용된 용어 "효과기 기능"은 항체 의존성 세포 매개 세포독성 활성 (ADCC), 보체-의존성 세포독성 활성 (CDC) 매개 반응, Fc-매개성 포식작용 또는 항체 의존성 세포 포식작용 (ADCP) 및 FcRn 수용체를 통한 항체 재생을 언급하도록 의미한다.
- [0143] "유효량"은 치료적 또는 예방적 결과를 포함하여 원하는 효과를 달성하기 위해 필요한 용량에서 및 필요한 기간 동안 효과적인 양을 말한다. "치료적 유효량"은 특정 장애의 측정가능한 개선 또는 예방을 수행하는데 필요한 최소 농도를 말한다. 본원의 치료적 유효량은 환자의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개인에서 원하는 반응을 유도하는 항체의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 치료적 유효량은 항체의 독성 또는 해로운 효과를 치료적으로 유의한 효과가 능가하는 양이다. "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 용량에서 및 필요한 기간 동안 효과적인 양을 말한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체의 유효량은 약 0.1 mg/kg (대상의 kg 체중 당 항체 mg) 내지 약 100 mg/kg 범위이다. 소정의 구현예에서, 본원에 제공된 항체의 유효량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 90 mg/kg 또는 약 100 mg/kg (또는 이의 범위)이다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 "유효량"은 또한 특정된 결과 (예로, 세포의 hPD-L1 생물학적 활성의 저해)를 달성하기 위한 본 발명의 항체의 양을 말한다.
- [0144] 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 항체의 하나 이상의 항원 결합 영역에 결합될 수 있고, 면역 반응을 유도할 수 있는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간에서 항원성 또는 면역원성 활성을 갖는 hPD-L1 폴리펩타이드 또는 hPD-L1 폴리펩타이드 단편과 같은 항원 표면 상의 국소적 영역을 말한다. 면역원성 활성을 갖는 에피토프는 동물에서 항체 반응을 유도하는 폴리펩타이드의 일부이다. 항원성 활성을 갖는 에피토프는 예를 들어 본원에 기술된 면역검정법에 의해 당해 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 결정된 바와 같이 항체가 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드의 일부이다. 항원성 에피토프는 반드시 면역원성일 필요는 없다. 에피토프는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성이 있는 표면 그룹화로 구성되며 특이적 전하 특징뿐만 아니라 특이적 삼차원 구조적 특징을 갖는다. 에피토프에 기여하는 폴리펩타이드의 영역은 폴리펩타이드의 인접한 아미노산일 수 있거나, 에피토프는 폴리펩타이드의 둘 이상의 비-인접 영역으로부터 다함께 나올 수 있다. 에피토프는 항원의 삼차원 표면 특징일 수도 아닐 수도 있다. 소정의 구현예에서, hPD-L1 에피토프는 hPD-L1 폴리펩타이드의 삼차원 표면 특징 (예로, hPD-L1 폴리펩타이드의 삼량체 형태)이다. 다른 구현예에서, hPD-L1 에피토프는 hPD-L1 폴리펩타이드의 선형 특징 (예로, hPD-L1 폴리펩타이드의 삼량체 형태 또는 단량체 형태)이다. 본원에서 제공된 항체는 hPD-L1의 단량체 (변성된) 형태, hPD-L1의 삼량체 (천연) 형태, 또는 hPD-L1의 단량체 (변성된) 형태 및 삼량체 (천연) 형태 둘 다의 에피토프에 특이적으로 결합 할 수 있다. 상세

한 구현예에서, 본원에서 제공된 항체는 삼량체 형태의 hPD-L1의 에피토프에 특이적으로 결합하지만 hPD-L1의 단량체 형태에는 특이적으로 결합하지 않는다.

[0145] 본원에 사용된 용어 "부형제"는 약물용 희석제, 운반제, 방부제, 결합제 또는 안정화제로서 공통적으로 사용되는 불활성 물질을 말하며, 단백질 (예로, 혈청 알부민 등), 아미노산 (예로, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 글리신, 히스티딘 등), 지방산 및 인지질 (예로, 알킬설포네이트, 카프릴레이트 등), 표면활성제 (예로, SDS, 폴리솔베이트, 비이온성 표면활성제 등), 당류 (예로, 슈크로스, 말토스, 트레할로스 등) 및 폴리올 (예로, 만니톨, 소르비톨 등)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 본원에서 전문이 참고문헌으로 통합되는 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa. 참조.

[0146] 본원에 사용된 용어 "고정된" 또는 "고정"은 생물학적 조직이 부패로부터 보존되어 자가용해 또는 부패를 방지하는 화학적 과정을 말한다. 일반적으로, 고정은 지속적인 생화학적 반응을 종결시키기 위해 알코올 또는 포르말데히드와 같은 알데히드와 같은 화학적 화합물에 조직을 노출시키는 것을 수반한다. 일부 경우에, 고정은 또한 처리된 조직의 기계적 강도 또는 안정성을 증가시킬 수 있다. 용어 "고정되지 않은 (unfixed)"은 조직 부패를 방지하기 위해 화학적 공정을 착수하지 않은 조직을 말한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "표면 발현된"은 단백질이 세포막에 포매되거나 전반에 분포하거나, 세포막에 포매되거나 전반에 분포하는 단백질과 연관되는 것 (예로, 막 관련 단백질)을 의미한다. 일 구현예에서, 표면 발현된 단백질은 하나 이상의 막통과 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 단백질은 또 다른 막에 분포하는 단백질과의 결합을 통해 간접적으로 세포막의 외부 또는 내부 표면과 연관한다 (예로, 표면 발현된 단백질은 세포막 자체에 분포하지 않는다). 일반적으로 세포막 내에 통합되거나 세포 내에 내인성으로 발현되는 표면 발현된 단백질은 동일한 단백질의 재조합으로 생산된 유리 형태보다 정확한 입체형태로 접힐 수 있다.

[0147] 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 맥락에서, 본원에서 사용된 용어 "단편"은 전장 아미노산 서열보다 작은 부분을 포함하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 말한다. 이러한 단편은 예를 들어, 아미노 말단에서의 절단, 카복시 말단에서의 절단 및/또는 아미노산 서열로부터의 잔기(들)의 내부 결실로부터 발생할 수 있다. 예를 들어, 단편은 대안의 RNA 스플라이싱 또는 생체내 프로테아제 활성으로부터 기인할 수 있다. 소정의 구현예에서, PD-L1 단편은 hPD-L1 폴리펩타이드 또는 hPD-L1 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 항체의 아미노산 서열의 적어도 5개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 10개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 15개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 20개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 25개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 40개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 50개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 60개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 70개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 80개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 90개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 100개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 125개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 150개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 175개의 인접한 아미노산 잔기, 적어도 200개의 인접한 아미노산 잔기 또는 적어도 250개의 인접한 아미노산 잔기의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 상세한 구현예에서, hPD-L1 폴리펩타이드 또는 hPD-L1 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 단편은 폴리펩타이드 또는 항체의 적어도 1, 2, 또는 3개의 기능을 보유한다.

[0148] 용어 "유리"는 세포 표면 또는 세포막과 연관되지 않은 완충액과 조합된 폴리펩타이드, 예를 들어 PD-L1 또는 이의 단편 및 변이체를 말한다. 이와 같이, 용어 "유리"는 표면 발현할 수 있지만 (예로, 하나 이상의 막통과 도메인 또는 막 관련 도메인 포함), 현재의 상태에서는 세포의 표면 상에 발현되지 않거나 세포의 표면 상에 발현되는 단백질에 결합된 폴리펩타이드를 말할 수 있다. 유리 폴리펩타이드는 또한 유리된 재조합 또는 미가공 또는 미결합된 폴리펩타이드를 말할 수 있다. 파지 디스플레이의 맥락에서, 유리 항원은 용액에서 선택되거나 (본원에서 "용해성 선택"이라고 지칭됨), 표면에 흡착, 예를 들어 96-웰 플레이트의 표면에 흡착될 수 있다 (본원에서 "생체분포성 선택"이라고 지칭함).

[0149] 본원에 사용된 바 용어 "융합 단백질"은 항체의 아미노산 서열 및 이종 폴리펩타이드 또는 단백질의 아미노산 서열 (예로, 항체의 정상적인 일부가 아닌 폴리펩타이드 또는 단백질 (예로, 항-hPD-L1 항원 항체))을 포함하는 폴리펩타이드를 말한다. 용어 "융합"은 hPD-L1 또는 항-hPD-L1 항체와 관련하여 사용될 때 이종 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 펩타이드 또는 폴리펩타이드, 또는 이의 단편, 변이체 및/또는 유도체의 연결을 의미한다. 바람직하게, 융합 단백질은 hPD-L1 또는 항-hPD-L1 항체의 생물학적 활성을 보유한다. 소정의 구현예에서, 융합 단백질은 hPD-L1 항체 VH 도메인, VL 도메인, VH CDR (1, 2 또는 3개의 VH CDR) 및/또는 VL CDR (1, 2 또는 3개의 VL CDR)을 포함하고, hPD-L1 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0150] 용어 "중쇄"는 항체와 관련하여 사용될 때 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 알파 ( $\alpha$ ), 델타 ( $\delta$ ), 엡실론 ( $\epsilon$ ), 감마 ( $\gamma$ ) 및 뮤 ( $\mu$ )라고 불리는 다섯 개의 구별된 유형을 말한다. 이들 구별된 유형의 중

쇄는 잘 알려져 있으며, IgG의 네 개 서브클래스인 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하여 다섯 개 클래스의 항체 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM를 각각 생성한다. 바람직하게는 중쇄는 인간 중쇄이다. 인간 집단에서, 각 면역글로불린 또는 면역글로불린 서브클래스의 다수의 중쇄 불변 영역 대립유전자가 존재한다. 이들 대립유전자 변이체의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 IMGT, ENSEMBL Swiss-Prot 및 Uniprot과 같은 공개된 입수가 가능한 데이터베이스 상에서 접근가능하다. 대립유전자 변이체는 다양한 게놈 서열결정 프로젝트에서도 역시 확인될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항체 및 항체 단편은 IgG1 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 중쇄를 포함하고, 이는 인간IGHG1\*01 (서열번호 340, 341 및 537), IGHG1\*02 (서열번호 340, 341 및 537), IGHG1\*03 (서열번호 523 및 524), IGHG1\*04 (서열번호 525 및 526) 및 IGHG1\*05 (서열번호 340, 341 및 537)를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항체 및 항체 단편은 IgG2 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 중쇄를 포함하고, 이는 인간IGHG2\*01 (서열번호 527 및 528), IGHG2\*02 (서열번호 529 및 530), IGHG2\*03 (서열번호 527 및 528), IGHG2\*04 (서열번호 531 및 532), IGHG2\*05 (서열번호 527 및 528) 및 IGHG2\*06 (서열번호 533 및 534)를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항체 단편은 IgG3 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 단백질을 포함하고, 이는 인간IGHG3\*01, IGHG3\*02, IGHG3\*03, IGHG3\*04, IGHG3\*05, IGHG3\*06, IGHG3\*07, IGHG3\*08, IGHG3\*09, IGHG3\*10, IGHG3\*11, IGHG3\*12, IGHG3\*13, IGHG3\*14, IGHG3\*15, IGHG3\*16, IGHG3\*17, IGHG3\*18 및 IGHG3\*19를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항체 및 항체 단편은 IgG4 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 단백질을 포함하고, 이는 인간IGHG4\*01 (서열번호 192 및 193), IGHG4\*02 (서열번호 194 및 195), IGHG4\*03 (서열번호 196 및 197) 및 IGHG4\*04 (서열번호 192 및 193)를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 또 다른 예에서, 중쇄는 무력화 IgG 이소형, 예로 무력화 IgG4이다. 소정의 구현예에서, 본 발명의 항체는 인간 감마 4 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 Fc- $\gamma$  수용체와 결합하지 않으며, 예로 Leu235Glu 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 안정성을 증가시키도록 Ser228Pro 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG4-PE (서열번호 199)이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항체 및 항체 단편은 마우스 IgG1 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 중쇄 불변 영역을 포함하고, 이는 마우스IGHG1\*01 또는 IGHG1\*02를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 항체 및 항체 단편은 마우스 IgG2 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 중쇄 불변 영역을 포함하고, 이는 마우스IGHG2A\*01, IGHG2A\*02, IGHG2B\*01, IGHG2B\*02, IGHG2C\*01, IGHG2C\*02 또는 IGHG2C\*03을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 항체 및 항체 단편은 마우스 IgG3 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 단백질을 포함하고, 이는 마우스IGHG3\*01을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0151] 본원에 사용된 용어 "숙주"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 말한다.
- [0152] 본원에 사용된 용어 "숙주 세포"는 핵산 분자로 형질감염된 특정 대상 세포 및 이러한 세포의 자손 또는 잠재적인 자손을 말한다. 이러한 세포의 자손은 후속 세대에서 발생할 수 있는 돌연변이 또는 환경적 영향 또는 숙주 세포 계통으로의 핵산 분자의 도입으로 인해 핵산 분자로 형질감염된 모체 세포와 동일하지 않을 수 있다.
- [0153] 본원에 사용된 용어 "IL-2 사이토카인"은 야생형 IL-2와 유사한 활성을 갖는 사이토카인-유사 분자를 말한다. 이것은 높은 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 친화성 IL-2 수용체 및/또는 중간 친화성 ( $\alpha\beta$ ) IL-2 수용체에서 활성을 가질 수 있다. 사이토카인은 하나 이상의 아미노산 결실, 치환 또는 첨가를 가지는 변이체 IL-2 사이토카인일 수 있다. 변이체 사이토카인은 하기에서 보다 자세히 기술된다.
- [0154] 본원에서 사용되는 바 용어 "면역조절제" 및 면역조절제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 이의 변형물은 숙주의 면역계를 조절하는 제제를 말한다. 소정의 구현예에서, 면역조절제는 면역억제제이다. 소정의 다른 구현예에서, 면역조절제는 면역자극제이다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 조합 요법에 사용되는 면역조절제는 항-hPD-L1 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하지 않는다. 면역조절제는 소분자, 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 융합 단백질, 항체, 무기 분자, 모방 물질 및 유기 분자를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0155] 다른 요법의 투여의 맥락에서 용어 "조합하여"는 둘 이상의 요법을 사용하는 것을 의미한다. 용어 "조합하여"는 질환이 있는 대상에게 요법을 투여하는 순서를 제한하지 않다. 제 1 요법은 hPD-L1 매개성 질환을 앓았거나, 가지거나, 또는 이에 취약한 대상에게 제 2 요법의 투여 이전에 (예로, 1분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주), 이와 동시에 또는 이후에 (예로, 1분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주) 투여될 수 있다. 임의의 추가적인 요법은 다른 추가적인 요법과 함께 임의의 순서로 투여될 수 있다. 소정의 구현예에서, 본 발명의 항체는 하나 이상의 요법 (예로, hPD-L1-매개성 질환을 예방, 치료, 관리 및/또는 개선하기 위해 현재 투여되는 본 발명의 항체가 아닌



요법)과 조합으로 투여될 수 있다. 본 발명의 항체와 조합하여 투여될 수 있는 치료법의 비-제한적인 예는 진통제, 마취제, 항생제 또는 면역조절제 또는 미국 약전 및/또는 의사의 참고서에 열거된 임의의 다른 제제를 포함한다.

[0156] 본원에 사용된 용어 "면역사이토카인"은 사이토카인 분자에 융합된 항체 형식을 의미한다. 항체 형식은 본원에 기술된 임의의 형식일 수 있고, 사이토카인은 직접적으로 또는 항체 형식의 중쇄 또는 경쇄의 N- 또는 C-말단 중 어느 하나에 대한 링커 또는 화학적 컨쥬게이션에 의해 융합될 수 있다.

[0157] 본원에 사용된 "주사 장치"는 주사를 수행하도록 설계된 장치를 말하며, 주사는 인간의 조직, 전형적으로 피하 조직에 주입 장치를 일시적으로 유체적으로 연결하는 단계를 포함한다. 주사는 또한 일정량의 액체 약물을 조직에 투여하고 주사 장치를 조직으로부터 분리하거나 제거하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 주사 장치는 표적 조직이 순환계 내의 혈액, 예로 정맥 내의 혈액일 때 사용되는 주사 장치의 유형인 정맥내 장치 또는 IV 장치일 수 있다. 주입 장치의 공통적이지만 비-제한적인 예는 바늘 및 주사기이다.

[0158] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "사용설명서"는 의약품의 임시 용기 상의 서면, 인쇄물 또는 도안의 디스플레이, 예를 들어 약제학적 활성 제제를 포함하는 바이알 상에 표시된 서면 재질 또는 관심있는 조성물을 포함하는 키트에 포함되는 관심있는 조성물 및 제품의 용도에 관한 세부사항을 말한다. 사용설명서는 투여 또는 수행될 것으로 고려되는 치료의 방법을 설명한다.

[0159] "분리된" 또는 "정제된" 항체 또는 단백질은 이의 생산 환경 (예로, 천연 또는 재조합)의 성분으로부터 확인, 분리 및/또는 회수되었던 것이다. 예를 들어, 항체 또는 단백질은 항체가 유래된 세포 또는 조직 공급원로부터의 세포성 물질 또는 다른 오염 단백질이 실질적으로 없거나 화학적으로 합성될 때 화학 전구물질 또는 다른 화학 물질이 실질적으로 없다. 용어 "세포성 물질이 실질적으로 없는"은 항체가 분리되거나 재조합으로 생산된 세포의 세포성 성분으로부터 분리되는 항체의 제조를 포함한다. 따라서, 세포성 물질이 실질적으로 없는 항체는 약 30%, 20%, 10% 또는 5% (건조 중량 기준) 미만의 이중 단백질 (본원에서 "오염 단백질"이라고도 역시 지칭됨)을 포함한다. 항체가 재조합으로 생산될 때, 바람직하게는 배양 배지가 실질적으로 없고, 예로 배양 배지는 단백질 제조물의 부피의 약 20%, 10% 또는 5% 미만이다. 항체가 화학적 합성에 의해 생산될 때, 바람직하게는 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없으며, 예로 화학적 전구체 또는 단백질의 합성에 관여하는 다른 화학물질로부터 분리된다. 따라서, 항체의 이러한 제조물은 관심있는 항체가 아닌 약 30%, 20%, 10%, 5% (건조 중량 기준) 미만의 화학 전구체 또는 화합물을 갖는다. 바람직한 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 분리되거나 정제된다.

[0160] 용어 "카트 번호매김" 및 이와 유사한 용어는 당해 기술분야에서 인식되어 있으며, 항체의 중쇄 가변 영역 또는 이의 항원 결합 부분의 다른 아미노산 잔기보다 더 가변적인 (예로, 과다가변성) 아미노산 잔기의 번호매김 시스템을 말한다 (Kabat *et al.*, (1971) Ann. NY Acad. Sci., 190: 382-391 and, Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). 중쇄 가변 영역의 경우, 과다가변 영역은 전형적으로 CDR1의 아미노산 위치 31 내지 35번, CDR2의 아미노산 위치 50 내지 65번 및 CDR3의 아미노산 위치 95 내지 102번의 범위이다.

[0161] 본원에서 사용된 "표지" 또는 "표지된"은 폴리펩타이드에 검출가능한 분체, 예를 들어 방사성 표지, 형광성 표지, 효소적 표지, 화학발광성 표지 또는 바이오틴화 표지 또는 골드의 첨가를 말한다. 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종은 <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>35</sup>S, <sup>90</sup>Y, <sup>99</sup>Tc, <sup>115</sup>In, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I를 포함할 수 있고, 형광성 표지는 로다민, 란타나이드 형광단 또는 FITC를 포함할 수 있으며, 효소적 표지는 양고추냉이 퍼옥시다아제, β-갈락토시다아제, 루시페라제, 알칼라인 포스파타아제를 포함할 수 있다. 추가적인 표지는 예시로서 이에 한정되지 않지만, 포도당-6-포스페이트 탈수소효소 ("G6PDH"), 알파-D-갈락토시다아제, 포도당 옥시다아제, 포도당 아밀라제, 탄산 탈수효소, 아세틸콜린 에스테라아제, 라이소자임, 말산 탈수소효소 및 퍼 옥시다아제와 같은 효소; 염료 (예로, 시아닌 염료 예로 Cy5<sup>TM</sup>, Cy5.5<sup>TM</sup> 또는 Cy7<sup>TM</sup>); 플루오레신 또는 이의 유도체, 플루오로코롬, GFP ("녹색 형광 단백질"의 GFP), 다른 형광성 단백질 (예로, mCherry, mTomato), 단일, 엄벨리페론, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, o-프탈알데히드 및 플루오르카민과 같은 추가적인 형광성 표지 또는 형광제; 란타나 이드 크립테이트 및 킬레이트와 같은 형광단, 예로 유로피움 등 (Perkin Elmer 및 Cisbio 검정); 이소루미놀, 루미놀 및 디옥세탄과 같은 화학발광성 표지 또는 화학발광제; 민감화제; 보조효소; 효소 기질; 라텍스 또는 탄소 입자와 같은 입자; 금속 줄; 크리스탈라이트; 리포솜; 염료, 촉매 또는 다른 검출가능한 기로 추가로 표지될 수 있는 세포 등; 바이오틴, 디옥시게닌 또는 5-브로모데옥시우리딘과 같은 분자; 예를 들어 슈도모나스 외독소 (PE 또는 이의 세



포독성 단편 또는 돌연변이체), 디프테리아 독소 또는 이의 세포독성 단편 또는 돌연변이체, 보툴리눔 독소 A, B, C, D, E, 리신 또는 이의 세포독성 단편 예로 리신 A, 아브린 또는 이의 세포독성 단편, 사포닌 또는 이의 세포독성 단편, 역새폴 항바이러스성 독소 또는 이의 세포독성 단편 및 브리오딘 1 또는 이의 세포독성 단편의 군으로부터 선택된 독소 분체를 포함한다.

[0162] 용어 "경쇄"는 항체와 관련하여 사용될 때 면역글로불린 경쇄를 말하며 포유동물에는 람다 ( $\lambda$ ) 및 카파 ( $\kappa$ )의 두 가지 유형이 있다. 바람직하게, 경쇄는 인간 경쇄이다. 바람직하게, 경쇄 불변 영역은 인간 불변 영역이다. 인간 집단에는 다수의 경쇄 불변 영역 대립유전자가 존재한다. 이들 대립유전자 변이체의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 IMGT, ENSEMBL, Swiss-Prot 및 Uniprot과 같은 공개된 입수가능한 데이터베이스 상에서 접근가능하다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항체 및 항체 단편은 인간 카파 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 단백질을 포함하고, 이는 인간 IGKC\*01 (서열번호 206 및 207), IGKC\*02 (서열번호 208 및 209), IGKC\*03 (서열번호 210 및 211), IGKC\*04 (서열번호 212 및 213) 및 IGKC\*05 (서열번호 214 및 215)를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항체 단편은 인간 람다 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 단백질을 포함하고, 이는 IGLC1\*01 (서열번호 216 및 217), IGLC1\*02 (서열번호 218, 219 및 220), IGLC2\*01 (서열번호 221, 222 및 538), IGLC2\*02 (서열번호 224 및 225), IGLC2\*03 (서열번호 224 및 225), IGLC3\*01 (서열번호 226 및 227), IGLC3\*02 (서열번호 228 및 229), IGLC3\*03 (서열번호 230 및 231), IGLC3\*04 (서열번호 232 및 233), IGLC6\*01 (서열번호 234 및 235), IGLC7\*01 (서열번호 236 및 237), IGLC7\*02 (서열번호 236 및 237), IGLC7\*03 (서열번호 535 및 536)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항체 및 항체 단편은 마우스 카파 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 경쇄 불변 영역을 포함하고, 이는 IGKC\*01, IGKC\*03 또는 IGKC\*03을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항체 및 항체 단편은 마우스 람다 불변 영역 대립유전자에 의해 인코딩되는 경쇄 불변 영역을 포함하고, 이는 IGLC1\*01, IGLC2\*01 또는 IGLC3\*01을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0163] 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 항체 서열에 관련하여 "아미노산 서열 동일성 백분율" 및 "상동성"은, 필요한 경우 서열 동일성의 최대 백분율을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 갭을 도입한 이후 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않고, 특정 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEG ALIGN™ (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 입수가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당해 기술분야의 범위 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 70%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 75%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 80%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 85%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 90%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 92%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 95%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 97%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 98%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 99%이다. 일 구현예에서, 상동성 백분율은 약 100%이다.

[0164] 핵산 분자, 폴리펩타이드, 숙주 세포 등과 같은 생물학적 물질과 관련하여 사용될 때 "천연 발생" 또는 "천연"이란 용어는 자연계에서 발견되고 인간에 의해 조작되지 않는 것을 말한다.

[0165] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "포장"은 구성요소가 유통 및/또는 사용에 적합한 단위로 구성 및/또는 제한되는 방법을 말한다. 포장은 무균성, 표지화 등을 유지하기 위해, 예로 상자, 백, 주사기, 앰플, 바이알, 튜브, 클램셀 포장, 장벽 및/또는 용기를 포함할 수 있다.

[0166] 본원에서 사용되는 바 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 미국 연방정부 또는 주정부의 규제 기관에 의해 승인되거나, 미국 약전, 유럽 약전 또는 동물 보다 상세하게 인간에서의 사용을 위해 다른 일반적으로 인정되는 약전에 등재된 것을 의미한다.

[0167] 본원에서 사용된 용어 "폴리뉴클레오타이드", "뉴클레오타이드", "핵산" "핵산 분자" 및 다른 유사한 용어는 상호교환적으로 사용되며 DNA, RNA, mRNA 등을 포함한다.

[0168] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 hPD-L1 매개성 질환 및/또는 이와 관련된 증상의 발생, 재발, 발병 또는 전파의 전부 또는 부분적 억제를 말하며, 본원에 제공된 요법 또는 요법의 조합 (예로, 본 발명의 항체와 같은 예방제 또는 치료제의 조합)의 투여로부터 유도될 수 있다.

[0169] 용어 "용해성"은 미가공 또는 막-결합 형태로 발견되는 하나 이상의 막통과 또는 세포질 도메인이 결여된 PD-L1 및 이의 변이체 또는 단편과 같은 폴리펩타이드를 말한다. 일 구현예에서, PD-L1의 "용해성" 형태는 막통과 도

메인 및 세포질 도메인 둘 다를 결여한다.

- [0170] 용어 "대상" 또는 "환자"는 포유동물을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 동물을 말한다. 본 명세서에 사용된 용어 "포유동물"은 이들의 새끼를 수유하거나, 살아있는 새끼를 낳거나 (유대류 또는 태반성 포유동물), 알을 낳는 (원시유대류 또는 비태반성 포유동물) 임의의 척추 동물을 말한다. 포유동물 종의 예로는 인간 및 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종과 같은 비-인간 영장류를 포함하는 다른 영장류; 소, 양, 돼지, 염소 및 말과 같은 가축; 개와 고양이와 같은 애완동물 포유동물; 마우스, 래트 (면 래트 포함) 및 기니아피그와 같은 설치류를 포함한 실험용 동물; 닭, 칠면조 및 기타 가금 조류, 오리, 거위 등과 같은 애완동물 야생 조류 및 사냥용 조류를 포함한 조류를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0171] 본원에서 사용된 "실질적으로 전부"는 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100%일 수 있다.
- [0172] 본원에서 사용된 용어 "표면활성제가 실질적으로 없는"은 hPD-L1 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 제형으로서 상기 제형이 0.0005% 미만, 0.0003% 미만 또는 0.0001% 미만의 표면활성제를 포함하는 제형 및/또는 0.0005% 미만, 0.0003% 미만 또는 0.0001% 미만의 표면활성제를 말한다.
- [0173] 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 염이 없는"은 hPD-L1 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 제형으로서 상기 제형이 0.0005% 미만, 0.0003% 미만 또는 0.0001% 미만의 무기염을 포함하는 제형을 말한다.
- [0174] 본원에 사용된 용어 "표면활성제"는 양친매성 구조를 갖는 유기 물질을 말하며; 즉, 이들은 전형적으로 지용성 탄화수소 사슬 및 수용성 이온성 기인 상반되는 용해성 경향의 기로 구성된다. 표면활성제는 표면-활성 분체의 전하에 따라 음이온성, 양이온성 및 비이온성 표면활성제로 분류될 수 있다. 표면활성제는 종종 다양한 약제학적 조성물 및 생물학적 물질을 위한 습윤제, 유화제, 가용화제 및 분산제로서 사용된다.
- [0175] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "태그"는 폴리펩타이드 및/또는 hPD-L1 또는 hPD-L1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 부착된 임의의 유형의 분체를 말한다. 예를 들어, hPD-L1, hPD-L1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 예로 검출가능한 분체 또는 친화 정제를 돕는 분체를 인코딩하는 하나 이상의 추가적인 태그-인코딩 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 번역될 때, 태그 및 항체는 융합 단백질의 형태일 수 있다. 태그와 관련하여 용어 "검출가능한" 또는 "검출"은 시각화될 수 있거나, 태그의 존재가 달리 결정 및/또는 측정될 수 있는 (예로, 정량화에 의해) 임의의 태그를 말한다. 검출가능한 태그의 비-제한적인 예는 형광성 태그이다.
- [0176] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료제"는 hPD-L1 매개성 질환 및/또는 이에 관련된 증상의 치료, 관리 또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 제제를 말한다. 소정의 구현예에서, 용어 "치료제"는 본 발명의 항체를 말한다. 소정의 다른 구현예에서, 용어 "치료제"는 본 발명의 항체가 아닌 제제를 말한다. 바람직하게는, 치료제는 hPD-L1 매개성 질환 또는 이에 관련된 하나 이상의 증상의 치료, 관리 또는 개선에 유용하거나, 사용되어 왔거나, 현재 사용되고 있는 제제이다. 상세한 구현예에서, 치료제는 완전 인간 항-hPD-L1 단일클론 항체와 같은 완전 인간 항-hPD-L1 항체이다.
- [0177] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "요법"은 hPD-L1 매개성 질환 (예로, 암)의 예방, 관리, 치료 및/또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜, 방법 및/또는 제제를 말한다. 소정의 구현예에서, 용어 "요법(들)" 및 "요법"은 생물학적 치료, 보조 요법 및/또는 의사와 같은 당업자에게 알려진 hPD-L1 매개성 질환의 예방, 관리, 치료 및/또는 개선에 유용한 다른 요법을 말한다.
- [0178] 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법의 투여 (본 발명의 항체와 같은 하나 이상의 예방제 또는 치료제의 투여를 포함하나 이에 한정되지는 않음)로 인한 hPD-L1 매개성 질환 (예로, 암)의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 개선을 말한다. 상세한 구현예에서, 이러한 용어는 hPD-L1의 PD-1에 대한 결합의 감소 또는 억제, hPD-L1의 CD80에 대한 결합의 감소 또는 억제 및/또는 암과 같은 hPD-L1 매개성 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 억제 또는 감소를 말한다. 상세한 구현예에서, 이러한 용어는 hPD-L1의 PD-1 및/또는 CD80에 대한 결합의 감소 또는 억제 및/또는 암과 같은 hPD-L1 매개성 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 억제 또는 감소를 말한다. 예를 들어, 세포는 인간 세포이다. 상세한 구현예에서, 예방제는 완전 인간 항-hPD-L1 단일클론 항체와 같은 완전 인간 항-hPD-L1 항체이다.
- [0179] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 경쇄 및 중쇄의 일부, 전형적으로 중쇄의 아미노 말단 약 120 내지 130 개의 아미노산 및 경쇄의 약 100 내지 110개의 아미노산을 말하며, 항체 중의 서열이 광범위하게 다르며 특정 항원에 대한 각 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다. 서열의 가변성은 상보성 결정 영역 (CDR)이라고 불리

는 영역에 집중되어 있는 반면, 가변 도메인에서 고도로 보존된 영역은 구조틀 영역 (FR)이라고 불린다. PD-L1 및 중쇄의 CDR은 주로 항체와 항원의 상호작용을 책임진다. 본 명세서에서 사용된 아미노산 위치의 번호매김은 Kabat *et al.* (1991) Sequences of proteins of immunological interest. (U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) 5<sup>th</sup> ed. ( "Kabat *et al.*" )에 서와 같이 EU 인덱스에 따른다. 바람직한 구현예에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다.

[0180] 세포생물학 및 분자생물학의 공통적인 용어의 정의는 "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy", 19<sup>th</sup> Edition, published by Merck Research Laboratories, 2006 (ISBN 0-911910-19-0); Robert S. Porter *et al.* (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology, published by Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); Benjamin Lewin, Genes X, published by Jones & Bartlett Publishing, 2009 (ISBN-10: 0763766321); Kendrew *et al.* (Eds.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8) and Current Protocols in Protein Sciences 2009, Wiley Intersciences, Coligan *et al.*, eds. 찾아볼 수 있다.

[0181] 달리 언급하지 않는 한, 본 발명은, 예를 들어 본원에 이들의 전문이 모두 참고문헌으로 통합되는 Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (4 ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012); Davis *et al.*, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (1995); or Methods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques Vol.152, S. L. Berger and A. R. Kimmel Eds., Academic Press Inc., San Diego, USA (1987); Current Protocols in Protein Science (CPPS) (John E. Coligan, *et al.*, ed., John Wiley and Sons, Inc.), Current Protocols in Cell Biology (CPCB) (Juan S. Bonifacino *et al.* ed., John Wiley and Sons, Inc.), and Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique by R. Ian Freshney, Publisher: Wiley-Liss; 5th edition (2005), Animal Cell Culture Methods (Methods in Cell Biology, Vol. 57, Jennie P. Mather and David Barnes editors, Academic Press, 1st edition, 1998)에 기술된 바와 같이 표준 절차를 사용하여 수행되었다.

[0182] 다른 용어는 본 발명의 다양한 관점의 설명 내에서 본원에 정의된다.

## [0183] 2. PD-L1 항체

[0184] 많은 종양 세포는 진단용 및/또는 치료용 항체 표적으로서 작용할 수 있는 암에 특이적인 표면 분자를 발현한다. 바이오마커로서 유용할 수 있는 종양 분자에 의해 발현되는 세포 표면 단백질의 예로는 예를 들어 B7 단백질 패밀리의 구성원, 주요 조직 적합성 복합체 분자 (MHC), 사이토카인 및 표피 성장인자에 대한 수용체 EGFR와 같은 성장인자 수용체를 포함한다. B7 패밀리는 면역 반응을 조절하기 위해 림프구 상의 수용체에 결합하는 세포-표면 단백질의 면역글로불린 (Ig) 슈퍼패밀리의 구성원인 단백질 군이다. 이 패밀리는 세포의 Ig-유사 도메인 (면역글로불린의 가변 및 불변 도메인과 관련된 IgV 및 IgC 도메인)을 특징으로 하는 막통과 또는 글리코실포스파티딜이노시톨 (GPI)-결합 단백질을 포함한다. 모든 구성원은 짧은 세포질 도메인을 가진다. B7 패밀리는 B7-1, B7-2, PD-L1 (B7-H1), PD-L2, B7-H2, B7-H3 및 B7-H4의 일곱 개의 구성원이 있다.

[0185] PD-L1의 완전한 아미노산 서열은 NCBI 기준 서열: NP\_054862.1 (서열번호 1)에서 찾을 수 있는데, 이는 예를 들어, Dong, H. *et al.* (1999), "PD-L1, a third member of the B7 family, co-stimulates T- cell proliferation and interleukin-10 secretion," Nat. Med. 5 (12), 1365-1369를 포함하여 많은 저널 논문을 언급하고 있으며, 이의 개시 내용은 전문이 본원에 참고 문헌으로 통합된다. PD-L1의 아미노산 서열은 PD-L1에 고유한 30개 아미노산 길이의 세포질 도메인을 포함하며, 이는 다른 B7 패밀리 구성원을 포함하여 다른 분자와의 상동성이 거의 없다.

[0186] 일 구현예에서, 항체는 다중클론 항체이다. 다중클론 항체를 생성하는 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어 적합한 포유동물에 항원을 접종하여 동물의 면역계를 유도하여 주입된 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 (IgG)을 생산하는 단계를 포함한다. 적합한 포유동물의 예는 예를 들어 마우스, 기니아피그, 햄스터, 래트, 토끼, 양 또는 염소를 포함한다. 다중클론 IgG는 전형적으로 포유동물의 혈청으로부터 정제된다. 일 구현예에서, 항체는 표면 발현된 단백질에 결합하는 다중클론 항체이다. 또 다른 구현예에서, 항체는 B7 단백질 패밀리의 구성원에 특이적으로 결합하는 다중클론 항체이다. 보다 상세한 구현예에서, 항체는 PD-L1과 특이적으로 결합하는 다중클론 항체이다. 또 다른 구현예에서, 항체는 표면 발현된 PD-L1과 특이적으로 결합하는 다중클론 항체이다. 보다 상세한 구현예에서, 다중클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 PD-L1과 특이적으로 결합한다. 또 다

른 구현예에서, 항체는 용해성 PD-L1과 특이적으로 결합하는 다중클론 항체이다. 용어 "용해성"은 또한 하나 이상의 막통과 도메인 또는 세포질 도메인이 결합된 PD-L1과 같은 단백질을 말한다. 일 구현예에서, PD-L1의 "용해성" 형태는 막통과 도메인 및 세포질 도메인 둘 다를 결합한다. 일 구현예에서, 항체는 "유리" PD-L1 (예로, 직접 또는 간접적으로 세포막 또는 표면과 연관되지 않은 PD-L1)과 결합하는 다중클론 항체이다.

[0187] 또 다른 구현예에서, 항체는 단일클론 항체일 수 있다. 단일클론 항체를 제조하는 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어 원하는 항원으로 면역화된 동물로부터의 세포와 골수종 세포를 융합하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 단일클론 항체는 재조합 DNA 기술학을 사용하여 생성될 수 있다. 일 구현예에서, 항체는 표면 발현된 단백질과 특이적으로 결합하는 단일클론 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 완전 인간 단일클론 항체이다. 또 다른 구현예에서, 항체는 B7 단백질 패밀리의 구성원에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체이다. 보다 상세한 구현예에서, 항체는 PD-L1과 특이적으로 결합하는 단일클론 항체이다. 또 다른 구현예에서, 항체는 표면 발현된 PD-L1과 특이적으로 결합하는 단일클론 항체이다. 보다 상세한 구현예에서, 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 PD-L1과 특이적으로 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 용해성 PD-L1과 특이적으로 결합하는 단일클론 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 하나 이상의 막통과 도메인 또는 세포질 도메인이 결합된 용해성 PD-L1과 특이적으로 결합하는 단일클론 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 막통과 도메인 및 세포질 도메인 둘 다를 결합된 용해성 PD-L1에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 "유리" PD-L1 (예로, 직접 또는 간접적으로 세포막 또는 표면과 연관되지 않은 PD-L1)과 결합하는 단일클론 항체이다.

[0188] 일 예에서, 항체 또는 단편의 결합 부위(들)는 다수의 (예로, 라이브러리) 결합 부위로부터 선택된다. 예를 들어, 다수의 결합 부위는 복수의 4개-사슬 항체 또는 이의 단편, 예로 dAb, Fab 또는 scFv를 포함하거나 이로 구성된다. 스크리닝을 위한 다수의 결합 부위를 생산하기 위한 적합한 방법은 hPD-L1 또는 hPD-L1 에피토프로의 파지 디스플레이 (항체 결합 부위의 파지 디스플레이 라이브러리 생산), 리보솜 디스플레이 (항체 결합 부위의 리보솜 디스플레이 라이브러리 생산), 효모 디스플레이 (항체 결합 부위의 효모 디스플레이 라이브러리 생산) 또는 비-인간 척추동물의 면역화 (예로, 설치류, 예로 마우스 또는 래트, 예로 Velocimouse<sup>TM</sup>, Kymouse<sup>TM</sup>, Xenomouse<sup>TM</sup>, Aliva Mouse<sup>TM</sup>, HuMab Mouse<sup>TM</sup>, Omnimouse<sup>TM</sup>, Omnirat<sup>TM</sup> 또는 MeMo Mouse<sup>TM</sup>) 및 항체-생산 세포 (예로, B 세포, 혈장 세포 또는 혈장모세포 레퍼토리)의 레퍼토리 및/또는 분리된 항체, 단편 또는 결합 부위의 레퍼토리의 분리를 포함한다.

[0189] PD-L1 결합 능력, 특이성 및 친화성 ( $K_d$ ,  $K_{off}$  및/또는  $K_{on}$ )은 당해 기술분야의 임의의 일상적인 방법, 예로 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 결정될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "Kd를" 또는 "KD"는 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 말하도록 의도된다. 이러한 결합의 측정은 당해 기술분야에 공지된 다양한 결합 검정법, 예로 비아코어<sup>TM</sup>과 같은 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용하거나, ProteOn XPR36<sup>TM</sup> (Bio-Rad<sup>®</sup>)를 사용하거나, KinExA<sup>®</sup> (Sapidyne Instruments, Inc)를 사용하거나, ForteBio Octet (Pall ForteBio Corp.)를 사용하여 수행할 수 있다.

[0190] 일 구현예에서, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 25°C에서 수행한다. 다른 실시예에서, SPR을 37°C에서 수행한다.

[0191] 일 구현예에서, SPR은 약 pH7 또는 pH7.6과 같은 생리학적 pH에서 (예로, pH 7.6의 Hepes 완충 식염수 (HBS-EP라고도 지칭함) 사용) 수행된다.

[0192] 일 구현예에서, SPR은 생리학적 염 수준, 예로 150 mM NaCl에서 수행된다.

[0193] 일 구현예에서, SPR은 부피로 많아야 0.05%의 계면활성제 수준에서, 예로 0.05%의 P20 (폴리소르베이트 20; 예로 트윈 20<sup>TM</sup>) 및 3 mM EDTA의 존재 시 수행된다.

[0194] 일 예에서 SPR은 pH 7.6, 150 mM NaCl, 0.05% 계면활성제 (예로, P20) 및 3 mM EDTA 완충액에서 25°C 또는 37°C로 수행된다. 완충액은 10 mM Hepes를 포함할 수 있다. 일 예에서, SPR은 25°C 또는 37°C로 HBS-EP에서 수행된다. HBS-EP는 Teknova Inc. (캘리포니아, 카탈로그 번호 H8022)로부터 입수가 가능하다.

[0195] 일 예에서, 항체 또는 단편의 친화성은 다음에 의해 SPR을 사용하여 결정된다:

[0196] 1. 일차 아민 커플링에 의해서와 같은 바이오센서 칩 (예로, GLM 칩)에 항-마우스 (또는 종 매칭된 다른 적절한 인간, 래트 또는 비-인간 척추동물 항체 불변 영역) IgG (예로, Biacore<sup>TM</sup> BR-1008-38)를 결합시키는 단계;



- [0197] 2. 항-마우스 IgG (또는 매칭된 종의 다른 항체)를 테스트 IgG 항체에 노출시키며 칩 상에서 테스트 항체를 포획하는 단계;
- [0198] 3. 테스트 항원을 칩의 포획 표면에 1,024 nM, 256 nM, 64 nM, 16 nM, 4 nM 및 0 nM (예로, 완충액 단독)로 통과시키는 단계; 및
- [0199] 4. 테스트 항원에 대한 테스트 항체의 결합 친화성을 표면 플라스몬 공명 예로 상기 논의된 SPR 조건 하에서 (예로, 생리학적 완충액에서 25°C로) 결정하는 단계. SPR은 Biacore™에 의해 또는 ProteOn XPR36™ (Bio-Rad®)를 사용하는 것과 같은 표준 SPR 장치를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0200] 포획 표면의 재생은 pH 1.7의 10 mM 글리신으로 수행할 수 있다. 이렇게 하면 포획된 항체가 제거되고 표면을 또 다른 상호작용에 사용할 수 있다. 결합 데이터는 예로 ProteOn XPR36™ 분석 소프트웨어에 고유한 모델을 사용하는 표준 기법을 사용하여 고유한 1 : 1 모델에 맞출 수 있다.
- [0201] 본 발명자들은 hPD-L1에 대한 특이성을 갖는 다수의 항체를 확인하였는데, 이는 기존의 항체와 비교하여 많은 잠재적인 유용성 및 이점을 갖는다. 예를 들어, 본원에 기술된 항체는 다음 성질 중 하나 이상을 가질 수 있다:
- [0202] a. PD-L1의 리간드 중 하나만 차단하는 특이성 (예로, CD80/PD-L1 상호작용은 차단하지만 PD-1/PD-L1 상호작용은 차단하지 않음)
- [0203] b. 면역원성/부작용 없음
- [0204] c. 용해성
- [0205] d. 안정성
- [0206] e. 제형의 용이성
- [0207] f. 투여 빈도 및/또는 투여 경로, 예를 들어 기존의 항-PDL1 항체와 비교하여 개선된 반감기로 인함.
- [0208] g. 제조가능성 (예로, 발현, 정제의 용이성, 이소형)
- [0209] 1D05는 서열번호 27 (IMGT) 또는 서열번호 30 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 28 (IMGT) 또는 서열번호 31 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 29 (IMGT) 또는 서열번호 32 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 33의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 34이다. 1D05는 서열번호 37 (IMGT) 또는 서열번호 40 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 38 (IMGT) 또는 서열번호 41 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 39 (IMGT) 또는 서열번호 42 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 43의 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>L</sub> 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 44이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 35 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 36)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 46)이다.
- [0210] 84G09는 서열번호 7 (IMGT) 또는 서열번호 10 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 8 (IMGT) 또는 서열번호 11 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 9 (IMGT) 또는 서열번호 12 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 13의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 14이다. 84G09는 서열번호 17 (IMGT) 또는 서열번호 20 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 18 (IMGT) 또는 서열번호 21 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 19 (IMGT) 또는 서열번호 22 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 23의 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>L</sub> 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 24이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213,





열을 포함하는, 서열번호 43의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_L$  도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 44이다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 46)이다.

[0215] 1D05 LC 돌연변이체 1은 서열번호 27 (IMGT) 또는 서열번호 30 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 28 (IMGT) 또는 서열번호 31 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 29 (IMGT) 또는 서열번호 32 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 33의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_H$  도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 34이다. 1D05 LC 돌연변이체 1은 서열번호 37 (IMGT) 또는 서열번호 40 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열 및 서열번호 39 (IMGT) 또는 서열번호 42 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 50의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 갖는다. 1D05 LC 돌연변이체 1의 CDRL2 서열은 카밧 및 IMGT 시스템에 의해 정의된 바와 같이 서열번호 50의 VL 서열로부터 나온다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 35 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 36)이다.

[0216] 1D05의 LC 돌연변이체 2는 서열번호 27 (IMGT) 또는 서열번호 30 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 28 (IMGT) 또는 서열번호 31 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 29 (IMGT) 또는 서열번호 32 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 33의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_H$  도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 34이다. 1D05 LC 돌연변이체 2는 서열번호 37 (IMGT) 또는 서열번호 40 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 38 (IMGT) 또는 서열번호 41 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 39 (IMGT) 또는 서열번호 42 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 51의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 35 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 36)이다.

[0217] 1D05의 LC 돌연변이체 3은 서열번호 27 (IMGT) 또는 서열번호 30 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 28 (IMGT) 또는 서열번호 31 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 29 (IMGT) 또는 서열번호 32 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 33의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_H$  도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 34이다. 1D05 LC 돌연변이체 3은 서열번호 37 (IMGT) 또는 서열번호 40 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열 및 서열번호 39 (IMGT) 또는 서열번호 42 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 298의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 갖는다. 1D05 LC 돌연변이체 3의 CDRL2 서열은 카밧 및 IMGT 시스템에 의해 정의된 바와 같이 서열번호 298의 VL 서열로부터 나온다.  $V_L$  도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 44이다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호

215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 35 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 36)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 46)이다.

[0218] 411B08은 서열번호 52 (IMGT) 또는 서열번호 55 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 53 (IMGT) 또는 서열번호 56 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 54 (IMGT) 또는 서열번호 57 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 58의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 59이다. 411B08은 서열번호 62 (IMGT) 또는 서열번호 65 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 63 (IMGT) 또는 서열번호 66 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 64 (IMGT) 또는 서열번호 67 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 68의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 갖는다. VL 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 69이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 60 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 61)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 70 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 71)이다.

[0219] 411C04는 서열번호 72 (IMGT) 또는 서열번호 75 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 73 (IMGT) 또는 서열번호 76 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 74 (IMGT) 또는 서열번호 77 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 78의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 79이다. 411C04는 서열번호 82 (IMGT) 또는 서열번호 85 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 83 (IMGT) 또는 서열번호 86 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 84 (IMGT) 또는 서열번호 87 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 88의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 갖는다. VL 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 89이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 80 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 81)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 90 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 91)이다.

[0220] 411D07는 서열번호 92 (IMGT) 또는 서열번호 95 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 93 (IMGT) 또는 서열번호 96 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 94 (IMGT) 또는 서열번호 97 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 98의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 99이다. 411D07는 서열번호 102 (IMGT) 또는 서열번호 105 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 103 (IMGT) 또는 서열번호 106 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 104 (IMGT) 또는 서열번호 107 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 108의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>L</sub> 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 109이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 100 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 101)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 110 (경쇄 핵산 서열은 서열번호: 111)이다.

- [0221] 385F01은 서열번호 112 (IMGT) 또는 서열번호 115 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 113 (IMGT) 또는 서열번호 116 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 114 (IMGT) 또는 서열번호 117 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 118의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 119이다. 385F01은 서열번호 122 (IMGT) 또는 서열번호 125 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 123 (IMGT) 또는 서열번호 126 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 124 (IMGT) 또는 서열번호 127 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 128의 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>L</sub> 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 129이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 120 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 121)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 130 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 131)이다.
- [0222] 386H03은 서열번호 152 (IMGT) 또는 서열번호 155 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 153 (IMGT) 또는 서열번호 156 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 154 (IMGT) 또는 서열번호 157 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 158의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 159이다. 386H03은 서열번호 162 (IMGT) 또는 서열번호 165 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 163 (IMGT) 또는 서열번호 166 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 164 (IMGT) 또는 서열번호 167 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 168의 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>L</sub> 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 169이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 160 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 161)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 170 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 171)이다.
- [0223] 389A03은 서열번호 172 (IMGT) 또는 서열번호 175 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 173 (IMGT) 또는 서열번호 176 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 174 (IMGT) 또는 서열번호 177 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 178의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 179이다. 389A03은 서열번호 182 (IMGT) 또는 서열번호 185 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 183 (IMGT) 또는 서열번호 186 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 184 (IMGT) 또는 서열번호 187 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 188의 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>L</sub> 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 189이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 180 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 181)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 190 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 191)이다.
- [0224] 413D08은 서열번호 132 (IMGT) 또는 서열번호 135 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 133 (IMGT) 또는 서열번호 136 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 134 (IMGT) 또는 서열번호 137 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 138의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 갖는다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 139이다. 413D08은 서열번호 142 (IMGT) 또는 서열번호 145 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호

호 143 (IMGT) 또는 서열번호 146 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 144 (IMGT) 또는 서열번호 147 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 148의 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_L$  도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 149이다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 140 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 141)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 150 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 151)이다.

[0225] 413G05는 서열번호 238 (IMGT) 또는 서열번호 241 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 239 (IMGT) 또는 서열번호 242 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 240 (IMGT) 또는 서열번호 243 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 244의 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_H$  도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 245이다. 413G05는 서열번호 248 (IMGT) 또는 서열번호 251 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 249 (IMGT) 또는 서열번호 252 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 250 (IMGT) 또는 서열번호 253 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 254의 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_L$  도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 255이다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 246 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 247)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 256 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 257)이다.

[0226] 413F09는 서열번호 258 (IMGT) 또는 서열번호 261 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 259 (IMGT) 또는 서열번호 262 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 260 (IMGT) 또는 서열번호 263 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 264의 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_H$  도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 265이다. 413F09는 서열번호 268 (IMGT) 또는 서열번호 271 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 269 (IMGT) 또는 서열번호 272 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 270 (IMGT) 또는 서열번호 273 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 274의 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_L$  도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 275이다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 266 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 267)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 276 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 277)이다.

[0227] 414B06은 서열번호 278 (IMGT) 또는 서열번호 281 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 279 (IMGT) 또는 서열번호 282 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 280 (IMGT) 또는 서열번호 283 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 284의 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_H$  도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 285이다. 414B06은 서열번호 288 (IMGT) 또는 서열번호 291 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 289 (IMGT) 또는 서열번호 292 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 290 (IMGT) 또는 서열번호 293 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 294의 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_L$  도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 295이다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호



340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 286 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 287)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 296 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 297)이다.

[0228] 416E01은 서열번호 343 (IMGT) 또는 서열번호 346 (카밧)의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 344 (IMGT) 또는 서열번호 347 (카밧)의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 345 (IMGT) 또는 서열번호 348 (카밧)의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 349의 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_H$  도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 350이다. 416E01은 서열번호 353 (IMGT) 또는 서열번호 356 (카밧)의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 354 (IMGT) 또는 서열번호 357 (카밧)의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 355 (IMGT) 또는 서열번호 358 (카밧)의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 359의 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ ) 아미노산 서열을 갖는다.  $V_L$  도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 360이다.  $V_H$  도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다.  $V_L$  도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 351 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 352)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 361 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 362)이다.

[0229] 본 발명의 항체는 다음의 개념, 관점, 문장, 배열 및 구현예의 측면에서 기술된다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 개념, 구현예, 문장, 배열 및 관점은 이러한 조합이 기술적으로 타당하지 않거나 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 임의의 다른 개념, 관점, 문장, 배열 또는 구현예와 조합될 수 있는 것으로 해석되어야 한다.

[0230] 개념 1. 서열번호 1에 의해 정의된 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 모티브  $X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$ 를 포함하는 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하고, 식 중  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 는 독립적으로 임의의 아미노산이고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우 임의의 아미노산일 수 있는, 항체 또는 이의 단편.

[0231] 이들 개념에서, 항체 또는 단편은 이중특이적 항체를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 일 구현예에서, 이들 개념의 항체 또는 단편은 이중특이적 항체를 포함한다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 FIT-Ig 형식을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체는  $mAb^2$  형식을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 FIT-Ig 형식 또는  $mAb^2$  형식을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 이들 개념의 항체 또는 단편은 이중특이적 항체를 포함하지만, FIT-Ig 형식을 갖는 이중특이적 항체는 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 이들 개념의 항체 또는 단편은 이중특이적 항체를 포함하지만,  $mAb^2$  형식을 갖는 이중특이적 항체는 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 이들 개념의 항체 또는 단편은 이중특이적 항체를 포함하지만, FIT-Ig 형식 또는  $mAb^2$  형식을 갖는 이중특이적 항체는 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 이들 개념의 항체 또는 단편은 이중 결합 항체를 포함한다.

[0232] 바람직하게, hPD-L1 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 다른 항원과 교차-반응하지 않는다 (그러나 선택적으로 상이한 종 예로 래서스, 시노물거스 또는 마우스의 PD-L1과 교차-반응 할 수 있음). hPD-L1 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 예를 들어, 면역검정법, BIAcore™ 또는 당업자에게 공지된 다른 기법에 의해 확인될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 방사성 면역측정법 (RIA) 및 효소-결합 면역흡착 검정법 (ELISA)과 같은 실험적 기법을 사용하여 결정된 바와 같이 임의의 교차-반응성 항원보다 높은 친화성으로 hPD-L1 항원에 결합 할 때 hPD-L1 항원에 특이적으로 결합한다. 전형적으로, 특이적 또는 선택적 반응은 배경 신호 또는 잡음의 적어도 2배, 보다 전형적으로 배경의 10배 초과일 것이다. 항체 특이성에 대한 논의를 위해 Paul, ed., 1989, Fundamental Immunology Second Edition, Raven Press, New York의 페이지 332-336 참조.

[0233] 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 인간 항체이다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 인간 항체 또는 단편이다.

일 구현예에서, 항체 또는 단편은 완전 인간 항체 또는 단편이다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 완전 인간 단일클론 항체 또는 단편이다.

- [0234] 또한 개념 1a: 서열번호 1에 의해 정의된 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 411B08과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 모티프  $ARX_1RX_2X_3SDX_4X_5D$ 를 포함하는 CDRH3을 포함하는 VH 도메인을 포함하고, 식 중  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  및  $X_5$ 는 독립적으로 임의의 아미노산인, 항체 또는 이의 단편이 제공된다.
- [0235] 또한 개념 1b: 서열번호 1에 의해 정의된 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 411B08과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 모티프  $X_1RDGSGSY$ 를 포함하는 CDRH3을 포함하는 VH 도메인을 포함하고, 식 중  $X_1$ 는 임의의 아미노산인, 항체 또는 이의 단편이 제공된다.
- [0236] 본원의 개념 또는 관점에 제공된 바와 같이, 항-PD-L1 항체 또는 면역사이토카인은 표면 플라스몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, PD-L1, 예로 인간 PD-L1에 50 nM 미만의  $K_D$ , 40 nM 미만의  $K_D$ , 30 nM 미만의  $K_D$ 로 결합할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-L1 항체 또는 면역사이토카인은 표면 플라스몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, PD-L1, 예로 인간 PD-L1에 20 nM 미만의  $K_D$ , 15 nM 미만의  $K_D$ , 10 nM 미만의  $K_D$ , 8 nM 미만의  $K_D$ , 5 nM 미만의  $K_D$ , 4 nM 미만의  $K_D$ , 3 nM 미만의  $K_D$ , 2 nM 미만의  $K_D$ , 또는 1 nM 미만의  $K_D$ 로 결합할 수 있다.  $K_D$ 는 0.9 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.7 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.5 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.3 nM 이하, 0.2 nM 이하 또는 0.1 nM 이하일 수 있다.
- [0237] 또 다른 실시예에서,  $K_D$ 는 0.01 내지 1 nM의 범위, 또는 0.05 내지 2 nM의 범위, 또는 0.05 내지 1 nM의 범위 이내이다.  $K_D$ 는 hPD-L1, 시노 PD-L1 및/또는 마우스 PD-L1에 관한 것일 수 있다.
- [0238] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-PD-L1 항체는 대략 0.5 내지 10  $\mu M$ , 예를 들어 대략 1 내지 8  $\mu M$  또는 대략 1 내지 7  $\mu M$ 의  $K_{ON}$  속도 (예로, SPR에 의해 측정된 바와 같이 예로 25° C 또는 37° C에서)를 가진다. 또 다른 구현예에서,  $K_{ON}$  속도는 대략 1 내지 5  $\mu M$ , 예로 대략 1  $\mu M$ , 대략 1.5  $\mu M$ , 대략 2  $\mu M$ , 대략 2.5  $\mu M$  또는 대략 3  $\mu M$ 이다. 또 다른 구현예에서,  $K_{ON}$  속도는 대략 3.5  $\mu M$ , 대략 4  $\mu M$ , 대략 4.5  $\mu M$ , 대략 5  $\mu M$  또는 대략 5.5  $\mu M$ 이다.
- [0239] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-PD-L1 항체는 대략 0.01 내지 100 mM, 예를 들어 대략 0.1 내지 50 mM 또는 대략 0.5 내지 50 mM의  $K_{OFF}$  속도 (예로, SPR에 의해 측정된 바와 같이 예로 25° C 또는 37° C에서)를 가진다. 또 다른 구현예에서,  $K_{OFF}$  속도는 대략 0.5 내지 10 mM 또는 대략 0.5 내지 10 mM, 예로 대략 1 mM, 대략 2 mM, 대략 3 mM, 대략 4 mM 또는 대략 5 mM이다. 또 다른 구현예에서,  $K_{OFF}$  속도는 대략 0.6 mM, 대략 0.7 mM, 대략 0.8 mM 또는 대략 0.9 mM이다.
- [0240] 또 다른 구현예에서, 본원의 개념 및 관점에서 기술된 항-PD-L1 항체 (및 면역사이토카인)는 다른 항-PD-L1 항체 및 면역사이토카인과 비교하여 개선된 일시적 발현 수준을 제공한다. 따라서, 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 대략 100  $\mu g/mL$  또는 대략 100 내지 350  $\mu g$  범위의 발현 수준으로 HEK293 세포, 예로 HEK293T 세포에서 발현된다. 또 다른 구현예에서, 발현 수준은 대략 350  $\mu g/mL$  초과이다.
- [0241] 또 다른 구현예에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 대략 100  $\mu g/mL$  또는 대략 100 내지 350  $\mu g$  범위의 발현 수준으로 CHO 세포, 예로 Expi-CHO 세포에서 발현된다. 또 다른 구현예에서, 발현 수준은 대략 350  $\mu g/mL$  초과이다.
- [0242] 또 다른 구현예에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 대략 100  $\mu g/mL$  또는 대략 100 내지 350  $\mu g$  범위의 발현 수준으로 CHO 세포, 예로 Expi-CHO 세포 또는 CHO-E7 EBNA 세포에서 발현된다. 또 다른 구현예에서, 발현 수준은 대략 350  $\mu g/mL$  초과이다. 인간 IgG1 (서열번호 340)으로 형식화된 1D05로서 본원에 기술된 항체는 CHO-E7 EBNA 세포의 2L 부피에서 대략 115  $\mu g/mL$ 의 발현 수준을 가진다. 인간 IgG1 (서열번호 340)으로 형식화된 416E01로서 본원에 기술된 항체는 CHO-E7 EBNA 세포의 2L 부피에서 대략 160  $\mu g/mL$ 의 발현 수준을 가진다. 인간 IgG1 (서열번호 340)으로 형식화된 414B06로서 본원에 기술된 항체는 CHO-E7 EBNA 세포의 2L 부피에서 대략 783  $\mu g/mL$ 의 발현 수준을 가진다. 인간 IgG1 (서열번호 340)으로 형식화된 413G05로서 본원에 기술된 항체는 CHO-E7 EBNA 세포의 2L 부피에서 대략 383  $\mu g/mL$ 의 발현 수준을 가진다.
- [0243] 임의의 이들 발현 시스템에서, 발현은 대략 0.5 mL 내지 3 mL, 예를 들어 약 0.5 mL 내지 2 mL 사이의 규모로



수행된다. 임의의 이들 발현 시스템에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 pTT5 벡터로부터 발현될 수 있다. 임의의 이들 발현 시스템에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 지질 형질감염 시약과 조합하여 발현될 수 있고, 선택적으로 CHO 세포, 예로 Expi-CHO 세포에서 발현될 수 있다. 임의의 이들 발현 시스템에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 PEI 형질감염 시약과 조합하여 발현될 수 있고, 선택적으로 CHO 세포, 예로 CHO-E7 EBNA 세포에서 발현될 수 있다. 임의의 이들 발현 시스템에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 헬퍼 플라스미드 (예로, AKT 헬퍼 플라스미드)와 조합하여 발현될 수 있고, 선택적으로 CHO 세포, 예로 CHO-E7 EBNA 세포에서 발현될 수 있다.

[0244] 임의의 이들 발현 시스템에서, 발현 수준은 대략 100  $\mu\text{g/mL}$  내지 대략 1500  $\mu\text{g/mL}$  사이 범위, 예를 들어 대략 100  $\mu\text{g/mL}$  내지 대략 1000  $\mu\text{g/mL}$  사이, 대략 200  $\mu\text{g/mL}$  내지 대략 1000  $\mu\text{g/mL}$  사이 또는 대략 350  $\mu\text{g/mL}$  내지 대략 1000  $\mu\text{g/mL}$  사이 범위이다. 임의의 이들 발현 시스템에서, 발현의 하한은 대략 100  $\mu\text{g/mL}$ , 대략 200  $\mu\text{g/mL}$ , 대략 300  $\mu\text{g/mL}$  또는 대략 400  $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 발현의 하한은 대략 500  $\mu\text{g/mL}$ , 대략 600  $\mu\text{g/mL}$ , 대략 700  $\mu\text{g/mL}$  또는 대략 800  $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있다. 임의의 이들 발현 시스템에서, 발현의 상한은 대략 2000  $\mu\text{g/mL}$ , 대략 1800  $\mu\text{g/mL}$ , 대략 1600  $\mu\text{g/mL}$  또는 대략 1500  $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 발현의 상한은 대략 1250  $\mu\text{g/mL}$ , 대략 1000  $\mu\text{g/mL}$ , 대략 900  $\mu\text{g/mL}$  또는 대략 800  $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있다.

[0245] 또 다른 구현예에서, 발현 시스템은 론자 발현 시스템, 예로 론자 X-Creed<sup>®</sup> 시스템이다. 론자 발현 시스템에서, 발현은 대략 30 mL 내지 2 L, 예를 들어 50 mL 내지 1 L 또는 1 L 내지 2 L의 범위에서 수행될 수 있다. 론자 발현 시스템에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 전기천공법과 조합하여, 선택적으로 임의의 헬퍼 플라스미드 없이 발현될 수 있다. 론자 발현 시스템에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 대략 1 g/L 또는 대략 900 mg/L 또는 대략 800 mg/L, 또는 대략 700 mg/L의 수준으로 발현될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 론자 발현 시스템에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 대략 600 g/L 또는 대략 500 mg/L 또는 대략 400 mg/L의 수준으로 발현될 수 있다. 론자 발현 시스템에서, 항-PD-L1 항체 (또는 면역사이토카인)는 대략 400 mg/mL 및 대략 2 g/L 사이 범위, 예를 들어 대략 500 mg/mL 및 대략 1.5 g/L 사이 또는 대략 500 mg/L 및 대략 1 g/L 사이 범위의 수준으로 발현될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 발현 수준은 1 g/L 초과이다. 또 다른 구현예에서, 개념에 기술된 항-PD-L1 항체는 하기의 관점 1에 추가로 기술된 바와 같이 다른 항-PD-L1 항체와 비교하여 개선된 반감기를 제공한다.

[0246] 개념 2.  $X_1$ 이 하이드록실-포함 아미노산, 선택적으로 T인, 개념 1에 따른 항체 또는 단편.

[0247] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 시스테인이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 트레오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 메티오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린 또는 시스테인이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린 또는 트레오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린 또는 메티오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 시스테인 또는 트레오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 시스테인 또는 메티오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 트레오닌 또는 메티오닌이다.

[0248] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린, 시스테인, 트레오닌 및 메티오닌으로부터 선택된다.

[0249] 개념 2a.  $X_1$ 이 지방족 아미노산 또는 아미드 아미노산인, 개념 1a에 따른 항체 또는 단편.

[0250] 일 구현예에서,  $X_1$ 은 아스파라긴 (N) 및 발린 (V)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_1$ 은 발린이다. 일 구현예에서,  $X_1$ 은 아스파라긴이다.

[0251] 개념 2b.  $X_1$ 이 지방족 아미노산인, 개념 1b에 따른 항체 또는 단편.

[0252] 일 구현예에서,  $X_1$ 은 알라닌 (A) 및 발린 (V)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_1$ 은 발린이다. 일 구현예에서,  $X_1$ 은 알라닌이다.

[0253] 개념 3.  $X_2$ 이 염기성 아미노산, 선택적으로 K인, 개념 1 또는 개념 2에 따른 항체 또는 단편.

[0254] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 히스티딘이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 라이신이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 아르기닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은

히스티딘 또는 라이신이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 히스티딘 또는 아르기닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 라이신 또는 아르기닌이다.

[0255] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 히스티딘, 라이신 및 아르기닌으로부터 선택된다.

[0256] 개념 3a.  $X_2$ 가 지방족 아미노산 또는 아미드 아미노산인, 개념 1a 또는 개념 2a에 따른 항체 또는 단편.

[0257] 일 구현예에서,  $X_2$ 는 류신 (L), 이소류신 (I), 발린 (V), 아스파라긴 (N) 및 글루타민 (Q)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_2$ 는 류신 (L), 이소류신 (I) 및 발린 (V)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_2$ 는 일 구현예에서, 아스파라긴 (N) 및 글루타민 (Q)으로부터 선택되고, 일 구현예에서  $X_2$ 는 류신 (L) 및 글루타민 (Q)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_2$ 는 류신 (L)이다. 일 구현예에서,  $X_2$ 는 글루타민 (Q)이다.

[0258] 개념 4.  $X_2$ 가 하이드록실-포함 아미노산, 선택적으로 S 또는 T인, 개념 1 내지 개념 3 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.

[0259] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 시스테인이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 트레오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 메티오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린 또는 시스테인이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린 또는 트레오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린 또는 메티오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 시스테인 또는 트레오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 시스테인 또는 메티오닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 트레오닌 또는 메티오닌이다.

[0260] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 세린, 시스테인, 트레오닌 및 메티오닌으로부터 선택된다.

[0261] 개념 4a.  $X_3$ 은 방향족 아미노산인, 개념 1a, 2a 또는 3a 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.

[0262] 일 구현예에서,  $X_3$ 은 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y) 및 트립토판 (W)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_3$ 은 티로신 (Y) 및 트립토판 (W)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_3$ 은 타이로신 (Y)이다. 일 구현예에서,  $X_3$ 은 트립토판 (W)이다.

[0263] 개념 5.  $X_3$ 가 방향족 아미노산, 선택적으로 W인, 개념 1 내지 4 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.

[0264] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 페닐알라닌이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 타이로신이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 트립토판이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 페닐알라닌 또는 타이로신이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 페닐알라닌 또는 트립토판이다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 타이로신 또는 트립토판이다.

[0265] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판으로부터 선택된다.

[0266] 개념 5a.  $X_4$ 는 방향족 아미노산인, 개념 1a, 2a, 3a 또는 4a 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.

[0267] 일 구현예에서,  $X_4$ 는 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y) 및 트립토판 (W)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_4$ 는 타이로신 (Y) 및 페닐알라닌 (F)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_4$ 는 타이로신 (Y)이다. 일 구현예에서,  $X_4$ 는 페닐알라닌 (F)이다.

[0268] 개념 6.  $X_4$ 가 부재하는, 개념 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.

[0269] 개념 6a.  $X_5$ 는 방향족 아미노산 또는 하이드록실-포함 아미노산인, 개념 1a, 2a, 3a, 4a 또는 5a 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.

[0270] 일 구현예에서,  $X_5$ 는 류신 (L), 이소류신 (I), 발린 (V), 세린 (S), 시스테인 (C) 및 트레오닌 (T)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_5$ 는 류신 (L), 이소류신 (I) 및 발린 (V)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_5$ 는 시스테인 (C) 및 트레오닌 (T)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_5$ 는 류신 (L) 및 세린 (S)으로부터 선택된다. 일 구현예에서,  $X_5$ 는 세린 (S)이다. 일 구현예에서,  $X_5$ 는 류신 (L)이다.

- [0271] 개념 7.  $X_4$ 가 부재하는, 개념 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.
- [0272] 개념 8.  $X_4$ 가 지방족 아미노산, 선택적으로 G인, 개념 7에 따른 항체 또는 단편.
- [0273] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신으로부터 선택된다.
- [0274] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 글리신 및 알라닌으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 글리신 및 발린으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 글리신 및 류신으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 글리신 및 이소류신으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 알라닌 및 발린으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 알라닌 및 이소류신으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 발린 및 류신으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 발린 및 이소류신으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 류신 및 이소류신으로부터 선택된다.
- [0275] 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신 각각 중 세 개로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하이드록실-포함 아미노산은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신 각각 중 네 개로부터 선택된다.
- [0276] 개념 9. hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [0277] 개념 9a: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 84G09와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 9 또는 12의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 9 또는 12의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [0278] 개념 9b: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 411B08과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 54 또는 57의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 54 또는 57의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [0279] 개념 9c: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 411C04와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 74 또는 77의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 74 또는 77의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [0280] 개념 9d: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 411D07과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 94 또는 97의 CDRH3 서열 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 94 또는 97의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [0281] 개념 9e: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 385F01과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 114 또는 117의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 114 또는 117의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [0282] 개념 9f: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 386H03과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 144 또는 147의 CDRH3 서열 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 144 또는 147의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [0283] 개념 9g: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 389A03과 경쟁하는 항체 또는 이의

단편으로서, 서열번호 174 또는 177의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 174 또는 177의 CDRH3 서열을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.

[0284] 개념 9h: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 413D08과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 134 또는 137의 CDRH3 서열 또는 5개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 134 또는 137의 CDRH3 서열을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.

[0285] 개념 9i: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 413G05와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 240 또는 243의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 240 또는 243의 CDRH3 서열을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.

[0286] 개념 9j: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 413F09와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 260 또는 263의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 260 또는 263의 CDRH3 서열을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.

[0287] 개념 9k: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 414B06과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 280 또는 283의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 280 또는 283의 CDRH3 서열을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.

[0288] 개념 9l: hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 hPD-L1에 대한 결합을 항체 416E01과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 345 또는 348의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 345 또는 348의 CDRH3 서열을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인을 포함하는, 선택적으로 개념 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편.

[0289] 개념 9, 9a 내지 1, 17, 17a 내지 1, 18, 18a 내지 1, 19, 19a 내지 1, 22, 22a 내지 1, 23, 23a 내지 1, 24 및 24a 내지 1 모두에서, 일 구현예에서 CDR은 보존적인 아미노산 치환일 수 있는 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 개념 9, 9a 내지 1, 17, 17a 내지 1, 18, 18a 내지 1, 19, 19a 내지 1, 22, 22a 내지 1, 23, 23a 내지 1, 24 및 24a 내지 1 모두에서, 일 구현예에서 CDR은 보존적인 아미노산 치환일 수 있는 두 개의 아미노산 치환을 포함한다. 개념 9, 9a 내지 1, 17, 17a 내지 1, 18, 18a 내지 1, 19, 19a 내지 1, 22, 22a, 22b, 22d, 22f, 22g, 24 및 24a 내지 1 모두에서, 일 구현예에서 CDR은 보존적인 아미노산 치환일 수 있는 세 개의 아미노산 치환을 포함한다. 개념 9, 9a 내지 c, 9e, 9g 내지 1, 17, 17a 내지 c, 17e, 17g 내지 1, 19, 19a, 22, 22d, 22f, 22g, 24 및 24a 내지 1 모두에서, 일 구현예에서 CDR은 보존적인 아미노산 치환일 수 있는 다섯 개의 아미노산 치환을 포함한다. 개념 9, 9a 내지 c, 9e, 9g 내지 1, 17, 17a 내지 c, 17e, 17g 내지 1, 22d, 22f 및 22g 모두에서, 일 구현예에서 CDR은 보존적인 아미노산 치환일 수 있는 다섯 개의 아미노산 치환을 포함한다. 개념 9, 9a 내지 c, 9e, 9g, 9i 내지 1, 17, 17a 내지 c, 17e, 17g 및 17i 내지 1 모두에서, 일 구현예에서 CDR은 보존적인 아미노산 치환일 수 있는 여섯 개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0290] 아미노산 치환은 아미노산이 상이한 천연 발생 아미노산 잔기로 대체되는 변형을 포함한다. 이러한 치환은 "보존적"으로서 분류될 수 있으며, 이 경우 폴리펩타이드 내에 포함된 아미노산 잔기는 극성, 측쇄의 기능성 또는 크기와 관련하여 유사한 특성의 또 다른 천연 발생 아미노산으로 대체된다. 이러한 보존적 치환은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 본 발명에 포괄되는 치환은 또한 펩타이드에 존재하는 아미노산 잔기가 상이한 군으로부터의 천연 발생 아미노산과 같은 상이한 성질을 갖는 아미노산으로 치환되거나 (예로, 하전된 또는 소수성 아미노산의 알라닌으로 치환), 대안적으로 천연 발생 아미노산이 비-보존적 아미노산으로 치환되는 "비-보존적" 것일 수 있다.

[0291] 일 구현예에서, 보존적 아미노산 치환은 본원에 기술된 바와 같다. 예를 들어, 치환은 Y는 F, T는 S 또는 K, A는 P는 A, E는 D 또는 Q, N은 D 또는 G, R은 K, G는 N 또는 A, T는 S 또는 K, D는 N 또는 E, I는 L 또는 V, F는 Y, S는 T 또는 A, R은 K, G는 N 또는 A, K는 R, A는 S, K 또는 P로의 치환일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 보존적 아미노산 치환은 Y는 F로 치환될 수 있고, T는 S 또는 K, I는 L 또는 V, W는 Y로, M은 L로, N는 D로, G

는 A로, T는 A 또는 S로, D는 N으로, I는 L 또는 V로, F는 Y 또는 L로, S는 A 또는 T로 및 A는 S, G, T 또는 V로 치환될 수 있다.

- [0292] 개념 10. 특이적으로 hPD-L1에 결합하고, 12 내지 20개의 아미노산의 CDRH3를 포함하는 VH 도메인을 포함하고, 인간 VH 유전자 분절, 인간 D 유전자 분절 및 인간 JH 유전자 분절의 재조합으로부터 유래되고, 상기 인간 JH 유전자 분절은IGHJ5 (예로, IGHJ5\*02)인, 항체 또는 단편.
- [0293] 일 구현예에서, CDRH3는 14 내지 17개의 아미노산이고, 인간 JH 유전자 분절은IGHJ5 (예로, IGHJ5\*02)이다.
- [0294] 개념 10a로서, 특이적으로 hPD-L1에 결합하고, 8 내지 16개의 아미노산의 CDRH3를 포함하는 VH 도메인을 포함하고, 인간 VH 유전자 분절, 인간 D 유전자 분절 및 인간 JH 유전자 분절의 재조합으로부터 유래되고, 상기 인간 JH 유전자 분절은IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02), IGHJ5 (예로, IGHJ5\*02) 및 IGHJ6 (예로, IGHJ6\*02)로부터 선택되는, 항체 또는 단편이 제공된다.
- [0295] 또 다른 구현예에서, 인간 JH 유전자 분절은IGHJ6 (예로, IGHJ6\*02)이다. 또 다른 구현예에서, CDRH3는 10 내지 17개의 아미노산이고, 인간 JH 유전자 분절은IGHJ6 (예로, IGHJ6\*02)이다.
- [0296] 또 다른 구현예에서, 인간 JH 유전자 분절은IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02)이다. 또 다른 구현예에서, CDRH3는 7 내지 17개의 아미노산이고, 인간 JH 유전자 분절은IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02)이다.
- [0297] 선택적으로, 개념 10 또는 10a의 항체는 결합 친화성,  $K_{on}$  및  $K_{off}$  속도, 발현 수준, 반감기 등을 포함하는 개념 1 내지 9의 임의의 특징을 갖는다.
- [0298] 개념 11. 인간  $V_H$  유전자 분절이IGHV3 (예로, IGHV3-9\*01와 같은IGHV3-9)인, 개념 10 또는 10a에 따른 항체 또는 단편.
- [0299] 개념 11a로서, 또한 인간  $V_H$  유전자 분절이IGHV3 (예로, IGHV3-9\*01와 같은IGHV3-9, 예로, IGHV3-7\*01와 같은IGHV3-7, 예로, IGHV3-33\*01와 같은IGHV3-33, 예로, IGHV3-11\*01와 같은IGHV3-11 또는 예로, IGHV3-23\*04와 같은IGHV3-23) 또는IGHV4 (예로, IGHV4-4\*02와 같은IGHV4-4 또는IGHV4-39\*01와 같은IGHV4-39)인, 개념 10 또는 10a에 따른 항체 또는 단편이 제공된다.
- [0300] 일 구현예에서, 인간의  $V_H$  유전자 분절은IGHV3 (예로, IGHV3-7\*01과 같은IGHV3-7)이다. 일 구현예에서, 인간의  $V_H$  유전자 분절은IGHV3 (예로, IGHV3-33\*01과 같은IGHV3-33)이다. 일 구현예에서, 인간의  $V_H$  유전자 분절은IGHV3 (예로, IGHV3-11\*01과 같은IGHV3-11)이다. 일 구현예에서, 인간의  $V_H$  유전자 분절은IGHV3 (예로, IGHV3-23\*04과 같은IGHV3-23)이다.
- [0301] 일 구현예에서, 인간의  $V_H$  유전자 분절은IGHV4 (예로, IGHV4-4\*02와 같은IGHV4-4)이다. 일 구현예에서, 인간의  $V_H$  유전자 분절은IGHV4 (예로, IGHV4-39\*01과 같은IGHV4-39)이다.
- [0302] 개념 11b로서, 인간 D 유전자 분절이IGHD1 (예로,IGHD1-20\*01과 같은IGHD1-20),IGHD3 (예로,IGHD3-10\*01와 같은IGHD3-10),IGHD4 (예로,IGHD4-11\*01과 같은IGHD4-11),IGHD5 (예로,IGHD5-18\*01과 같은IGHD5-7) 및IGHD6 (예로,IGHD6-13\*01과 같은IGHD6-13)로부터 선택되는, 개념 10, 10a, 11 또는 11b에 따른 항체 또는 단편이 제공된다.
- [0303] 일 구현예에서, 인간 D 유전자 분절은IGHD1 (예로,IGHD1-20\*01과 같은IGHD1-20)이다. 일 구현예에서, 인간 D 유전자 분절은IGHD3 (예로,IGHD3-10\*01과 같은IGHD3-10)이다. 일 구현예에서, 인간 D 유전자 분절은IGHD4 (예로,IGHD4-11\*01과 같은IGHD4-11)이다. 일 구현예에서, 인간 D 유전자 분절은IGHD5 (예로,IGHD5-19\*01과 같은IGHD5-18)이다. 일 구현예에서, 인간 D 유전자 분절은IGHD6 (예로,IGHD6-13\*01과 같은IGHD6-13)이다.
- [0304] 임의의 개념 10, 11 및 11a에서, VH, DH 및 JH 유전자 분절은 본원의 하기 표 5의 항체의 조합으로 기술된 바와 같다. 일 구현예에서, 항체 중쇄는IGHV3 (예로, IGHV3-7\*01과 같은IGHV3-7),IGHD4 (예로, IGHV4-11\*01과 같은IGHD4-11) 및IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02)의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 중쇄는IGHV4 (예로, IGHV4-4\*02와 같은IGHV4-4),IGHD3 (예로, IGHV3-10\*01과 같은IGHD3-10) 및IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02)의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 중쇄는IGHV4 (예로, IGHV4-39\*01과 같은IGHV4-39),IGHD6 (예로,



IGHD6-13\*01과 같은 IGH6-13) 및 IGHJ1 (예로, IGHJ1\*01)의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 중쇄는 IGHV3 (예로, IGHV3-33\*01과 같은 IGHV3-33), IGH5 (예로, IGH5-18\*01과 같은 IGH5-18) 및 IGHJ6 (예로, IGHJ6\*02)의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 중쇄는 IGHV3 (예로, IGHV3-11\*01과 같은 IGHV3-11), IGH1 (예로, IGH1-20\*01과 같은 IGH1-20) 및 IGHJ6 (예로, IGHJ6\*02)의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 중쇄는 IGHV3 (예로, IGHV3-23\*04와 같은 IGHV3-23), IGH5 (예로, IGH5-18\*01과 같은 IGH5-18) 및 IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02)의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 중쇄는 IGHV3 (예로, IGHV3-7\*01과 같은 IGHV3-7), IGH5 (예로, IGH5-24\*01과 같은 IGH5-24) 및 IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02)의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 중쇄는 IGHV3 (예로, IGHV3-23\*04와 같은 IGHV3-23), IGH6 (예로, IGH6-13\*01과 같은 IGH6-13) 및 IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02)의 조합으로부터 유래한다.

[0305] 개념 12. 항체 또는 단편이 인간  $V_k$  유전자 분절 및 인간  $J_k$  유전자 분절의 재조합으로부터 유래된 VL 도메인을 포함하고, 인간  $V_k$  유전자 분절은  $IG_kV1D$  (예로,  $IG_kV1D-39*01$ 과 같은  $IG_kV1D-39$ )인, 개념 10, 10a, 11, 11a 또는 11b에 따른 항체 또는 단편.

[0306] 개념 12a로서, 인간  $V_k$  유전자 분절은  $IG_kV1$  (예로,  $IG_kV1-17*01$ 과 같은  $IG_kV1-17$ , 예로  $IG_kV1-9*d01$ 과 같은  $IG_kV1-9$ , 예로  $IG_kV1D-12*02$ 와 같은  $IG_kV1D-12$  또는 예로  $IG_kV1D-39*01$ 과 같은  $IG_kV1D-39$ ) 및  $IG_kV4$  (예로,  $IG_kV4-1*01$ 과 같은  $IG_kV4-1$ )로부터 선택되는, 임의의 개념 10, 10a, 11, 11a 또는 11b에 따른 항체 또는 단편.

[0307] 일 구현예에서, 인간  $V_k$  유전자 분절은  $IG_kV1$  (예로,  $IG_kV1-17*01$ 과 같은  $IG_kV1-17$ )이다. 일 구현예에서, 인간  $V_k$  유전자 분절은  $IG_kV1$  (예로,  $IG_kV1-9*d01$ 과 같은  $IG_kV1-9$ )이다. 일 구현예에서, 인간  $V_k$  유전자 분절은  $IG_kV1$  (예로,  $IG_kV1D-12*02$ 와 같은  $IG_kV1D-12$ )이다. 일 구현예에서, 인간  $V_k$  유전자 분절은  $IG_kV1$  (예로,  $IG_kV1D-39*01$ 과 같은  $IG_kV1D-39$ )이다.

[0308] 일 구현예에서, 인간  $V_k$  유전자 분절은  $IG_kV1$   $IG_kV4$  (예로,  $IG_kV4-1*01$ 과 같은  $IG_kV4-1$ )이다.

[0309] 개념 12b로서, 인간  $J_k$  유전자 분절이  $IG_kJ1$  (예로,  $IG_kJ1*01$ ),  $IG_kJ2$  (예로,  $IG_kJ2*04$ ),  $IG_kJ3$  (예로,  $IG_kJ3*01$ ),  $IG_kJ4$  (예로,  $IG_kJ4*01$ ) 또는  $IG_kJ5$  (예로,  $IG_kJ5*01$ )로부터 선택되는, 개념 10, 10a, 11 또는 11a에 따른 항체 또는 단편.

[0310] 일 구현예에서, 인간  $J_k$  유전자 분절은  $IG_kJ1$  (예로,  $IG_kJ1*01$ )이다. 일 구현예에서, 인간  $J_k$  유전자 분절은  $IG_kJ2$  (예로,  $IG_kJ2*04$ )이다. 일 구현예에서, 인간  $J_k$  유전자 분절은  $IG_kJ3$  (예로,  $IG_kJ3*01$ )이다. 일 구현예에서, 인간  $J_k$  유전자 분절은  $IG_kJ4$  (예로,  $IG_kJ4*01$ )이다. 일 구현예에서, 인간  $J_k$  유전자 분절은  $IG_kJ5$  (예로,  $IG_kJ5*01$ )이다.

[0311] 임의의 개념 12 및 12a에서,  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절은 본원의 하기 표 5의 항체의 조합으로 기술된 바와 같다. 일 구현예에서, 항체 경쇄는  $IGKV1D$  (예로,  $IGKV1D-12*02$ 와 같은  $IGKV1D-12$ ) 및  $IGKJ3$  (예로,  $IGKJ3*01$ )의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 경쇄는  $IGKV4$  (예로,  $IGKV14-1*01$ 과 같은  $IGKV4-1$ ) 및  $IGKJ2$  (예로,  $IGKJ2*04$ )의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 경쇄는  $IGKV1$  (예로,  $IGKV1-17*01$ 과 같은  $IGKV1-17$ ) 및  $IGKJ1$  (예로,  $IGKJ1*01$ )의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 경쇄는  $IGKV1D$  (예로,  $IGKV1D-12*02$ 와 같은  $IGKV1D-12$ ) 및  $IGKJ4$  (예로,  $IGKJ4*01$ )의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 경쇄는  $IGKV1$  (예로,  $IGKV1-9*d01$ 과 같은  $IGKV1-9$ ) 및  $IGKJ5$  (예로,  $IGKJ5*01$ )의 조합으로부터 유래한다. 일 구현예에서, 항체 경쇄는  $IGKV1D$  (예로,  $IGKV1D-12*02$ 와 같은  $IGKV1D-12$ ) 및  $IGKJ5$  (예로,  $IGKJ5*01$ )의 조합으로부터 유래한다.

[0312] 개념 13. 항체 1D05가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.

[0313] 개념 13a. 항체 84G09가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.

[0314] 개념 13b. 항체 411B08이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.

[0315] 개념 13c. 항체 411C04가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.

[0316] 개념 13d. 항체 411D07이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는

이의 단편.

- [0317] 개념 13e. 항체 385F01이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.
- [0318] 개념 13f. 항체 386H03이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.
- [0319] 개념 13g. 항체 389A03이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.
- [0320] 개념 13h. 항체 413D08이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.
- [0321] 개념 13i. 항체 413G05가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.
- [0322] 개념 13j. 항체 413F09가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.
- [0323] 개념 13k. 항체 414B06이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.
- [0324] 개념 13l. 항체 416E01이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편.
- [0325] 이들 개념에서 기술된 항체는 본원에서 상기 기술된 바와 같은 서열을 갖는다.
- [0326] 일 구현예에서, 임의의 개념 13, 13a 내지 13l의 항체가 결합하는 에피토프와 실질적으로 유사한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체가 제공된다.
- [0327] 항체 및 항원의 상호작용에 수반된 접촉 아미노산 잔기는 당업자에게 공지된 다양한 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0328] 일 구현예에서, 항원 서열의 아미노산의, 이 경우 hPD-L1을 알라닌 (일명 알라닌 스캔) 또는 또 다른 무관한 아미노산으로의 순차적 치환은 (표준 분자생물학 기법을 사용하여 항원의 코딩 서열의 DNA를 돌연변이시킴) 돌연변이가 문제의 항원을 인식하는 항체의 능력을 감소시키거나 제거할 수 있는 잔기를 제공할 수 있다. 결합은 이에 한정되지 않는 SPR, HTRF, ELISA (본원의 다른 곳에서 설명됨)와 같은 표준 기법을 사용하여 평가될 수 있다. 항원 서열 아미노산 (예로, 라이신의 글루탐산으로 변화)의 측쇄 상의 전하를 변화시키고, 극성 및 비극성 잔기 (예로, 세린의 류신으로 변화)를 전환시키는 것과 같은 결합의 파괴를 증진하기 위한 다른 치환이 이루어질 수 있다. 알라닌 스캔 또는 다른 아미노 치환 방법은 재조합 용해성 항원으로 또는 세포막 표적인 경우 돌연변이된 버전의 일시적 또는 안정한 발현을 사용하여 세포 상에 직접 수행할 수 있다.
- [0329] 일 구현예에서, 단백질 결정학은 항체와 항원 사이의 접촉 잔기를 결정하는데 (예로, 항체가 결합하는 에피토프를 결정하는데) 사용될 수 있고, 결정학은 항체-항원 상호작용에 수반된 접촉 잔기의 직접적인 가시화를 허용한다. 표준 X-선 결정학뿐만 아니라, 저온-전자현미경이 항체와 HIV 캡시드 단백질 사이의 접촉 잔기를 결정하는데 사용되어 다 (Lee, Jeong Hyun, *et al.* "Antibodies to a conformational epitope on gp41 neutralize HIV-1 by destabilizing the Env spike.", *Nature communications*, 6, (2015) 참조).
- [0330] 일 구현예에서, 항체가 선형 에피토프를 인식하면, 항원 서열에 기초한 짧은 펩타이드를 생산할 수 있고, 이들 펩타이드에 대한 항체의 결합이 이에 한정되지 않는 SPR, HTRF, ELISA (본원의 다른 곳에서 설명됨)와 같은 표준 기법을 사용하여 평가될 수 있다. 에피토프에 대한 추가의 조사는 결합을 나타내는 임의의 펩타이드 상의 알라닌 스캔을 수행함으로써 제공될 수 있다. 선형 펩타이드의 대안으로, 입체구조 스캔이 스캐폴드 상에 펩타이드의 화학적 결합을 사용하는 펩스캔 기술학 (<http://www.pepscan.com/>)을 사용하여 수행될 수 있고, 이는 CD20 표적화 항체 상에서 불연속적 에피토프를 결정하는데 사용되어 왔다 (Niederfellner, Gerhard, *et al.* "Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies.", *Blood*, 118.2, (2011), 358-367.).
- [0331] 일 구현예에서, 제한된 단백질분해 소화 및 질량 분광분석법을 사용하여 결합 에피토프를 확인할 수 있다. 항체

-항원 복합체는 이에 한정되지는 않는 트립신과 같은 프로테아제에 의해 소화된다. 소화된 복합체 펩타이드를 항체-단독 및 항원-단독 소화 질량 분광분석법과 비교하여 특정 에피토프가 복합화에 의해 보호되는지 여부를 결정한다. 이어서, 아미노산 치환, 경쟁 결합을 수반하는 추가의 연구가 상호작용에 관련된 개별 아미노산 잔기를 좁히는데 사용될 수 있다 (예를 들어, Suckau, Detlev, *et al.* "Molecular epitope identification by limited proteolysis of an immobilized antigen-antibody complex and mass spectrometric peptide mapping.", Proceedings of the National Academy of Sciences, 87.24, (1990), 9848-9852).

[0332] 따라서, 일 구현예에서, 에피토프의 접촉 잔기는 무관한 아미노산 스캔 (예로, 알라닌 스캔)으로 확인된다. 또 다른 구현예에서, 무관한 아미노산 스캔 (예로, 알라닌 스캔)은 SPR, HTRF, ELISA, X-선 결정학, 저온-전자현미경 및 제한된 단백질분해 소화 및 질량 분광분석법의 조합으로부터 선택된 기법을 사용하여 수행된다. 일 구현예에서, 비관련된 아미노산 스캔 (예로, 알라닌 스캔)은 HTRF를 사용하여 수행된다. 일 구현예에서, 비관련된 아미노산 스캔 (예로, 알라닌 스캔)은 ELISA를 사용하여 수행된다.

[0333] 알라닌 스캔이 ELISA 또는 HTRF로 수행될 때, 아미노산 잔기는 신호의 감소가 적어도 25%이면 에피토프에 기여하는 것으로서 확인된다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 30%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 35%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 40%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 45%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 50%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 55%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 60%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 70%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 75%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 80%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 85%이다. 일 구현예에서, 신호의 감소는 적어도 90%이다.

[0334] 알라닌 스캔이 SPR로 수행될 때, 아미노산 잔기는 친화성이 적어도 10배 감소되면 에피토프에 기여하는 것으로서 확인된다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 15배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 20배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 30배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 40배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 50배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 100배이다.

[0335] 일 구현예에서, 에피토프의 접촉 잔기는 X-선 결정학에 의해 확인된다. 일 구현예에서, 에피토프의 접촉 잔기는 저온-전자현미경에 의해 확인된다. 일 구현예에서, 에피토프의 접촉 잔기는 제한된 단백질분해 소화 및 질량 분광분석법에 의해 확인된다.

[0336] 개념 14. 에피토프가 무관한 아미노산 스캐닝에 의해 또는 X-선 결정학에 의해 확인되는, 개념 13에 따른 항체 또는 단편.

[0337] 개념 15. 에피토프의 접촉 잔기가 무관한 아미노산 스캔, 예로 SPR에 의해 결정되는 알라닌 스캔에서 적어도 10배의 친화성 감소에 의해 정의되는, 개념 14에 따른 항체 또는 단편.

[0338] 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 15배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 20배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 30배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 40배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 50배이다. 일 구현예에서, 친화성의 감소는 적어도 100배이다.

[0339] SPR은 본원에 상기 기술된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0340] 개념 16. hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.

[0341] 경쟁은 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 결정될 수 있으며, 이러한 기법은 당업자에게 바로 자명하다. SPR은 Biacore™, Proteon™ 또는 또 다른 표준 SPR 기법을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 경쟁은 예를 들어 hPD-L1의 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 단편으로 인할 수 있다. 일 구현예에서, 경쟁은 ELISA에 의해 결정되며, 이러한 기법은 당업자에게 바로 자명하다. 일 구현예에서, 경쟁은 균질한 시간 분해 형광 (HTRF)에 의해 결정되며, 이러한 기법은 당업자에게 바로 자명하다. 일 구현예에서, 경쟁은 형광 활성화 세포 선별법 (FACS)에 의해 결정되며, 당업자에게 이러한 기법은 바로 자명하다. 일 구현예에서, 경쟁은 ForteBio Octet® 생체층 간섭측정법 (BLI)에 의해 결정되며, 이러한 기법은 당업자에게 바로 자명하다.

[0342] 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 세포 표면-발현된 hPD-L1에 결합하기 위해 hPD-1 (또는 이의 융합 단백질)과 (예로, 용량-의존적 방식으로) 경쟁한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 용해성 hPD-L1에 결합하기 위해 hPD-1 (또는 이의 융합 단백질)과 (예로, 용량-의존적 방식으로) 경쟁한다.

[0343] 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 hPD-L1과 같은 세포 표면-발현된 PD-L1에 대한 PD-1 및/또는 CD80의 결합을

부분적으로 또는 완전히 억제한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 용해성 hPD-L1에 대한 hPD-1 및/또는 CD80의 결합을 부분적으로 또는 완전히 억제한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 단편은 세포 표면-발현된 PD-1을 갖는 세포로부터 IFN, CD25 및 IL-2의 분비를 부분적으로 또는 완전히 증가시킨다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 용해성 hPD-L1에 대한 CD80의 결합을 부분적으로 또는 완전히 억제 하지만, 세포 표면-발현된 PD-L1에 대한 PD-1의 결합의 검출가능한 억제는 나타내지 않는다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 용해성 hPD-L1에 대한 CD80의 결합을 부분적으로 또는 완전히 억제 하지만, 용해성 PD-L1에 대한 PD-1의 결합의 검출가능한 억제는 나타내지 않는다.

- [0344] 본원에 사용된 바와 같이, "억제하다", "억제", "억제하는" 등은 에피토프에 결합하는 길항제 (예로, 항체 또는 이의 단편)가 수용체 (예로, CD80 또는 PD-1)의 리간드 (예로, PD-L1)에 대한 결합을 부분적으로 또는 완전히 방지하는 능력을 말한다. 길항제가 결합한 에피토프가 리간드의 결합 부위를 완전히 차단하는 경우, 이어서 리간드 결합은 완전히 방지되고 (물리적 차단 - 중첩하는 에피토프의 경우- 또는 입체적 차단 - 길항제가 이와 구별된 에피토프에 대한 리간드 결합을 방지할 정도로 큰 경우), 리간드는 순환으로부터 제거되지 않는다. 따라서 순환하는 리간드의 농도가 증가하는 것으로 보일 수 있다. 길항제가 결합한 에피토프가 부분적으로 리간드의 결합 부위를 차단하는 경우, 리간드가 약하게 결합할 수 있지만 (부분적 억제의 경우) 자연적인 결합 상호작용과 상이한 배향으로 결합할 수 있다. 이 경우, 리간드의 일부는 순환에서 제거될 수 있지만, 리간드 결합 부위가 완전히 자유롭고 결합에 사용가능한 때만큼 제거되지는 않는다. 따라서 억제는 리간드와 수용체의 물리적 상호작용을 의미한다. 억제는 HTRF에 의해 측정될 수 있고, 이는 본원의 다른 곳에서 및 Mathis (1995) Clinical Chemistry 41 (9), 1391-1397에서 보다 자세히 기술된다. 억제는 수용체가 세포 상에 발현되는 경우 유세포 계측법 또는 수용체가 플레이트 상에 흡착되는 경우ELISA에 의해 측정될 수도 있다.
- [0345] 개념 16a. 항체 84G09와 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0346] 개념 16b. 항체 411B08과 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0347] 개념 16c. 항체 411C04와 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0348] 개념 16d. 항체 411D07과 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0349] 개념 16e. 항체 385F01과 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0350] 개념 16f. 항체 386H03과 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0351] 개념 16g. 항체 389A03과 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0352] 개념 16h. 항체 413D08과 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0353] 개념 16i. 항체 413G05와 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0354] 개념 16j. 항체 413F09와 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0355] 개념 16k. 항체 414B06과 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0356] 개념 16l. 항체 416E01과 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항체 또는 이의 단편.
- [0357] 항체는 본원에 상기 기술된 바와 같은 서열을 갖는다.
- [0358] 개념 17.  $V_H$  도메인이 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열, 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.
- [0359] 개념 17a: 서열번호 9 또는 12의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 9 또는 12의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13a에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16a에 의존함).
- [0360] 개념 17b: 서열번호 54 또는 57의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 54 또는 57의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13b에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16b에 의존함).
- [0361] 개념 17c: 서열번호 74 또는 77의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 74 또는 77의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편



(그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13c에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16c에 의존함).

- [0362] 개념 17d: 서열번호 94 또는 97의 CDRH3 서열 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 94 또는 97의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13d에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16d에 의존함).
- [0363] 개념 17e: 서열번호 114 또는 117의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 114 또는 117의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13e에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16e에 의존함).
- [0364] 개념 17f: 서열번호 144 또는 147의 CDRH3 서열 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 144 또는 147의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13f에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16f에 의존함).
- [0365] 개념 17g: 서열번호 174 또는 177의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 174 또는 177의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13g에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16g에 의존함).
- [0366] 개념 17h: 서열번호 134 또는 137의 CDRH3 서열 또는 5개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 134 또는 137의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13h에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16h에 의존함).
- [0367] 개념 17i: 서열번호 240 또는 243의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 240 또는 243의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13i에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16i에 의존함).
- [0368] 개념 17j: 서열번호 260 또는 263의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 260 또는 263의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13j에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16j에 의존함).
- [0369] 개념 17k: 서열번호 280 또는 283의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 280 또는 283의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13k에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16k에 의존함).
- [0370] 개념 17l: 서열번호 345 또는 348의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 345 또는 348의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 개념 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 13에 의존할 때, 개념 13l에 의존하고, 개념 16에 의존할 때는 개념 16l에 의존함).
- [0371] 개념 18.  $V_H$  도메인이 서열번호 27 또는 30의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 27 또는 30의 CDRH1 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 단편.
- [0372] 개념 18a: 서열번호 7 또는 10의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 7 또는 10의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9a에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13a에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16a에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17a에 의존함).
- [0373] 개념 18b: 서열번호 52 또는 55의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 52 또는 55의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9b에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13b에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16b에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17b에 의존함).
- [0374] 개념 18c: 서열번호 72 또는 75의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 72 또는 75의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9c에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13c에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16c에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17c에 의존함).
- [0375] 개념 18d: 서열번호 92 또는 95의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 92 또는 95의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9d에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13d에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16d에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17d에 의존함).



나 개념 9에 의존할 때, 개념 9d에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13d에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16d에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17d에 의존함).

- [0376] 개념 18e: 서열번호 112 또는 115의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 112 또는 115의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9e에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13e에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16e에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17e에 의존함).
- [0377] 개념 18f: 서열번호 142 또는 145의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 142 또는 145의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9f에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13f에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16f에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17f에 의존함).
- [0378] 개념 18g: 서열번호 172 또는 175의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 172 또는 175의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9g에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13g에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16g에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17g에 의존함).
- [0379] 개념 18h: 서열번호 132 또는 135의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 132 또는 135의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9h에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13h에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16h에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17h에 의존함).
- [0380] 개념 18i: 서열번호 238 또는 241의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 238 또는 241의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9i에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13i에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16i에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17i에 의존함).
- [0381] 개념 18j: 서열번호 258 또는 261의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 258 또는 261의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9j에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13j에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16j에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17j에 의존함).
- [0382] 개념 18k: 서열번호 278 또는 281의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 278 또는 281의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9k에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13k에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16k에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17k에 의존함).
- [0383] 개념 18l: 서열번호 343 또는 346의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 343 또는 346의 CDRH1 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9l에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13l에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16l에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17l에 의존함).
- [0384] 개념 19.  $V_H$  도메인이 서열번호 28 또는 31의 CDRH2 서열 또는 4개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 28 또는 31의 CDRH2 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 단편.
- [0385] 개념 19a: 서열번호 8 또는 11의 CDRH2 서열 또는 4개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 8 또는 11의 CDRH2 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9a에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13a에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16a에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17a에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18a에 의존함).
- [0386] 개념 19b: 서열번호 53 또는 56의 CDRH2 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 53 또는 56의 CDRH2 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9b에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13b에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16b에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17b에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18b

에 의존함).

- [illegible]



적어도 90%) 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9i에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13i에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16i에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17i에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18i에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19i에 의존함).

[0407] 개념 20j: VH 도메인이 서열번호 264의 아미노산 서열 또는 서열번호 264과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9j에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13j에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16j에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17j에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18j에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19j에 의존함).

[0408] 개념 20k: VH 도메인이 서열번호 284의 아미노산 서열 또는 서열번호 284과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9k에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13k에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16k에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17k에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18k에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19k에 의존함).

[0409] 개념 20l: VH 도메인이 서열번호 349의 아미노산 서열 또는 서열번호 349과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9l에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13l에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16l에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17l에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18l에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19l에 의존함).

[0410] 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 70% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 75% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 95% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 96% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 97% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 98% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99.5% 동일하다

[0411] 개념 21. 상기  $V_H$  도메인의 제 1 및 제 2 사본을 포함하는 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 단편.

[0412] 개념 22. 서열번호 37 또는 40의 CDRL1 서열 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 37 또는 40의 CDRL1 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념의 항체 또는 단편.

[0413] 개념 22a: 서열번호 17 또는 20의 CDRL1 서열 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 17 또는 20의 CDRL1 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9a에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13a에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16a에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17a에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18a에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19a에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20a에 의존함).

[0414] 개념 22b: 서열번호 62 또는 65의 CDRL1 서열 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 62 또는 65의 CDRL1 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9b에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13b에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16b에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17b에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18b에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19b에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20b에 의존함).

[0415] 개념 22c: 서열번호 82 또는 85의 CDRL1 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 82 또는 85의 CDRL1 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9c에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13c에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16c에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17c에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18c에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19c에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20c에 의존함).

[0416] 개념 22d: 서열번호 102 또는 105의 CDRL1 서열 또는 5개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 102 또는 105의 CDRL1 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9d에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13d에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16d에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17d에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18d에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19d에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20d에 의존함).



념 16d에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17d에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18d에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19d에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20d에 의존함).

- [illegible]









념 161에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 171에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 181에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 191에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 201에 의존하고, 개념 22에 의존할 때는 개념 221에 의존하고, 개념 23에 의존할 때는 개념 231에 의존함).

[0451] 개념 25. 서열번호 43의 아미노산 서열 또는 서열번호 43과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동 일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 (예를 들어, 서열번호 50, 51 또는 298의 경쇄 서열에서의 VL 도메인 서 열)을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 임의의 선행 개념의 항체 또는 단편.

[0452] 개념 25a: VL 도메인이 서열번호 23의 아미노산 서열 또는 서열번호 23과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9a에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13a에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16a에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17a에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18a에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19a에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20a에 의존하고, 개념 22에 의존할 때는 개념 22a에 의존하고, 개념 23에 의존할 때는 개념 23a에 의존하고, 개념 24에 의존할 때는 개념 24a에 의존함).

[0453] 개념 25b: VL 도메인이 서열번호 68의 아미노산 서열 또는 서열번호 68과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9b에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13b에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16a에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17a에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18b에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19b에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20b에 의존하고, 개념 22에 의존할 때는 개념 22b에 의존하고, 개념 23에 의존할 때는 개념 23b에 의존하고, 개념 24에 의존할 때는 개념 24b에 의존함).

[0454] 개념 25c: VL 도메인이 서열번호 88의 아미노산 서열 또는 서열번호 88과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 경계 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9c에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13c에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16c에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17c에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18c에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19c에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20c에 의존하고, 개념 22에 의존할 때는 개념 22c에 의존하고, 개념 23에 의존할 때는 개념 23c에 의존하고, 개념 24에 의존할 때는 개념 24c에 의존함).

[0455] 개념 25d: VL 도메인이 서열번호 108의 아미노산 서열 또는 서열번호 108과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 경계 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9d에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13d에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16d에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17d에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18d에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19d에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20d에 의존하고, 개념 22에 의존할 때는 개념 22d에 의존하고, 개념 23에 의존할 때는 개념 23d에 의존하고, 개념 24에 의존할 때는 개념 24d에 의존함).

[0456] 개념 25e: VL 도메인이 서열번호 128의 아미노산 서열 또는 서열번호 128과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 경계 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9e에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13e에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16e에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17e에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18e에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19e에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20e에 의존하고, 개념 22에 의존할 때는 개념 22e에 의존하고, 개념 23에 의존할 때는 개념 23e에 의존하고, 개념 24에 의존할 때는 개념 24e에 의존함).

[0457] 개념 25f: VL 도메인이 서열번호 168의 아미노산 서열 또는 서열번호 168과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 이의 단편 (그러나 개념 9에 의존할 때, 개념 9f에 의존하고, 개념 13에 의존할 때는 개념 13f에 의존하고, 개념 16에 의존할 때, 개념 16f에 의존하고, 개념 17에 의존할 때는 개념 17f에 의존하고, 개념 18에 의존할 때는 개념 18f에 의존하고, 개념 19에 의존할 때는 개념 19f에 의존하고, 개념 20에 의존할 때는 개념 20f에 의존하고, 개념 22에 의존할 때는 개념 22f에 의존하고, 개념 23에 의존할 때는 개념 23f에 의존하고, 개념 24에 의존할 때는 개념 24f에 의존함).



- [illegible]



- [0465] 개념 26. 상기  $V_L$  도메인의 제 1 및 제 2 사본 또는 상기  $V_L$  도메인을 포함하는, 개념 12 내지 21 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.
- [0466] 개념 27. 서열번호 2에 정의된 바와 같이 시노물거스 PD-L1에 특이적으로 결합하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 단편.
- [0467] 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 1 nM 미만 (예로, 1 nM 내지 0.01 pM 또는 1 nM 내지 0.1 pM 또는 1 nM 내지 1 pM)의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 10 nM 미만 (예로, 10 nM 내지 0.01 pM 또는 10 nM 내지 0.1 pM 또는 10 nM 내지 1 pM)의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 0.1 nM 미만 (예로, 0.1 nM 내지 0.01 pM 또는 0.1 nM 내지 0.1 pM 또는 0.1 nM 내지 1 pM)의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 0.01 nM 미만 (예로, 0.011 nM 내지 0.01 pM 또는 0.01 nM 내지 0.1 pM)의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다.
- [0468] 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 hPD-L1에 대한 친화성의 2배 이내의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 hPD-L1에 대한 친화성의 4배 이내의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 hPD-L1에 대한 친화성의 5배 이내의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 hPD-L1에 대한 친화성의 6배 이내의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 hPD-L1에 대한 친화성의 8배 이내의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 hPD-L1에 대한 친화성의 10배 이내의 친화성으로 시노물거스 PD-L1에 결합한다.
- [0469] 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 시노물거스 PD-L1에 검출가능하게 결합하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 마우스 PD-L1에 검출가능하게 결합하지 않는다.
- [0470] 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 1 nM 미만 (예로, 1 nM 내지 0.01 pM 또는 1 nM 내지 0.1 pM 또는 1 nM 내지 1 pM)의 친화성으로 마우스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 10 nM 미만 (예로, 10 nM 내지 0.01 pM 또는 10 nM 내지 0.1 pM 또는 10 nM 내지 1 pM)의 친화성으로 마우스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 0.1 nM 미만 (예로, 0.1 nM 내지 0.01 pM 또는 0.1 nM 내지 0.1 pM 또는 0.1 nM 내지 1 pM)의 친화성으로 마우스 PD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 0.01 nM 미만 (예로, 0.011 nM 내지 0.01 pM 또는 0.01 nM 내지 0.1 pM)의 친화성으로 마우스 PD-L1에 결합한다.
- [0471] 개념 28. 항체 또는 단편이 카파 경쇄를 포함하는, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 단편.
- [0472] 카파 경쇄 불변 영역 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 206 내지 215에서 찾을 수 있다.
- [0473] 일 구현예에서, 경쇄는 람다 경쇄일 수 있다. 람다 경쇄 불변 영역 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 216 내지 237 및 서열번호 535, 서열번호 536 및 서열번호 538에서 찾을 수 있다.
- [0474] 개념 29. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이고, 선택적으로 상기 보존적 치환은 다음으로부터 선택된 여섯 개의 군 (각 군은 서로에 대해 보존적 치환인 아미노산 포함) 중 하나로부터 선택되는, 개념 9 내지 28 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편:
- [0475] 1) 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T);
- [0476] 2) 아스파르트산 (D), 글루탐산 (E);
- [0477] 3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q);
- [0478] 4) 아르기닌 (R), 라이신 (K);
- [0479] 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V); 및
- [0480] 6) 페닐알라닌 (F), 타이로신 (Y), 트립토판 (W).
- [0481] 보존적 치환은 개념 9에서 상기 기술된 바와 같을 수 있다.
- [0482] 개념 30. 항체 또는 단편이 인간 불변 영역, 예를 들어 효과기가 없는 인간 불변 영역 예로 IgG4 불변 영역 또는 IgG1 불변 영역과 같은 불변 영역을 포함하고, 선택적으로 불변 영역은 IgG4-PE (서열번호 199) 또는 서열번호 205에 정의된 바와 같은 무력화 IgG1인, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 단편.
- [0483] 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 본원에 상기 정의된 바와 같이 임의의 이소형 또는 불변 영역이다. 일 구현

예에서, 불변 영역은 야생형 인간 IgG1 (서열번호 340)이다. 예를 들어, 불변 영역은 선택적으로 ADCC 및/또는 CDC 활성을 갖는 효과기-작동 IgG1 불변 영역이다. 일 구현예에서, 불변 영역은 증진된 ADCC 및/또는 CDC 및/또는 ADCP를 위해 조작된다. 또 다른 구현예에서, 불변 영역은 증진된 작동기 기능을 위해 조작된다.

[0484] IgG4 불변 영역은 임의의 IgG4 불변 영역 아미노산 서열이거나, 임의의 서열번호 192 내지 203의 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 Leu235Glu 돌연변이 및 Ser228Pro 돌연변이 둘 다를 포함하는 IgG4일 수 있다. 이 "IgG4-PE" 중쇄 불변 영역 (서열번호 199, 서열번호 200 및 서열번호 201에 의해 인코딩되는 서열번호 198)은 효과기가 없다.

[0485] 대안의 효과기가 없는 인간 불변 영역은 L235A 및/또는 G237A 돌연변이 (예로, 서열번호 205에 의해 인코딩된 LAGA, 서열번호 204)를 포함하는 IgG1\*01 대립유전자인 무력화 IgG1이다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 항체 또는 항체 단편은 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하며, 서열은 235 및/또는 237번 위치에 알라닌 (EU 인덱스 번호매김)을 포함한다.

[0486] 항체-의존성 세포 포식작용 (ADCP) 기작은 Güll et al., "Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer", Cancer Res., 75(23), December 1, 2015에 논의된다.

[0487] Fc 매개된 효과의 효능은 다양한 확립된 기법에 의해 Fc 도메인을 조작함으로써 증진될 수 있다. 이러한 방법은 특정 Fc-수용체에 대한 친화성을 증가시켜 잠재적인 활성화 증진의 다양한 프로파일을 생성한다. 이것은 하나 또는 여러 개의 아미노산 잔기의 변형에 의해 달성될 수 있다 (예를 들어, Lazar et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Mar 14; 103(11): 4005-10에 기술된 바와 같고, 이에 개시된 변형은 본원에 참고문헌으로 통합됨). Asn297 잔기 (예로, N297Q, EU 인덱스 번호매김) 상의 특이적 돌연변이 또는 변형된 글리코실화를 포함 하는 인간 IgG1 불변 영역은 Fc 수용체와의 결합을 증진시키는 것으로 나타났다. 일 구현예에서, 이러한 돌연변이는 인간 IgG1 불변 영역 (또는 다른 IgG 이소형에서의 등가 위치)의 239, 332 및 330번으로부터 선택된 하나 이상의 잔기이다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 N297Q, S239D, I332E 및 A330L (EU 인덱스 번호매김)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다.

[0488] 다른 구현예에서, Fc 수용체에 대한 친화성의 증가는 예를 들어 펩티다아민화 또는 탈펩티다아민화 변이체로 생성시킴으로써 Fc 도메인의 자연적 글리코실화 프로파일을 변경시킴으로써 달성된다 (Natsume et al., 2009, Drug Des. Devel. Ther., 3: 7-16 or by Zhou Q., Biotechnol. Bioeng., 2008, Feb 15, 99 (3): 652-65에 기술된 바와 같고, 이에 기술된 변형은 본원에 참고문헌으로 통합됨). 비-펩티다아민화 항체는 펩티다아민 잔기가 없는 Fc의 복합체-유형의 N-글리칸의 삼중-만노실 코어 구조를 보유한다. Fc N-글리칸으로부터 코어 펩티다아민 잔기가 결여된 이들 당조작된 항체는 FcRIIIa 결합능의 증진으로 인하여 펩티다아민화 증가물보다 강한 ADCC를 나타낼 수 있다. 예를 들어, ADCC를 증가시키기 위해 힌지 부위의 잔기를 변경하여 FcRIII에 대한 결합을 증가시킬 수 있다 (예를 들어, Shields et al., 2001, J. Biol. Chem., Mar 2; 276 (9): 6591-604 참조; 이에 기술된 변형은 본원에 참고문헌으로 통합됨). 따라서, 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 야생형 인간 IgG 중쇄 불변 영역의 변이체인 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 야생형 인간 IgG 중쇄 불변 영역보다 높은 친화성으로 인간 Fc $\gamma$  수용체에 결합하는 Fc $\gamma$ RIIB 및 Fc $\gamma$ RIIA로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 Fc 수용체에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 야생형 인간 IgG 중쇄 불변 영역의 변이체인 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있고, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 야생형 인간 IgG 중쇄 불변 영역보다 높은 친화성으로 인간 FcRIIB에 결합하는 인간 FcRIIB에 결합한다. 일 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 변이체 인간 IgG1, 변이체 인간 IgG2 또는 변이체 인간 IgG4 중쇄 불변 영역이다. 일 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 G236D, P238D, S239D, S267E, L328F 및 L328E (EU 인덱스 번호매김 시스템)로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 S267E 및 L328F; P238D 및 L328E; P238D로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 돌연변이; 및 E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R; P238D, E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R; G236D 및 S267E; S239D 및 S267E; V262E, S267E 및 L328F; 및 V264E, S267E 및 L328F (EU 인덱스 번호매김 시스템)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환의 집합을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 인간 FcRIIIA, 인간 FcRIIA 또는 인간 FcRI에 대한 IgG 친화성을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, FcRIIB는 대식구, 단핵구, B-세포, 수지상 세포, 내피 세포 및 활성화된 T-세포로 이루어진 군으로부터 선택된 세포에서 발현된다. 일 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 하나 이상의 다음의 아미노산 돌연변이 G236A, S239D, F243L, T256A, K290A, R292P, S298A, Y300L, V305I, A330L, I332E, E333A, K334A,

A339T 및 P396L (EU 인덱스 번호매김 시스템)를 포함한다. 일 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 S239D; T256A; K290A; S298A; I332E; E333A; K334A; A339T; S239D 및 I332E; S239D, A330L 및 I332E; S298A, E333A 및 K334A; G236A, S239D 및 I332E; 및 F243L, R292P, Y300L, V305I 및 P396L (EU 인덱스 번호매김 시스템)로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 돌연변이의 집합을 포함한다. 일 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 S239D, A330L 또는 I332E 아미노산 돌연변이 (EU 인덱스 번호매김 시스템)를 포함한다. 일 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 S239D 및 I332E 아미노산 돌연변이 (EU 인덱스 번호매김 시스템)를 포함한다. 일 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 S239D 및 I332E 아미노산 돌연변이 (EU 인덱스 번호매김 시스템)를 포함하는 변이체 인간 IgG1 중쇄 불변 영역이다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 표코실화되지 않은 Fc 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 단편은 탈표코실화된다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 표코실화된다.

[0489] 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항체 및 단편은 FcRn에 대한 결합을 증진시키는 삼중 돌연변이 (M252Y/S254T/T256E)를 포함할 수 있다. 표 2에서 돌연변이 영향받은 FcRn 결합의 논의를 위해, Dall *et al.*, Immunol 2002; 169: 5171-5180 참조, 이에 기술된 돌연변이는 본원에 참고문헌으로 통합된다.

[0490] 유사하게, CDC의 증진은 고전적인 보체 활성화 연쇄반응의 첫 번째 구성요소인 C1q에 대한 친화성을 증가시키는 아미노산 변화에 의해 달성될 수 있다 (Idusogie *et al.*, J. Immunol., 2001, 166: 2571-2575 참조, 기술된 변형은 본원에 참고문헌으로 통합된다). 또 다른 접근법은 C1q에 대한 IgG3의 고친화성을 이용하는 인간 IgG1 및 인간 IgG3 분절로부터 생성된 키메라 Fc 도메인을 생성하는 것이다 (Natsume *et al.*, 2008, Cancer Res., 68: 3863-3872, 변형은 본원에 참고문헌으로 통합된다). 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항체 또는 항체 단편은 잔기 329, 331 및/또는 322번의 아미노산 변이를 포함하여 C1q 결합 및/또는 감소 또는 제거된 CDC 활성을 변경할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항체 또는 항체 단편은 잔기 231 및 239번에서의 변형을 갖는 Fc 영역을 포함할 수 있으며, 이에 의해 아미노산은 보체를 고정시키는 항체의 능력을 변경시키도록 대체된다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 E345K, E430G, R344D 및 D356R로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이, 상세하게 R344D 및 D356R을 포함하는 이중 돌연변이 (EU 인덱스 번호매김 시스템)를 포함하는 불변 영역을 갖는다.

[0491] 항체는 하나 이상 유형의 Fc 수용체에 결합하지만 세포 효과기 기능을 유도하지 않는, 예로 ADCC, CDC 또는 ADCP 활성을 매개하지 않는 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있다. 이러한 불변 영역은 ADCC, CDC 또는 ADCP 활성을 촉발시키는 특정 Fc 수용체(들)에 결합할 수 없다. 항체는 Fc $\gamma$  수용체와 결합하지 않는 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 따라서, 일 구현예에서, 불변 영역은 Leu235Glu 돌연변이 (EU 인덱스 번호매김 시스템)를 포함할 수 있다.

[0492] 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항체 및 단편은 혈청 반감기를 증가 또는 감소시키도록 변형된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다음의 돌연변이 T252L, T254S 또는 T256F는 항체의 생물학적 반감기를 증가시키도록 도입될 수 있다. 생물학적 반감기는 또한 IgG의 Fc 영역의 CH<sub>2</sub> 도메인의 두 개 루프로부터 가져온 에피토프와 결합하는 구제 수용체를 포함하도록 중쇄 불변 영역 CH<sub>1</sub> 도메인 또는 CL 영역을 변경함으로써 증가될 수 있고, 미국 특허 5,869,046 및 6,121,022에 개시된 바와 같으며, 이에 기술된 변형은 본원에 참고문헌으로 통합된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편의 Fc 힌지 영역은 항체 또는 단편의 생물학적 반감기를 감소시키도록 돌연변이된다. 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 Fc-힌지 단편의 CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 도메인 경계면 영역 내로 도입되어 항체 또는 단편은 미가공 Fc-힌지 도메인 SpA와 비교하여 스태필로코커스 단백질 A (SpA) 결합을 손상시켰다. 다른 혈청 반감기를 증가시키는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 따라서, 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 PEG화된다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 알부민-결합 도메인, 예로 알부민 결합 단일 도메인 항체 (dAb)에 융합된다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 PAS화된다 (예로, 큰 유체역학적 부피를 갖는 하전되지 않은 무작위 코일 구조를 형성하는 PAS (XL-Protein GmbH)로 구성된 폴리펩타이드 서열의 유전적 융합). 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 XTEN화®/rPEG화된다 (예로, 치료제 펩타이드에 부정확 반복 펩타이드 서열 (Amunix, Versartis)의 유전적 융합). 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 ELP화된다 (예로, ELP 반복 서열 (PhaseBio)의 유전적 융합). 이들 다양한 반감기를 연장하는 융합은 Strohl, BioDrugs (2015) 29: 215-239에서 보다 자세하게 기술되고, 예로 표 2 및 6에서의 융합은 본원에서 참고문헌으로 통합된다.

[0493] 항체는 안정성을 증가시키도록 변형된 불변 영역을 가질 수 있다. 따라서, 일 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 Ser228Pro 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항체 및 단편은 시스테인 잔기의 수를 변경시키도록 변형되었던 중쇄 힌지 영역을 포함한다. 이 변형은 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하거나 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키는 데 사용될 수 있다.

- [0494] 개념 31. 불변 영역이 마우스 불변 영역인, 개념 30에 따른 항체 또는 단편.
- [0495] 다른 구현예에서, 불변 영역은 임의의 비-인간 포유동물 기원, 예로 래트, 마우스, 햄스터, 기니아피그, 개, 고양이, 말, 닭, 라마, 낙타 등일 수 있다. 일 구현예에서, 불변 영역은 래트 불변 영역이다. 또 다른 구현예에서, 불변 영역은 라마 불변 영역이다. 마우스 불변 영역은 본원에 상기 기술된 임의의 이소형 또는 독립유전자일 수 있다.
- [0496] 개념 32. 불변 영역이 CDC 및/또는 ADCC 활성을 가진, 개념 30 또는 개념 31에 따른 항체 또는 단편.
- [0497] 개념 33. 임의의 선행 개념에 따른 항체로서,
- [0498] a) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0499] b) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0500] c) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0501] d) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0502] e) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 49의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0503] f) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 342의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0504] g) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0505] h) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0506] i) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0507] j) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 49의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0508] k) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 342의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0509] l) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0510] m) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0511] n) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0512] o) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 49의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0513] p) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 342의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;



- [0514] q) 상기 VH 도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 298의 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0515] r) 상기 VH 도메인은 서열번호 47의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 298의 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0516] s) 상기 VH 도메인은 서열번호 48의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 298의 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0517] t) 상기 VH 도메인은 서열번호 49의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 298의 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0518] u) 상기 VH 도메인은 서열번호 342의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 298의 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0519] v) 상기 VH 도메인은 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0520] w) 상기 VH 도메인은 서열번호 58과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 68과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0521] x) 상기 VH 도메인은 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0522] y) 상기 VH 도메인은 서열번호 78과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 88과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0523] z) 상기 VH 도메인은 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0524] aa) 상기 VH 도메인은 서열번호 98과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 108과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0525] bb) 상기 VH 도메인은 서열번호 118의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0526] cc) 상기 VH 도메인은 서열번호 118과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 128과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0527] dd) 상기 VH 도메인은 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0528] ee) 상기 VH 도메인은 서열번호 158과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 168과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0529] ff) 상기 VH 도메인은 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0530] gg) 상기 VH 도메인은 서열번호 178과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 188과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0531] hh) 상기 VH 도메인은 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 148의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0532] ii) 상기 VH 도메인은 서열번호 138과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 148과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0533] jj) 상기 VH 도메인은 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0534] kk) 상기 VH 도메인은 서열번호 244와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 254와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;



- [0535] 11) 상기 VH 도메인은 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0536] mm) 상기 VH 도메인은 서열번호 264와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 274와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0537] nn) 상기 VH 도메인은 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 294의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0538] oo) 상기 VH 도메인은 서열번호 284와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 294와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0539] pp) 상기 VH 도메인은 서열번호 349의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0540] qq) 상기 VH 도메인은 서열번호 349와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 359와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 단편.
- [0541] 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 70% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 75% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 95% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 96% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 97% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 98% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99.5% 동일하다
- [0542] 개념 34. 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하는 임의의 선행 개념에 따른 항체로서,
- [0543] a) 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0544] b) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 35와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0545] c) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0546] d) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0547] e) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0548] f) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0549] g) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0550] h) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0551] i) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0552] j) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0553] k) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0554] l) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열

번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;

- [illegible]

열은 서열번호 190과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;

- [0576] hh) 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 150의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0577] ii) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 140과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 150과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0578] jj) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0579] kk) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 246과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 256과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0580] ll) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0581] mm) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 266과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 276과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0582] nn) 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0583] oo) 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 286과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 296과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0584] pp) 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 361의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0585] qq) 상기 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 351과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 361과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 단편.
- [0586] 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 70% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 75% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 95% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 96% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 97% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 98% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99.5% 동일하다
- [0587] 개념 35. hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하고, 선택적으로 hPD-L1에 대한 결합을 위한 경쟁은 SPR을 사용하여 시행되는, 임의의 선행 개념의 항체 또는 이의 단편.
- [0588] SPR은 본원에 상기 기술된 바와 같이 수행되거나, 개념 16에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다.
- [0589] 개념 36. 항체 또는 단편이 T-세포의 PD-L1-매개성 억압을 억제할 수 있고, 선택적으로 T-세포의 억압은 직접적인 CD3/CD28 자극 또는 슈퍼항원 자극에 의한 보조자극을 제공하거나 T-세포 반응을 유도할 수 있는 세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공하는 검정법으로, IFN, IL-2 또는 CD25 중 하나 이상의 증가 또는 T-세포의 증식에 의해 측정되는 것인, 임의의 선행 개념에 따른 항체 또는 단편.
- [0590] 측정은 임의의 적합한 기술로 수행될 수 있다. 예를 들어, 측정은 ELISA, HTRF, BRDU 도입 (증식), 전기화학발광 (ECL) 또는 유세포 계측법 (예로, FACS)으로 수행할 수 있다. 이들 기법은 당업자에게 잘 알려져 있으며 본 명세서의 다른 곳에서 설명된다. 일 구현예에서, 검정법은 유세포 계측법이다. 일 구현예에서, 검정법은 ELISA이다. 일 구현예에서, 검정법은 HTRF이다.
- [0591] 일 구현예에서, T-세포의 억압은 IFN의 증가에 의해 측정된다. 일 구현예에서, T-세포의 억압은 IL-2의 증가에 의해 측정된다. 일 구현예에서, T-세포의 억압은 CD25의 증가에 의해 측정된다. 일 구현예에서, T-세포의 억압은 IFN 및 IL-2의 증가에 의해 측정된다. 일 구현예에서, T-세포의 억압은 IFN 및 CD-25의 증가에 의해 측정된다. 일 구현예에서, T-세포의 억압은 CD25 및 IL-2의 증가에 의해 측정된다. 일 구현예에서, T-세포의 억압은 IFN, IL-2 및 CD25의 증가에 의해 측정된다.

- [0592] 일 구현예에서, 보조자극은 직접적인 CD3/CD28 자극에 의해 제공된다.
- [0593] 일 구현예에서, 보조자극은 포도상 구균 장내독소 B (SEB)와 같은 슈퍼항원에 의해 제공된다.
- [0594] 일 구현예에서, 검정법은 T- 세포 반응을 유도할 수 있는 세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다. 이러한 세포는 항원-제시 세포 (APC), 예를 들어 단핵구, B 세포 또는 수지상 세포일 수 있다. 일 구현예에서, 검정법은 APC 세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다. 일 구현예에서, 검정법은 단핵구와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다. 일 구현예에서, 검정법은 B-세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다. 일 구현예에서, 검정법은 수지상 세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다.
- [0595] 개념 37. 임의의 선행 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 이의 단편을 포함하는 이중특이적 항체 또는 융합 단백질.
- [0596] 개념 37a. 임의의 선행 개념에서 정의된 바와 같이 항체 또는 이의 단편을 포함하는 이중 결합 항체 또는 융합 단백질.
- [0597] 이중 결합 항체는 상기에 설명된 의미를 갖는다.
- [0598] 개념 38. 이중특이적 형식이 DVD-Ig, mAb<sup>2</sup>, mAb-dAb, 독 앤 락, SEED체, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 미니체, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, 상세하게 mAb<sup>2</sup>, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍을 갖는 구멍내-용기 및 FIT-Ig, 예로 mAb<sup>2</sup> 및 FIT-Ig로부터 선택되는, 개념 37에 따른 이중특이적 항체.
- [0599] 일 구현예에서, 이중특이적 형식은 DVD-Ig, mAb<sup>2</sup>, FIT-Ig, mAb-dAb, 독 앤 락, Fab-팔 교환, SEED체, 트리오마브, LUZ-Y, Fcab,  $\hat{e}\ddot{e}$ -체, 오르토로그 Fab, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 삼중체, 미니항체, 미니체, 트리바이 미니체, scFv-CH<sub>3</sub> KIH, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCab, ImmTAC, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, kDT-IgG, DutaMab, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig 및 자이체로부터 선택된다.
- [0600] 일 구현예에서, 이중특이적 형식은 DVD-Ig, FIT-Ig, mAb-dAb, 독 앤 락, Fab-팔 교환, SEED체, 트리오마브, LUZ-Y, Fcab,  $\hat{e}\ddot{e}$ -체, 오르토로그 Fab, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 삼중체, 미니항체, 미니체, 트리바이 미니체, scFv-CH<sub>3</sub> KIH, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCab, ImmTAC, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, kDT-IgG, DutaMab, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig 및 자이체, 예를 들어 DVD-Ig, FIT-Ig, mAb-dAb, 독 앤 락, SEED체, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 미니체, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, 상세하게 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍을 갖는 구멍내-용기 및 FIT-Ig, 예로 FIT-Ig로부터 선택된다.
- [0601] 일 구현예에서, 이중특이적 형식은 DVD-Ig, mAb<sup>2</sup>, mAb-dAb, 독 앤 락, Fab-팔 교환, SEED체, 트리오마브, LUZ-Y, Fcab,  $\hat{e}\ddot{e}$ -체, 오르토로그 Fab, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 삼중체, 미니항체, 미니체, 트리바이 미니체, scFv-CH<sub>3</sub> KIH, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCab, ImmTAC, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는

구멍내-용기, kDT-IgG, DutaMab, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig 및 자이체, 예를 들어 DVD-Ig, mAb<sup>2</sup>, mAb-dAb, 독 앤 락, SEED체, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 미니체, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, 상세하게 mAb<sup>2</sup>, 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍을 갖는 구멍내-용기 및 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 예로 mAb<sup>2</sup>로부터 선택된다.

[0602] 일 구현예에서, 이중특이적 형식은 DVD-Ig, mAb-dAb, 독 앤 락, Fab-팔 교환, SEED체, 트리오마브, LUZ-Y, Fcab,  $\hat{e}\ddot{e}$ -체, 오르토로그 Fab, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 삼중체, 미니항체, 미니체, 트리바이 미니체, scFv-CH<sub>3</sub> KIH, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCab, ImmTAC, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, kDT-IgG, DutaMab, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig 및 자이체, 예를 들어 DVD-Ig, mAb-dAb, 독 앤 락, SEED체, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일렬 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 미니체, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, 상세하게 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍을 갖는 구멍내-용기 및 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기로부터 선택된다.

[0603] 개념 39. 이중특이적 항체가 특이적으로 hPD-L1 및 면역 체크포인트 억제제 (PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA와 같고, 예로 TIGIT, TIM-3 및 LAG-3), 면역조절제 (BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, CXCL11 및 CD155와 같고, 예로 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R), 면역활성제 (CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체), CD27, CD3, ICOS (예로, 작동적 항-ICOS 항체), 예를 들어 ICOS, CD137, GITR 및 OX40로부터 선택된 또 다른 표적 항원에 결합하는, 개념 37 또는 개념 38에 따른 이중특이적 항체.

[0604] 개념 39a. 본원에 하기 관점 1a에 기술된 임의의 항체의 하나 이상의 CDR (예로, CDRH3 및 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL을 갖는 hPD-L1 및 예를 들어 면역 체크포인트 억제제 (PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA, 예로 TIGIT, TIM-3 및 LAG-3와 같음), 면역조절제 (BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, CXCL11 및 CD155, 예로 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R와 같음), 면역활성제 (CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체), CD27, CD3, ICOS (예로, 작동적 항-ICOS 항체)와 같음)로부터 선택된 또 다른 표적 항원에 결합하는, 이중특이적 항체. ICOS, CD137, GITR 및 OX40로부터 선택된 또 다른 표적 항원에 결합하는, 개념 37 또는 개념 38에 따른 이중특이적 항체.

[0605] 개념 39b. 이중특이적 항체가 특이적으로 hPD-L1 및 면역 체크포인트 억제제 (PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA, 예로 TIGIT, TIM-3 및 LAG-3와 같음), 면역조절제 (BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10 및 CD155, 예로 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R와 같음), 면역활성제 (CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체), CD3, ICOS (예로, 작동적 항-ICOS 항체)와 같음)로부터 선택된 또 다른 표적 항원에 결합하는, 개념 37 또는 개념 38에 따른 이중특이적 항체. ICOS, CD137, GITR 및 OX40로부터 선택된 또 다른 표적 항원에 결합하는, 개념 37 또는 개념 38에 따른 이중특이적 항체.

[0606] 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA, 예로 TIGIT, CTLA-4, TIM-3 및 LAG-3와 같은 면역 체크포인트 억제제이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, CXCL11 및 CD155와 같은, 또는 BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10 및 CD155, 예로 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R와 같은 면역조절제이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체), CD27, CD3 및 ICOS (예로,



길항적 항-ICOS 항체), 또는 CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체), CD3 및 ICOS (예로, 작동적 항-ICOS 항체), 예를 들어 ICOS, CD137, GITR 및 OX40와 같은 면역 활성인자이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CTLA-4이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 TIGIT이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 TIM-3이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 LAG-3이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 GITR이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 VISTA이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CD137이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 SIRP $\alpha$ 이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CXCL10이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CD155이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CD40이다.

- [0607] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 PD-1인 또 다른 표적 항원과 결합하고, PD-1에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0608] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 CTLA-4인 또 다른 표적 항원과 결합하고, CTLA-4에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0609] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 TIGIT인 또 다른 표적 항원과 결합하고, TIGIT에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0610] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 TIM-3인 또 다른 표적 항원과 결합하고, TIM-3에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub> 또는 쌍을 이룬 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub>)에 의해 제공된다.
- [0611] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 LAG-3인 또 다른 표적 항원과 결합하고, LAG-3에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0612] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 VISTA인 또 다른 표적 항원과 결합하고, VISTA에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0613] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 BTLA인 또 다른 표적 항원과 결합하고, BTLA에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0614] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 hHVEM인 또 다른 표적 항원과 결합하고, hHVEM에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0615] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 CSF1R인 또 다른 표적 항원과 결합하고, CSF1R에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0616] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 CCR4인 또 다른 표적 항원과 결합하고, CCR4에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0617] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 CD39인 또 다른 표적 항원과 결합하고, CD39에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0618] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 CD40인 또 다른 표적 항원과 결합하고, CD40에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.
- [0619] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 CD73인 또 다른 표적 항원과 결합하고, CD73에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의

의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.

- [illegible]

관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.

[0635] 다른 구현예에서, 이종특이적 항체는 CD3인 또 다른 표적 항원과 결합하고, CD3에 대한 결합은 본원에 하기 관점 1a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL)에 의해 제공된다.

[0636] 다른 구현예에서, 이종특이적 항체는 ICOS인 또 다른 표적 항원과 결합하고, ICOS에 대한 결합은 본원에 하기 배열 5 및 배열 5a에 기술된 바와 같은 CDR 서열 (예를 들어, CDRH3 및/또는 CDRL3) 또는 가변 영역 서열을 포함하는 임의의 서열을 갖는 항원-결합 도메인 (예를 들어, VH, VL 또는 쌍을 이룬 VH 및 VL) 및 문장 1 내지 102 및 문장 1a 내지 21a에 기술된 임의의 항-ICOS 항체에 의해 제공된다.

[0637] 일 구현예에서, 이종특이적 항체는 hPD-L1과 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 GITR과 결합하는 Fab (선택적으로 GITR Fab는 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, 이종특이적 항체는 GITR과 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 GITR 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 hPD-L1과 결합하는 Fab (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-작동성 (예로, 임의의 개념 30 내지 32에 기술된 바와 같음)이다. 또 다른 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-무력화 (예로, IgG4 형식 또는 임의의 개념 30 내지 31에 기술된 바와 같음)이다.

[0638] 일 구현예에서, 이종특이적 항체는 hPD-L1과 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 ICOS와 결합하는 Fab (예로, 작동제 활성화와 함께 결합하고, 선택적으로 ICOS Fab가 본원에 하기 배열 5 또는 배열 5a 또는 문장 1 내지 102 또는 문장 1a 내지 21a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, ICOS Fab는 본원의 문장 1 내지 102 또는 문장 1a 내지 21a에 기술된 임의의 ICOS 항체의 서열을 가진다. 일 구현예에서, 이종특이적 항체는 ICOS와 결합하는 (예로, 작동제 활성화와 함께 결합하고, 선택적으로 ICOS 항체가 본원에 하기 배열 5 또는 배열 5a 또는 문장 1 내지 102 또는 문장 1a 내지 21a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) 및 hPD-L1과 결합하는 Fab (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-작동성 (예로, 임의의 개념 30 내지 32에 기술된 바와 같음)이다. 또 다른 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-무력화 (예로, IgG4 형식 또는 임의의 개념 30 내지 31에 기술된 바와 같음)이다.

[0639] 일 구현예에서, 이종특이적 항체는 hPD-L1과 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 TIM-3와 결합하는 Fab (선택적으로 TIM-3 Fab가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, 이종특이적 항체는 TIM-3와 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 TIM-3 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 hPD-L1과 결합하는 Fab (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-작동성 (예로, 임의의 개념 30 내지 32

에 기술된 바와 같음)이다. 또 다른 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-무력화 (예로, IgG4 형식 또는 임의의 개념 30 내지 31에 기술된 바와 같음)이다.

[0640] 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 hPD-L1과 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 CD137과 결합하는 Fab (선택적으로 CD137 Fab가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 CD137와 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 CD137 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 hPD-L1과 결합하는 Fab (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-작동성 (예로, 임의의 개념 30 내지 32에 기술된 바와 같음)이다. 또 다른 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-무력화 (예로, IgG4 형식 또는 임의의 개념 30 내지 31에 기술된 바와 같음)이다.

[0641] 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 hPD-L1과 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 CD3과 결합하는 Fab (선택적으로 CD3 Fab가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 CD3와 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 CD3 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 hPD-L1과 결합하는 Fab (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-작동성 (예로, 임의의 개념 30 내지 32에 기술된 바와 같음)이다. 또 다른 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-무력화 (예로, IgG4 형식 또는 임의의 개념 30 내지 31에 기술된 바와 같음)이다.

[0642] 상기 열거된 임의의 표적 (및 관점 1a에 보다 자세하게 기술되는 Fab 및/또는 완전 항체)는 FIT-Ig 구조에 적용될 수 있다.

[0643] 개념 40. 또 다른 표적 항원이 TIGIT 또는 LAG3인, 개념 39에 따른 이중특이적 항체.

[0644] 임의의 개념 37 내지 40에서, 항체 또는 이의 단편이 84G09의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 갖는 경우, 이중특이적 항체는 Fcab가 LAG3에 대한 결합 친화성을 갖는 mAb<sup>2</sup> 형식을 포함하지 않는 것으로서 해석되어야 한다.

[0645] 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 hPD-L1과 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 TIGIT와 결합하는 Fab (선택적으로 TIGIT Fab가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 TIGIT와 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 TIGIT 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 hPD-L1과 결합하는 Fab (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-작동성 (예로, 임의의 개념 30 내지 32에 기술된 바와 같음)이다. 또 다른 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-무력화 (예로, IgG4 형식 또는 임의의 개념 30 내지 31에 기술된 바와 같음)이다.

[0646] 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 hPD-L1과 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와



같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 LAG3과 결합하는 Fab (선택적으로 LAG3 Fab가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체는 LAG3와 결합하는 완전 항체 (예로,  $V_L$  및  $C_L$ 을 포함하는 경쇄 및  $V_H$ ,  $CH_1$ ,  $CH_2$  및  $CH_3$ 를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체) (선택적으로 LAG3 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐) 및 hPD-L1과 결합하는 Fab (선택적으로 항체는 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조를 가지거나, 항체가 본원에 하기 관점 1a에 정의된 바와 같은 - CDR 및 가변 영역을 포함하는 - 서열을 가짐)를 포함하는 FIT-Ig 형식을 가진다. 일 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-작동성 (예로, 임의의 개념 30 내지 32에 기술된 바와 같음)이다. 또 다른 구현예에서, FIT-Ig는 효과기-무력화 (예로, IgG4 형식 또는 임의의 개념 30 내지 31에 기술된 바와 같음)이다.

[0647] 개념 41. 예로, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양, 확산성 대형 B-세포 림프종으로부터 선택되는, hPD-L1 매개성 병태 또는 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 임의의 선행 개념에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편. (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (자궁경부암 및 비인두암과 같음) 및 연조직 육종).

[0648] 개념 42. 예로, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는, 인간의 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위해 인간에게 투여하는 약제의 제조에서 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 용도.

[0649] 개념 43. 인간에서 예로, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는, hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 인간에서 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편을 투여하고, 이로써 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태가 치료되거나 예방되는 단계를 포함하는, 방법.

[0650] 임의의 개념 41 내지 43에서, hPD-L1 매개성 질환은 본원에 기술된 임의의 질환일 수 있다. 일 구현예에서, 임의의 개념 41 내지 43에서, hPD-L1 매개성 질환은 자궁경부암 및 비인두암과 같은 바이러스 유도성 암, 예를 들어 HPV 감염에 의해 유발된 자궁경부암이다. 일 구현예에서, 임의의 개념 41 내지 43에서, hPD-L1 매개성 질환은 만성 바이러스 감염이다. 일 구현예에서, 임의의 개념 41 내지 43에서, hPD-L1 매개성 질환은 신생물 질환이다. 일 구현예에서, 임의의 개념 41 내지 43에서, hPD-L1 매개성 질환은 비-신생물 질환이다. 일 구현예에서, 임의의 개념 41 내지 43에서, hPD-L1 매개성 질환은 악성 종양이다. 일 구현예에서, 임의의 개념 41 내지 43에서, hPD-L1 매개성 질환은 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종, 중피종과 같은 PD-L1 요법에 반응하는 것으로 알려진 암이다. 일 구현예에서, 임의의 개념 41 내지 43에서, hPD-L1 매개성 질환은 연조직 육종인 암이다.

[0651] 개념 44. hPD-L1 매개성 질환 또는 병태가 암인, 개념 41에 따른 항체 또는 단편, 개념 42에 따른 용도 또는 개념 43에 따른 방법.

[0652] 개념 44a. hPD-L1 매개성 질환 또는 병태가 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태이고, 선택적으로 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 일차 진행성 다발성 경화증, 이차 진행성 다발성 경화증, 부신기저 변성증, 레트 증후군, 노화-관련 황반변성 및 색소성 망막증로부터 선택되는 망막변성 장애, 전방 허혈성 시각 신경병증, 녹내장, 포도막염, 우울증, 외상-관련 스트레스 또는



외상후 스트레스 장애, 전두일시 치매, 루이체 치매, 경증 인지 손상, 후방 피질 위축, 일차 진행성 실어증 및 진행성 핵종격 마비 또는 노화-관련 치매, 상세하게는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병 및 헌팅턴병, 예로 알츠하이머병으로부터 선택되는, 개념 41에 따른 항체 또는 단편, 개념 42에 따른 용도 또는 개념 43에 따른 방법.

- [0653] 개념 44a에서, 항체 또는 단편의 치료적 유효량은 특이적으로 PD-L1 예로 hPD-L1와 결합하는 항원-결합 부위를 포함할 수 있다.
- [0654] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 특이적으로 PD-L1, 예로 hPD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, PD-L1 항원-결합 부위는, 아테조리주마브 (Roche), 아벨루마브 (Merck), BMS-936559/MDX-1105 (BMS), 듀르발루마브/Medi4736 (Medimmune), KN-035, CA-170, FAZ-053, M7824, ABBV-368, LY-3300054, GNS-1480, YW243.55.S70, REGN3504 및 본원에 항체 및 서열이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/034916, WO2017/020291, WO2017/020858, WO2017/020801, WO2016/111645, WO2016/197367, WO2016/061142, WO2016/149201, WO2016/000619, WO2016/160792, WO2016/022630, WO2016/007235, WO2015/179654, WO2015/173267, WO2015/181342, WO2015/109124, WO2015/112805, WO2015/061668, WO2014/159562, WO2014/165082, WO2014/100079, WO2014/055897, WO2013/181634, WO2013/173223, WO2013/079174, WO2012/145493, WO2011/066389, WO2010/077634, WO2010/036959, WO2010/089411 또는 WO2007/005874에 개시된 임의의 항-PD-L1 항체로부터 선택된 항-PD-L1 항체 중 어느 하나로부터의 CDRH1, CDRH2, CDR3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.
- [0655] 개념 44a의 또 다른 구현예에서, PD-L1 항원 결합 부위는 본원에 개시된 항-PD-L1 항체, 상세하게는 개념 16a 내지 16l에 개시된 항-PD-L1 항체 클론, 보다 상세하게는 항-PD-L1 항체 클론 84G09로부터 선택된 항-PD-L1 항체 중 어느 하나로부터의 CDRH1, CDRH2, CDR3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.
- [0656] 개념 44a의 또 다른 구현예에서, PD-L1 항원 결합 부위는 항-PD-L1 항체 클론 84G09로부터의 CDRH1, CDRH2, CDR3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함하고, hPD-L1 매개성 질환 또는 병태는 알츠하이머병이다.
- [0657] 개념 45. 암이 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종으로부터 선택되거나, 바이러스 유도성 암 (자궁경부암 및 비인두암과 같음) 및 연조직 육종으로부터 선택되는, 개념 44에 따른 항체 또는 단편, 용도 또는 방법.
- [0658] 개념 46. 인간에게 추가의 요법, 예를 들어 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 개념 41 내지 45 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편, 용도 또는 방법으로서, 선택적으로 추가의 치료제는
- [0659] a. 다른 면역 체크포인트 억제제 (예로, 항-TIM-3 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIGIT 항체 및 항-LAG-3 항체);
- [0660] b. 면역자극제 (예로, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 항-CD137 항체, 항-ICOS 항체 및 항-CD40 항체);
- [0661] c. 케모카인 수용체 길항제 (예로, CXCR4, CCR4 및 CXCR2);
- [0662] d. 표적화 키나제 저해제 (예로, CSF-1R 또는 VEGFR 저해제);
- [0663] e. 혈관형성 저해제 (예로, 항-VEGF-A 또는 델타-유사 리간드-4);
- [0664] f. 면역 자극성 펩타이드 또는 케모카인 (예로, CXCL9 또는 CXCL10);
- [0665] g. 사이토카인 (예로, IL-15 및 IL-21);
- [0666] h. CD3 (예로, CD3/CD19 BiTE)에 대한 적어도 하나의 특이성을 갖는 이중특이적 T-세포 인게이지 (biTEs);
- [0667] i. 다른 이중특이적 분자 (예를 들어, EGFR, Her-2, 뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), GD2, EpCAM 또는 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-A3)와 같은 종양 관련 항원, 예를 들어 표피 성장인자 수용체를 표적하는 IL-15-포함 분자);
- [0668] j. 종양원 용해성 바이러스 (예로, HSV 바이러스 (선택적으로 GMCSF 분비), 뉴캐슬병 바이러스 및 백시니아 바이러스);

- [0669] k. 종양 관련 항원 (뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-3))으로 백신 접종;
- [0670] l. 세포-기반의 요법 (예를 들어, 항-CD19, 항-EpCam 또는 항-메조텔린을 발현하는 키메라 항원 수용체-T-세포 (CAR-T));
- [0671] m. NKG2D 또는 CD16a와 같은 활성화 MK 수용체에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 NK 세포 인게이지; 및
- [0672] n. 종양 특이적 T-세포 또는 LAK 세포의 입양 전달로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0673] 선택적으로 상기 추가의 요법은 화학요법, 방사선요법 및 종양의 수술적 제거인, 항체 또는 단편, 용도 또는 방법.
- [0674] 방사선요법은 침범된 조직에 직접 전달되거나 전신에 전달되는 단일 용량 또는 분획 용량에 의할 수 있다.
- [0675] 화학치료제는 본원에 상기 기술된 바와 같은 임의의 것, 상세하게는 면역원성 세포 사멸을 유도하는 제제, 예를 들어 옥살리플라틴과 같은 백금 요법일 수 있다. 일 구현예에서, 화학요법은 치료되는 암을 위한 표준 간호 세포독성 화학요법이다.
- [0676] 이 관점에서, 이중특이적 분자는 개념 37 내지 40에서 기술된 이들 형식 및 분자를 포함하는 "이중특이적 항체" 및 항체 융합 단백질을 포함한다.
- [0677] 항체는 배열 5, 5a에 기술되거나 관점 1a에 상술된 임의의 서열 또는 항체일 수 있다.
- [0678] 이 개념의 추가의 치료제는 임의의 방법에 의해 전달될 수 있으며, 이 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 추가의 치료제는 경구로, 전신적으로 또는 국소적으로 (종양 환경으로) 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 경구로 전달된다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 전신적으로 (예로, 정맥내로) 전달된다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 종양 환경으로 국소적으로 전달된다.
- [0679] 조성물 및 투여 경로는 본원에 하기 보다 자세하게 설명된다.
- [0680] 개념 47. 추가의 치료제가 항-hPD-L1 항체 또는 단편과 순차적으로 또는 동시에 투여되는, 개념 46에 따른 항체 또는 단편, 용도 또는 방법.
- [0681] 개념 48. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 항체 또는 단편 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하고, 선택적으로
- [0682] a) 다른 면역 체크포인트 억제제 (예로, 항-TIM-3 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIGIT 항체 및 항-LAG-3 항체);
- [0683] b) 면역 자극제 (예로, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 항-CD137 항체, 항-ICOS 항체 및 항-CD40 항체);
- [0684] c) 케모카인 수용체 길항제 (예로, CXCR4, CCR4 및 CXCR2);
- [0685] d) 표적화 키나제 저해제 (예로, CSF-1R 또는 VEGFR 저해제);
- [0686] e) 혈관형성 저해제 (예로, 항-VEGF-A 또는 텔타-유사 리간드-4);
- [0687] f) 면역 자극 펩타이드 또는 케모카인 (예로, CXCL9 또는 CXCL10);
- [0688] g) 사이토카인 (예로, IL-15 및 IL-21);
- [0689] h) CD3에 대한 적어도 하나의 특이성을 갖는 이중특이적 T-세포 인게이지 (biTEs) (예로, CD3/CD19 BiTE);
- [0690] i) 다른 이중특이적 분자 (예를 들어, EGFR, Her-2, 뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), GD2, EpCAM 또는 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-A3)와 같은 종양 관련 항원, 예를 들어 표피 성장인자 수용체를 표적하는 IL-15-포함 분자);
- [0691] j) 종양원 용해성 바이러스 (예로, HSV 바이러스 (선택적으로 GMCSF 분비), 뉴캐슬병 바이러스 및 백시니아 바이러스);
- [0692] k) 종양 관련 항원 (뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-3))으로 백신 접종;
- [0693] l) 세포-기반의 요법 (예를 들어, 항-CD19, 항-EpCam 또는 항-메조텔린을 발현하는 키메라 항원 수용체-T-세포 (CAR-T));

- [0694] m) NKG2D 또는 CD16a와 같은 활성화 MK 수용체에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 NK 세포 인게이저; 및
- [0695] n) 종양 특이적 T-세포 또는 LAK 세포의 입양 전달로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 추가의 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0696] 약제학적 제형은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 정맥내로 투여된다. 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 피하로 투여된다.
- [0697] 일 예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항체 또는 단편은 의료 용기, 예로 바이알, 주사기, IV 용기 또는 주사 장치 (예로 안구내 또는 유리체내 주사 장치)에 담겨있다. 일 예에서, 항체 또는 단편은 시험관내, 예를 들어 멸균 용기에 있다.
- [0698] 일 구현예에서, 조성물은 인간에게 정맥내 투여에 적합한 약제학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성 수용성 완충액의 용액이다. 필요한 경우, 상기 조성물은 또한 주사 부위에서 통증을 완화시키기 위해 용해제 및 리그노캄과 같은 국소 마취제를 포함할 수 있다. 그러나, 이러한 조성물은 정맥내가 아닌 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0699] 일반적으로, 조성물의 성분은 단위 투여 형태로, 예를 들어, 활성 제제의 양을 나타내는 앰플 또는 사케트와 같은 밀폐된 용기에서 건조 동결건조된 분말 또는 무수 농축물로서 함께 개별적으로 또는 혼합되어 공급된다. 상기 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 무균 의약 등급의 물 또는 식염수를 포함하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 조성물을 주사로 투여하는 경우, 투여하기 전에 성분을 혼합할 수 있도록 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플을 제공할 수 있다.
- [0700] 이 관점에서, 이중특이적 분자는 개념 37 내지 40에서 기술된 이들 형식 및 분자를 포함하는 "이중특이적 항체" 및 항체 융합 단백질을 포함한다.
- [0701] 이 개념의 추가의 치료제는 임의의 방법에 의해 전달될 수 있으며, 이 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 추가의 치료제는 경구로, 전신적으로 또는 국소적으로 (종양 환경으로) 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 경구로 전달된다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 전신적으로 (예로, 정맥내로) 전달된다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 종양 환경으로 국소적으로 전달된다.
- [0702] 항체는 임의의 서열을 가질 수 있거나 배열 5, 5a에 기술되거나 관점 1a에 상술된 임의의 항체일 수 있다.
- [0703] 개념 49. 약제학적 조성물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 키트로서, 상기 조성물은 hPD-L1 매개성 병태 또는 질환을 치료하고/거나 예방하기 위한 것이고, 상기 병태 또는 질환은 예로 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양, 확산성 대형 B-세포 림프종으로부터 선택되는, 개념 48에 따른 약제학적 조성물 또는 개념 48에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물을 포함하는 키트.
- [0704] 개념 50. 인간에서 상기 질환 또는 병태를 치료하고/거나 예방하는 데 사용하기 위한 표지 또는 사용설명서와 조합한 약제학적 조성물 또는 이를 포함하는 키트로서, 선택적으로 상기 표지 또는 사용설명서는 마케팅 인증 번호 (예로, FDA 또는 EMA 인증 번호)를 포함하고, 선택적으로 상기 키트는 상기 항체 또는 단편을 포함하는 IV 또는 주사 장치를 포함하는, 개념 48 또는 개념 49에 따른 약제학적 조성물 또는 개념 49에 따른 키트.
- [0705] 개념 51. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 PD-1/PD-L1 상호작용을 조절하는 방법.
- [0706] 또 다른 구현예에서, 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 CD80/PD-L1 상호작용을 조절하는 방법이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 CD80/PD-L1 상호작용을 조절하지만, PD-1/PD-L1 상호작용을 조절하지는 않는다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 CD80/PD-L1 상호작용을 차단하지만, PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하지는 않는다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 단편은 CD80/PD-L1 상호작용을 억제하지만, PD-1/PD-L1 상호작용을 억제하지는 않는다.
- [0707] 개념 52. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 PD-L1 활성을 억제하는 방법.
- [0708] 일 구현예에서, 항체 또는 단편은 PD-1에 대한 PD-1 결합을 차단하거나 억제한다. 일 구현예에서, 항체 또는 단

편은 PD-1에 대한 CD80 결합을 차단하거나 억제한다.

- [0709] 개념 53. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 동물 (예로, 인간)에서 증식성 질환을 치료하는 방법.
- [0710] 증식성 질환은 본 명세서의 다른 곳에서 기술된 것일 수 있다.
- [0711] 개념 54. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편과 시료를 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 시료에서 PD-L1 발현을 검출하는 방법.
- [0712] 개념 55. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편과 생물학적 시료를 접촉시켜 시료에 존재하는 PD-L1과 복합체를 형성하는 단계 및 생물학적 시료에서 복합체의 존재, 부재 또는 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0713] 개념 56. PD-L1 발현의 존재, 부재 및/또는 수준이 치료 전에 검출되고, 표면 발현된 PD-L1의 높은 수준이 성공적인 치료를 지시하는, 개념 55에 따른 방법.
- [0714] 개념 57. PD-L1 발현의 존재, 부재 및 / 또는 수준이 치료 중에 조기 반응 바이오마커로서 검출되는, 개념 55에 따른 방법.
- [0715] 개념 58. PD-L1 발현의 존재, 부재 및/또는 수준이 치료 중에 또는 치료 후에 검출되어, 치료가 성공적이었는지 여부, 치료가 계속되어야 하는지 여부 및/또는 치료가 변형되어야 하는지 여부 중 하나 이상을 결정하도록 돕는, 개념 55 또는 개념 57에 따른 방법.
- [0716] 개념 59. 요법이 선택적으로 개념 1 내지 40 중의 어느 하나에 정의된 바와 같이 항-PD-L1 항체로의 치료를 포함하는, 개념 55 내지 58 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0717] 개념 60. 환자에서 치료 전에 및 치료 중에 또는 치료 후에 표면 발현된 PD-L1의 발현을 검출하는 단계를 포함하고, 개념 1 내지 40 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체 또는 단편을 표면 발현된 PD-L1의 발현을 검출하는 데 사용하는, 치료 효능을 모니터링하는 방법.
- [0718] 개념 61. 표면 발현된 PD-L1 발현이 생체내에서 검출되는, 개념 60에 따른 방법.
- [0719] 개념 62. 표면 발현된 PD-L1 발현이 생체의 조직 시료에서 검출되는, 개념 60에 따른 방법.
- [0720] 개념 63. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체 또는 단편을 사용하여 PD-L1을 포함하는 미가공 단백질 복합체를 면역침전시키는 단계를 포함하는, PD-L1에 대한 결합 파트너를 확인하는 방법.
- [0721] 개념 64. 변경된 PD-L1 발현과 관련된 인간 대상에서 질환을 진단하는 방법으로서, 인간 대상으로부터의 생물학적 시료를 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같이 항체와 접촉시켜 시료에 존재하는 항체 및 PD-L1 간의 복합체를 형성하는 단계; 및 복합체의 양을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0722] 개념 65. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 CDRH3을 인코딩하는 핵산.
- [0723] 개념 65a. 또한, 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 CDRH2를 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0724] 개념 65b. 또한, 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 CDRH1을 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0725] 개념 65c. 또한, 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 CDRL1을 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0726] 개념 65d. 또한, 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 CDRL2를 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0727] 개념 65e. 또한, 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의 CDRL3을 인코딩하는 핵산이 제공된다.
- [0728] 일 구현예에서, 핵산은 분리되고 정제된 핵산이다.
- [0729] 개념 66. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체 또는 단편의  $V_H$  도메인 및/또는  $V_L$  도메인을

인코딩하는 핵산.

- [0730] 본 발명의  $V_H$  및  $V_L$  도메인 핵산 서열은 서열 목록에 제공된다. 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 70% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 75% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 95% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 96% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 97% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 98% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99.5% 동일하다
- [0731] 개념 67. 서열번호 36 및/또는 서열번호 46의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0732] 개념 67a. 서열번호 16 및/또는 서열번호 26의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0733] 개념 67b. 서열번호 61 및/또는 서열번호 71의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0734] 개념 67c. 서열번호 81 및/또는 서열번호 91의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0735] 개념 67d. 서열번호 101 및/또는 서열번호 111의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0736] 개념 67e. 서열번호 121 및/또는 서열번호 131의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0737] 개념 67f. 서열번호 161 및/또는 서열번호 171의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0738] 개념 67g. 서열번호 181 및/또는 서열번호 191의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0739] 개념 67h. 서열번호 141 및/또는 서열번호 151의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0740] 개념 67i. 서열번호 247 및/또는 서열번호 257의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0741] 개념 67j. 서열번호 267 및/또는 서열번호 277의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0742] 개념 67k. 서열번호 287 및/또는 서열번호 297의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0743] 개념 67l. 서열번호 352 및/또는 서열번호 362의 서열과 적어도 80% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 개념 66에 따른 핵산.
- [0744] 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 70% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 75% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 95% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 96% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 97% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 98% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99% 동일하다 일 구현예에서, 핵산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99.5% 동일하다
- [0745] 개념 68. 개념 1 내지 40 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 핵산.
- [0746] 개념 69. 선택적으로 CHO 또는 HEK293 박터인, 개념 65 내지 68 중 어느 하나의 핵산을 포함하는 박터.
- [0747] 개념 70. 개념 65 내지 68 중 어느 하나의 핵산 또는 개념 69의 박터를 포함하는 숙주.



[0748] **3. 면역사이토카인**

[0749] 본 발명자들은 면역 체크포인트 억제제에 결합하는 항체를 포함하는, 중쇄 또는 경쇄의 N-말단 또는 C- 말단 (예를 들어, 중쇄 또는 경쇄, 특히 경쇄의 C-말단)에 융합된 PD-L1와 같은 면역사이토카인을 기술하여 왔다. 면역사이토카인은 IL-2 또는 이의 변이체 (N-말단에서 1 내지 10개의 아미노산 결실을 갖는 변이체 포함)일 수 있는 사이토카인 분자를 포함한다. 본원에 상기 기술된 바와 같은 항체는 본원에 기술된 임의의 면역사이토카인에 사용될 수 있다.

[0750] 이론에 얽매이지 않더라도, 본 발명의 면역사이토카인은 하나 이상의 다음의 유리한 성질을 제공할 수 있다:

- [0751] · 상승작용 효과 (사이토카인과 조합된 항체 Fab 부분의 치료적 활성 덕분에)
- [0752] · 개선된 종양 표적화
- [0753] · CDC, ADCC 및/또는 ADCP와 같은 효과기 기능을 보유하는 능력
- [0754] · 감소된 표적 효과 감소
- [0755] · 감소된 독성 (예로, 유리 사이토카인 또는 면역사이토카인의 중쇄에 융합될 때 사이토카인과의 비교)
- [0756] · 감소된 면역원성
- [0757] · 상세하게 중쇄 융합 등가물과 비교하여 경쇄 사이토카인 융합의 개선된 반감기로 인한 투약의 저용량/빈도
- [0758] · PD-L1의 리간드 중 하나만 차단하는 특이성 (예로, CD80/PD-L1 상호작용은 차단하지만 PD-1/PD-L1 상호작용은 차단하지 않음)
- [0759] · 용해성
- [0760] · 안정성
- [0761] · 제형의 용이성
- [0762] · 투약 빈도 및/또는 투여 경로
- [0763] · 제조가능성 (예로, 발현, 정제의 용이성, 이소형)

[0764] 1D05 ICK는 서열번호 299의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 300의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 경쇄는 전장의 야생형 인간 IL-2 사이토카인과 중쇄에서 융합된 본원에 상기 기술된 항체 1D05의 CDR 및 VL 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 이것은 링커 펩타이드를 포함하지 않는다. 중쇄는 무력화 IgG 불변 영역 (서열번호 205)에 융합된 본원에 상기 기술된 항체 1D05의 CDR 및 VH 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함한다.

[0765] 1D05 D5-9 ICK는 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 33의 V<sub>H</sub> 영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함) 중쇄를 포함한다. 경쇄는 서열번호 43의 V<sub>L</sub> 아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D5-9에 직접적으로 융합되고 (서열번호 303), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).

[0766] 1D05 D1-9 ICK는 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 33의 V<sub>H</sub> 영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함) 중쇄를 포함한다. 경쇄는 서열번호 43의 V<sub>L</sub> 아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D1-9에 직접적으로 융합되고 (서열번호 304), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).

[0767] 1D05 D5-7 ICK는 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 33의 V<sub>H</sub> 영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함) 중쇄를 포함한다. 경쇄는 서열번호 43의 V<sub>L</sub> 아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D5-7에 직접적으로 융합되고 (서열번호 305), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).

- [illegible]



- [0785] 1D05 D4-8 ICK는 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 33의  $V_H$  영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함) 중쇄를 포함한다. 경쇄는 서열번호 43의  $V_L$  아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D4-8에 직접적으로 융합되고 (서열번호 323), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).
- [0786] 임의의 상기 ICK 구조물에서, IL-2 결합 부분은 변이체 IL-2, 상세하게는 R38A 돌연변이를 가진 IL-2 (서열번호 517로서 기술된 변이체 IL-2의 아미노산 21 내지 133번에 기술됨) 또는 R38Q 돌연변이 (서열번호 518로서 기술된 변이체 IL-2의 아미노산 21 내지 133번에 기술됨)일 수 있다.
- [0787] 임의의 ICK 구조물에서, 1D05 항체  $V_H$  영역은 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 1 (서열번호 47), 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 2 (서열번호 48), 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 3 (서열번호 49) 또는 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 4 (서열번호 342)의  $V_H$  영역으로 교체될 수 있다. 1D05의 바람직한 돌연변이된 중쇄  $V_H$  영역은 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이 4 (서열번호 342)이다.
- [0788] 따라서, 소정의 ICK 구조물은 다음을 포함한다:
- [0789] 돌연변이된 1D05 - 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 342의  $V_H$  영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 4의 CDR 포함) 중쇄를 포함하는, 중쇄 돌연변이체 4 D5-9 ICK. 경쇄는 서열번호 43의  $V_L$  아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D5-9에 직접적으로 융합되고 (서열번호 303), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).
- [0790] 돌연변이된 1D05 - 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 342의  $V_H$  영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 4의 CDR 포함) 중쇄를 포함하는, 중쇄 돌연변이체 4 D1-9 ICK. 경쇄는 서열번호 43의  $V_L$  아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D1-9에 직접적으로 융합되고 (서열번호 304), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).
- [0791] 돌연변이된 1D05 - 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 342의  $V_H$  영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 4의 CDR 포함) 중쇄를 포함하는, 중쇄 돌연변이체 4 D1-8 ICK. 경쇄는 서열번호 43의  $V_L$  아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D1-8에 직접적으로 융합되고 (서열번호 313), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).
- [0792] 돌연변이된 1D05 - 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 342의  $V_H$  영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 4의 CDR 포함) 중쇄를 포함하는, 중쇄 돌연변이체 4 D9-7 ICK. 경쇄는 서열번호 43의  $V_L$  아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D9-7에 직접적으로 융합되고 (서열번호 316), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).
- [0793] 돌연변이된 1D05 - 서열번호 205의 아미노산 서열을 갖는 무력화 IgG1 불변 영역에 융합된 서열번호 342의  $V_H$  영역 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 상기 기술된 바와 같이 돌연변이된 1D05 - 중쇄 돌연변이체 4의 CDR 포함) 중쇄를 포함하는, 중쇄 돌연변이체 4 D9-2 ICK. 경쇄는 서열번호 43의  $V_L$  아미노산 서열을 포함하고 (본원에 상기 기술된 바와 같이 1D05의 CDR 포함), 이는 C-말단에서 IL-2 D9-2에 직접적으로 융합되고 (서열번호 320), hIL-2의 아미노산 21 내지 133번에 직접적으로 융합된다 (서열번호 324).
- [0794] 임의의 상기 ICK 구조물에서, 1D05 항체  $V_L$  영역은 돌연변이된 1D05 - 경쇄 돌연변이체 1 (서열번호 50), 돌연변이된 1D05 - 경쇄 돌연변이체 2 (서열번호 51) 또는 돌연변이된 1D05 - 경쇄 돌연변이체 3 (서열번호 298)의  $V_L$  영역으로 교체될 수 있다.
- [0795] 임의의 상기 ICK 구조물에서, 1D05 항체의  $V_H$  및  $V_L$  영역 둘 다는 본원에 기술된 임의의 다른 항체, 예로



84G09, 411B08, 411C04, 411D07, 385F01, 413D08, 386H03, 389A03, 413G05, 413F09 및 414B06의 VH 및 VL 영역 둘 다를 교체될 수 있다.

- [0796] 임의의 상기 ICK 구조물에서, 서열번호 205의 중쇄 불변 영역은 서열번호들 193, 195, 197, 199, 203, 205, 340, 524, 526, 528, 530, 532 또는 534의 임의의 중쇄 불변 영역으로 교체될 수 있다.
- [0797] 면역사이토카인은 다음 문장 또는 관점에서 설명될 수 있다. 달리 자명하지 않는 한, 본원에 상기 기술된 임의의 개념의 특징은 필요한 변경을 가하여 본원에 하기 임의의 관점에 적용한다.
- [0798] 관점 1. 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 상기 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0799] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및
- [0800] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,
- [0801] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0802] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;
- [0803] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );
- [0804] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0805] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0806]  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 서열번호 1로 정의된 바와 같이 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 항체 1D05와 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항원-결합 부위를 포함하고,
- [0807] 면역사이토카인은 모티브  $X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$ 를 포함하는 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하고, 식 중  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 임의의 아미노산이고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우 임의의 아미노산일 수 있는, 면역사이토카인이 제공된다.
- [0808] 본원에 기술된 관점에서, CDR 서열은 카밧 방법, IMGT 방법 또는 초티아 방법을 사용하는 것과 같이 당업자에게 공지된 임의의 방법에 따라 결정될 수 있으며, 이들 각각은 본원에서 보다 자세하게 기술된다. 일 구현예에서, CDR 영역은 인간 CDR 영역이다.
- [0809] CDR 영역에 추가하여, VH 및/또는 VL 도메인은 FW1, FW2 및 FW3과 같은 구조를 영역을 추가로 포함할 수 있다. VH 및/또는 VL 도메인은 본원에 기술된 임의의 기원일 수 있으며, 예를 들어, 완전 인간, 인간화, 마우스 또는 낙타일 수 있다. 일 구현예에서, VH 및/또는 VL 도메인은 인간 VH 및/또는 VL 도메인이다. CDR은 비-인간 기원 (예로, 마우스 기원)일 수 있으며 인간 구조를 영역에 접목될 수 있다. 또 다른 구현예에서, CDR은 합성이다.
- [0810] 또 다른 구현예에서,  $V_H$  영역은 항체 가변 도메인 (예로, VL 또는 VH, 항체 단일 가변 도메인 (도메인 항체 또는 dAb), 낙타류  $V_H$  항체 단일 가변 도메인, 상어 면역글로불린 단일 가변 도메인 (NARV), 나노체™, 또는 낙타화 VH 단일 가변 도메인); T-세포 수용체 결합 도메인; 면역글로불린 슈퍼패밀리 도메인; 아그나탄 가변 림프구 수용체; 피브로넥틴 도메인 (예로, Adnectin™); 불변 도메인이 기능적 CH1 도메인이 아닌 항체 불변 도메인 (예로,  $CH_3$  도메인, 예로 Fcab™의  $CH_2$  및/또는  $CH_3$ ); scFv; (scFv)<sub>2</sub>; sc-다이아체; scFab; 센티린 및 CTLA-4 (Evibody™)로부터 선택된 스캐폴드로부터 유래한 에피토프 결합 도메인; 리포칼린 도메인; 단백질 A의 Z-도메인과 같은 단백질 A (예로, Affibody™ 또는 SpA); A-도메인 (예로, Avimer™ 또는 Maxibody™); 열충격 단백질 (예로, GroE 및 GroES로부터 유래한 에피토프 결합 도메인); 트랜스페린 도메인 (트랜스체); 안키린 반복 단백질 (예로, DARPin™); 펩타이드 앵커; C-유형 렉틴 도메인 (예로, 테트라넥™); 인간  $\gamma$ -크리스탈린 또는 인간 유비퀴틴 (아필린); PDZ 도메인; 전갈 독소; 및 인간 프로테아제 저해제의 쿠니츠 유형 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0811] 불변 영역은  $CH_1$ ,  $CH_2$ ,  $CH_3$  및  $CH_4$ 로부터 선택되는 적어도 두 개의 중쇄 불변 영역 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 불변 영역은  $CH_1$  도메인 및  $CH_2$  도메인을 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 불변 영역은



CH<sub>1</sub> 도메인, 힌지 영역 및 CH<sub>2</sub> 도메인을 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 불변 영역은 CH<sub>1</sub> 도메인 및 CH<sub>3</sub> 도메인, 선택적으로 힌지 영역을 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 불변 영역은 CH<sub>1</sub> 도메인 및 CH<sub>4</sub> 도메인, 선택적으로 힌지 영역을 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 불변 영역은 CH<sub>1</sub> 도메인, CH<sub>2</sub> 도메인 및 CH<sub>3</sub> 도메인, 선택적으로 힌지 영역을 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 불변 영역은 CH<sub>1</sub> 도메인, CH<sub>2</sub> 도메인 및 CH<sub>4</sub> 도메인, 선택적으로 힌지 영역을 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 불변 영역은 CH<sub>1</sub> 도메인, CH<sub>3</sub> 도메인 및 CH<sub>4</sub> 도메인, 선택적으로 힌지 영역을 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 불변 영역은 완전 불변 영역을 포함한다 (또는 이로부터 구성된다).

[0812] 불변 영역은 본원에 기술된 임의의 이소형, 예로 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM일 수 있다. 일 구현예에서, 불변 영역은 본원에 기술된 임의의 기원일 수 있으며, 예를 들어 인간, 마우스 또는 낙타류일 수 있다. 일 구현예에서, 불변 영역은 (완전) 인간 불변 영역이다. 일 구현예에서, 불변 영역은 인간 IgG 불변 영역이다. 일 구현예에서, 불변 영역은 (완전) 인간 IgG1 불변 영역이다. 일 구현예에서, 불변 영역은 효과기가 없는 (완전) 인간 IgG1 불변 영역이다. 일 구현예에서, 불변 영역은 CDC 및/또는 ADCC 및/또는 ADCCP 활성을 갖는다. 일 구현예에서, 불변 영역은 CDC 및/또는 ADCC 및/또는 ADCCP 활성을 증진시키도록 조작된다. 불변 영역은 본원에 상기 개념 30 내지 32에서 설명된 임의의 불변 영역일 수 있다.

[0813] 경쇄 불변 영역은 카파 또는 람다 경쇄 불변 영역일 수 있다. 경쇄 불변 영역은 본원에 상기 개념 28에 기술된 바와 같을 수 있다.

[0814] IL-2 사이토카인은 중간 친화성 IL-2 수용체 ( $\alpha\beta$ ) 및 고친화성 IL-2 수용체 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 중 하나 또는 둘 다에 IL-2 활성을 부여하는 사이토카인 분자이다. IL-2 사이토카인은 변이체 IL-2 사이토카인을 포함한다. IL-2 사이토카인은 인간 기원 또는 비-인간 기원, 예를 들어 영장류 (예로, 레서스 머카크 또는 시노몰 거스와 같은 원숭이), 설치류 (예로, 마우스, 래트 및 기니아피그), 가축 (소, 양, 돼지, 염소, 말, 닭, 칠면조, 오리 및 거위와 같음) 및 애완동물 포유동물 (예로, 개 및 고양이)을 포함하나 이에 한정되지 않는 비-인간 포유동물 기원일 수 있다. 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 인간 IL-2 사이토카인이다.

[0815] 본원에서 사용된 "변이체 IL-2 사이토카인"은 IL-2 사이토카인의 다른 곳에서 5개까지의 아미노산 치환, 결실 또는 첨가와 조합하여 N 말단 서열로부터 결실된 10개까지의 아미노산을 갖는 사이토카인이다. 일 구현예에서, 변이체 IL-2 사이토카인은 N-말단 서열로부터 10개까지 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 결실 (예로, 문제의 야생형 IL-2 서열의 처음 20개, 처음 15개 또는 처음 10개의 아미노산 이내)을, IL-2 사이토카인의 다른 곳에서 5개까지 (예로, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 아미노산 치환과 조합하여 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 IL-2 사이토카인은 N-말단 서열로부터 10개까지 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 결실 (예로, 문제의 야생형 IL-2 서열의 처음 15개 아미노산 이내)을, IL-2 사이토카인의 다른 곳에서 5개까지 (예로, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 아미노산 치환과 조합하여 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 IL-2 사이토카인은 N-말단 서열로부터 10개까지 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 결실 (예로, 문제의 야생형 IL-2 서열의 처음 10개의 아미노산 이내)을, IL-2 사이토카인의 다른 곳에서 5개까지 (예로, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 아미노산 치환과 조합하여 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 IL-2 사이토카인은 N-말단 서열로부터 10개까지 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 결실 (예로, 문제의 야생형 IL-2 서열의 처음 20개, 처음 15개 또는 처음 10개의 아미노산 이내)을, IL-2 사이토카인의 다른 곳에서 4개까지 (예로, 1, 2, 3 또는 4개)의 아미노산 치환과 조합하여 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 IL-2 사이토카인은 N-말단 서열로부터 10개까지 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 결실 (예로, 문제의 야생형 IL-2 서열의 처음 20개, 처음 15개 또는 처음 10개의 아미노산 이내)을, IL-2 사이토카인의 다른 곳에서 3개까지 (예로, 1, 2 또는 3개)의 아미노산 치환과 조합하여 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 IL-2 사이토카인은 N-말단 서열로부터 10개까지 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 결실 (예로, 문제의 야생형 IL-2 서열의 처음 20개, 처음 15개, 처음 10개의 아미노산 이내)을, IL-2 사이토카인의 다른 곳에서 2개까지 (예로, 1 또는 2개)의 아미노산 치환과 조합하여 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 IL-2 사이토카인은 N-말단 서열로부터 10개까지 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 결실 (예로, 문제의 야생형 IL-2 서열의 처음 20개, 처음 15개 또는 처음 10개의 아미노산 이내)을, IL-2 사이토카인의 다른 곳에서 1개의 아미노산 치환과 조합하여 포함한다 (또는 이로 구성된다).

[0816] 일 구현예에서, 변이체 IL-2 사이토카인은 N-말단 서열로부터 9개까지 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는





- [0825] 특정 IL-2 사이토카인 및 변이체 IL-2 사이토카인은 본원에 하기 관점 40 내지 45에서 추가로 정의된다.
- [0826] 인간 IL-2의  $\alpha$ -사슬의 아미노산 서열은 서열번호 327에 제공된다. 인간 IL-2의  $\beta$ -사슬의 아미노산 서열은 서열번호 328에 제공된다. 인간 IL-2의  $\gamma$ -사슬의 아미노산 서열은 서열번호 239에 제공된다.
- [0827] 본원의 임의의 관점 또는 개념에서, 면역사이토카인 또는 항-PDL1 항체 또는 단편은 적어도 4시간, 5시간, 6시간, 7시간 또는 8시간의 반감기를 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공된 임의의 면역사이토카인 또는 항-PD-L1 항체 또는 단편의 반감기는 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 11시간 또는 적어도 12시간이다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공된 임의의 면역사이토카인 또는 항-PD-L1 항체 또는 단편의 반감기는 적어도 13시간, 적어도 14시간, 적어도 15시간 또는 적어도 16시간이다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공된 임의의 면역사이토카인 또는 항-PD-L1 항체 또는 단편의 반감기는 적어도 17시간, 적어도 18시간, 적어도 19시간 또는 적어도 20시간이다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공된 임의의 면역사이토카인 또는 항-PD-L1 항체 또는 단편의 반감기는 적어도 21시간, 적어도 22시간, 적어도 23시간 또는 적어도 24시간이다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공된 임의의 면역사이토카인 또는 항-PD-L1 항체 또는 단편의 반감기는 적어도 25시간, 적어도 26시간, 적어도 27시간 또는 적어도 30시간이다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공된 임의의 면역사이토카인 또는 항-PD-L1 항체 또는 단편의 반감기는 적어도 32시간, 적어도 34시간, 적어도 36시간 또는 적어도 40시간이다. 일 구현예에서, 반감기는 마우스 모델 (예를 들어, 본원에 하기 실시예 22에 기술된 바와 같은 인간 PD-L1 녹인 마우스 또는 인간 T-세포로 이종이식된 면역저하 마우스)에서 결정된다. 또 다른 구현예에서, 반감기는 시노물거스 원숭이 (예로, 본원에 하기 실시예 18 또는 실시예 23에 기술됨)에서 단일 용량 연구로 결정된다. 또 다른 구현예에서, 반감기는 시노물거스 원숭이 (예로, 본원에 하기 실시예 19 또는 실시예 26에 기술됨)에서 연장된 단일 용량 연구로 결정된다.
- [0828] 관점 1a. 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0829] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및
- [0830] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고;
- [0831] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0832] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $A_L$  도메인;
- [0833] d) 경쇄 불변 영역, ( $C_L$ );
- [0834] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0835] f) IL-2 사이토카인을 포함하고;
- [0836] 상기  $V_H$ 도메인 및  $V_L$  도메인은 면역 체크포인트 억제제 (PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA, 예로 TIGIT, TIM-3 및 LAG-3와 같음), 면역조절제 (BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, CXCL11 및 CD155, 예로 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R와 같음) 및 면역활성제 (CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, CXCR3에 대한 작동적 활성), CD27, CD3 및 ICOS (예로, ICOS에 대한 작동적 활성), 예를 들어 ICOS, CD137, GITR 및 OX40)와 같음)로부터 선택되는 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는, 면역사이토카인.
- [0837] 또 다른 구현예에서, 상기 항원-결합 부위는 면역 체크포인트 억제제 (PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA, 예로 TIGIT, TIM-3 및 LAG-3와 같음), 면역조절제 (BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10 및 CD155, 예로 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R와 같음) 및 면역활성제 (CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, CXCR3에 대한 작동적 활성), CD3 및 ICOS (예로, ICOS에 대한 작동적 활성), 예를 들어 ICOS, CD137, GITR 및 OX40)와 같음)로부터 선택되는 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0838] 관점 1의 임의의 구현예들은 필요한 변경을 가하여 관점 1a에 적용한다. 관점 2 내지 54의 임의의 특징 또는 구현예는 변경을 가하여 관점 1a에 적용된다. 임의의 항체의 특징 또는 개념 1 내지 70의 다른 구현예 또는 특징은 변경을 가하여 관점 1a에 적용된다.
- [0839] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 특이적으로 PD-L1, 예로 hPD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, PD-L1 항원-결합



부위는, 아테조리주마브/MPDL3280A (Roche), 아벨루마브/MSB0010718C (Merck), BMS-936559/MDX-1105 (BMS), 듀르발루마브/Medi4736 (Medimmune), KN-035, CA-170, FAZ-053 M7824, ABBV-368, LY-3300054, GNS-1480, YW243.55.S70, REGN3504 및 본원에 항체 및 서열이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/034916, WO2017/020291, WO2017/020858, WO2017/020801, WO2016/111645, WO2016/050721, WO2016/197367, WO2016/061142, WO2016/149201, WO2016/000619, WO2016/160792, WO2016/022630, WO2016/007235, WO2015/179654, WO2015/173267, WO2015/181342, WO2015/109124, WO2015/195163, WO2015/112805, WO2015/061668, WO2014/159562, WO2014/165082, WO2014/100079, WO2014/055897, WO2013/181634, WO2013/173223, WO2013/079174, WO2012/145493, WO2011/066389, WO2010/077634, WO2010/036959, WO2010/089411 또는 WO2007/005874에 개시된 임의의 항-PD-L1 항체로부터 선택된 항-PD-L1 항체 중 어느 하나로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0840] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 ICOS, 예로 hICOS와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 ICOS, 예로 hICOS에 특이적으로 결합하고 ICOS, 예로 hICOS에 대한 작동제이다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 ICOS, 예로 hICOS에 특이적으로 결합하고 ICOS, 예로 hICOS에 대한 길항제이다. 일 구현예에서, ICOS 항원-결합 부위는 본원에 하기 배열 5 및 배열 5a에 기술된 어느 하나의 항-ICOS 항체 및 문장 1 내지 102 및 문장 1a 내지 21a에 기술된 임의의 항-ICOS 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0841] 임의의 다음의 구현예에서, 특정 항원-결합 부위는 인간 표적에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 면역 체크포인트 억제제와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA로부터 선택된 면역 체크포인트 억제제와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 TIGIT, CTLA-4, TIM-3 및 LAG-3로부터 선택된 면역 체크포인트 억제제와 특이적으로 결합한다.

[0842] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 특이적으로 PD-1, 예로 인간 PD-1와 결합한다. 일 구현예에서, PD-1 항원-결합 부위는 켈브로리주마브 (Keytruda<sup>®</sup>/MK-3475), 니볼루마브 (Opdivo<sup>®</sup>/BMS-936558/MDX-1106), MEDI-0680/AMP514, PDR001, 램브로리주마브, BMS-936558, REGN2810, BGB-A317, BGB-108, PDR-001, SHR-1210, JS-001, JNJ-63723283, AGEN-2034, PF-06801591, 제노림주마브, MGA-012, IBI-308, BCD-100, TSR-042 ANA011, AUNP-12, KD033, MCLA-134, mDX400, muDX400, STI-A1110, AB011, 244C8, 388D4, XCE853 또는 피딜리주마브/CT-011로부터의 또는 본원에 이의 항-PD-1 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2015/112800 및 미국 특허 US2015/0203579 (표 1 내지 3의 항체 포함), US9,394,365, US5,897,862 및 US7,488,802, 국제특허출원 WO2017/087599 (항체 SSI-361 및 SHB-617 포함), WO2017/079112, WO2017/071625 (i 기탁 C2015132, 하이브리도마 LT004 및 항체 6F5/6 F5 (Re), 6F5H1 L1 및 6F5 H2L2 포함), WO2017/058859 (PD1AB-1 내지 PD1AB-6 포함), WO2017/058115 (67D9, c67D9 및 hu67D9 포함), WO2017/055547 (12819.15384, 12748.15381, 12748.16124, 12865.15377, 12892.15378, 12796.15376, 12777.15382, 12760.15375 및 13112.15380 포함), WO2017/040790 (AGEN2033w, AGEN2034w, AGEN2046w, AGEN2047w, AGEN2001w 및 AGEN2002w 포함), WO2017/025051 및 WO2017/024515 (1.7.3 hAb, 1.49.9 hAb, 1.103.11 hAb, 1.103.11-v2 hAb, 1.139.15 hAb 및 1.153.7 hAb 포함), WO2017/025016 및 WO2017/024465 (항체 A 내지 항체 I 포함), WO2017/020858 및 WO2017/020291 (1.4.1, 1.14.4, 1.20.15 및 1.46.11 포함), WO2017/019896 및 WO2015/112900 및 US2015/0210769 (BAP049-hum01 내지 BAP049-hum16 및 BAP049-클론-A 내지 BAP049-클론-E 포함), WO2017/019846 (PD-1 mAb 1 내지 PD-1 mAb 15 포함), WO2017/016497 (MHC723, MHC724, MHC725, MHC728, MHC729, m136-M13, m136-M19, m245-M3, m245-M5 및 m136-M14 포함), WO2016/201051 (항체 EH12.2H7, 항체 hPD-1 mAb2, 항체 hPD-1 mAb7, 항체 hPD-1 mAb9, 항체 hPD-1 mAb15 또는 표 1로부터 선택된 항-PD-1 항체 포함), WO2016/197497 (DFPD1-1 내지 DFPD1-13 포함), WO2016/197367 (2.74.15 및 2.74.15.hAb4 내지 2.74.15.hAb8 포함), WO2016/196173 (표 5 및 도 1 내지 5의 항체 포함), WO2016/127179 (R3A1, R3A2, R4B3 및 R3D6 포함), WO2016/077397 (실시예 9의 표 1 기술된 항체 포함), WO2016/106159 (실시예 2의 표3의 마우스 항체 및 실시예 3의 표 7, 8 및 9의 인간화 항체 포함), WO2016/092419 (C1, C2, C3, EH12.1, mAb7-G4, mAb15-G4, mAb-AAA, mAb15-AAA 포함), WO2016/068801 (클론 A3 및 이의 변이체 및 도 1 내지 4에 기술된 다른 항체 포함), WO2016/014688 (10D1, 4C10, 7D3, 13F1, 15H5, 14A6, 22A5, 6E1, 5A8, 7A4 및 7A4D 및 실시예 9/10의 인간화 항체 포함), WO2016/015685 (10F8, BA08-1, BA-08-2 및 15H6 포함), WO2015/091911 및 WO2015/091910 (실시예 2, 3 및 5에 기술된 항-개 PD-1 항체 포함), WO2015/091914 (표 3의 항-개 PD-1 항체 포함), WO2015/085847 (mAb005, H005-1 내지 H005-4 포함), WO2015/058573 (cAb7 포함), WO2015/036394 (LOPD180 포함),



WO2015/035606 (실시에 2의 표 1, 실시예 7의 표 14, 15 및 16 및 실시예 11의 표 20, 21 및 22의 항체 포함), WO2014/194302 (GA2, RG1B3, RG1H10, RG2A7, RG2H10, SH-A4, RG4A6, GA1, GB1, GB6, GH1, A2, C7, H7, SH-A4, SH-A9, RG1H11 및 RG6B 포함), WO2014/179664 (9A2, 10B11, 6E9, APE1922, APE1923, APE1924, APE1950, APE1963 및 APE2058 포함), WO2014/206107 (클론 1, 10, 11, 55, 64, 38, 39, 41 및 48 포함), WO2012/135408 (h409A11, h409A16 및 h409A17 포함), WO2012/145493 (항체 1E3, 1E8, 1H3 및 h1H3 변이체 1 내지 h1H3 변이체 14 포함), WO2011/110621 (도 1 내지 11에 개시된 항체 949 및 변형된 버전 포함), WO2011/110604 (도 3 내지 11에 개시된 항체 948 및 변형된 버전 포함), WO2010/089411 (CNCM 기탁번호 1-4122, 1-4080 또는 1-4081 포함), WO2010/036959 (실시에 1의 표 1의 항체 포함), WO2010/029435 & WO2010/029434 (클론 2, 10 및 19 포함), WO2008/156712 (hPD-1.08A, hPD-1.09A, h409A11, h409A16 및 h409A17 및 실시예 2, 표 H, 실시예 4 및 표 IV에 기술된 항체 포함), WO2006/121168 (클론 17D8, 4H1, 5C4, 4A11, 7D3, 5F4 및 2D3 포함), WO2004/004771 또는 WO2004/056875 (PD1-17, PD1-28, PD1-33, PD1-35, PD1-F2 및 표 1에 기술된 Ab 포함)에 기술된 어느 하나의 항-PD-1 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_L$  영역을 포함한다.

[0843] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 CTLA-4, 예로 hCTLA-4와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CTLA-4 항원-결합 부위는 이필리무마브 (MDX-010, CAS 번호 477202-00-9), 트레멜리무마브 (티실리무마브/ CP-675,206), 항체 클론 2F1, 클론 1F4 (Abnova Corporation), 클론 9H10 (EMD Millipore), 클론 BNU3 (GeneTex), 클론 1 E2, 클론 AS32 (Lifespan Biosciences), 클론 A3.4H2.H12 (Acris Antibodies), 클론 060 (Sino Biological), 클론 BU5G3 (Creative Diagnostics), 클론 MIH8 (MBL International), 클론 A3.6B10.G1 또는 클론 L3D10 (BioLegend)로부터의, 또는 본원에 항-CTLA-4항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/087588 (도 2에 기술된 ISV), WO2017/084078 (클론 C2, C4, C10, C11, C12 및 C13 및 도 4 내지 7), WO2016/196237 (AGEN1884w, AGEN2041w, 도 19A, 19B 및 표 1 내지 6의 서열 포함), WO2016/130986 및 WO2016/130898 (E8, F7 및 표 4에 기술된 Ab 포함), WO2016/015675 (하이브리도마 LT001 및 항체 8D2, 8D2H1L1, 8D2H2L2, 8D2H3L3, 8D2H2L15 및 8D2H2L17 포함), WO2012/120125 (3B10, 8H5 및 실시예 1, 2, 3 및 5에서 확인된 항체 포함), WO2010/097597 (JMW-3B3 및 개시된 변이체 및 단편 포함), WO2009/100140 (10D1, 1H5, 3A4, 6C10 및 도 2 내지 6에 기술된 항체 포함), WO2007/008463 및 WO2006/101692 및 WO2006/101691 및 WO2006/048749 및 WO2005/09238 (4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, 12.9.1.1 및 10D1 포함), WO2006/096491 (ATCC 기탁번호 11.2.1 11.2.1.4 PTA-5169 및 4.1.1 4.1.1.1 PTA-5166 포함), WO2006/066568 (TGN2122.C, TGN2422.C, 4.8H10H5 및 4.3F6B5 및 표 3 내지 14에 기술된 항체 포함), WO2006/029219 (L3D10, L1B11, K4G4, KM10 및 YL2 포함), WO2004/029069 (ATCC 기탁번호 PTA-4537), WO01/54732 (항체 25, 26, 27, 29, 33, 34, 35, 36 및 38 포함), WO01/14424 (3A4, 9A5, 2E2, 2E7, 4B6, 4E10, 5C4, 5G1, 11E8 및 11G1 및 실시예 3 및 4 및 표 3에서 확인된 항체 포함) 및 WO00/37504 (3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1 포함)에 기술된 어느 하나의 항-CTLA-4 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_L$  영역을 포함한다.

[0844] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 TIGIT, 예로 인간 TIGIT와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, TIGIT 항원-결합 부위는 RG-6058 (MTIG-7192A)로부터의 또는 본원에 항-TIGIT 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/053748 (1A4, 1D3, 4A3, 10A7, 4.1D3.Q1E, h10A7.K4G3, 4.1D3 및 실시예 1 및 2에 기술된 다음 항체 포함), WO2017/037707 (VSIG9#1 및 258-cs1#4 포함), WO2017/030823 (14D7, 26B10 및 실시예 3의 인간화 버전 포함), WO2016/191643 (313R11, 313R12, 313R14, 313R19, 313R20, ATCC PTA-122180 및 ATCC PTA-122181 포함), WO2016/106302 (14B2, 13E6, 6F9, 11G11, 10C9, 16F6, 11C9, 27A9, 10D7, 20G6, 24E8, 24G1, 27F1, 15A6, 4E4, 13D1, 9B11, 10B8, 22G2, 19H2, 8C8, 17G4, 25E7, 26D8 및 16A8 포함), WO2016/028656 (14A6, 28H5 또는 31C6 및 실시예 6으로부터의 인간화 버전 포함) 및 WO2009/126688 (미국 특허 US2013/0251720, 10A7 및 1F4 포함)에 기술된 어느 하나의 항-TIGIT 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0845] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 TIM-3, 예로 인간 TIM-3와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, TIM-3 항원-결합 부위는 F38-2E2 (BioLegend), 클론 2E2 (Merck Millipore), 클론 6B6E2, 클론 024 (Sino Biological), 클론 344801 (R&D Systems), 클론 E-18, 클론 H-191 (Santa Cruz Biotechnology) 또는 클론 13A224 (United States Biological), TSR-022 (Tesar)로부터의, 또는 본원에 항-TIM-3 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로

통합되는 국제특허출원 WO2017/079115 (표 30 내지 38에 열거된 항-TIM3 항체 포함), WO2017/055404 (PD1TIM3-0389, PD1TIM3-0168, PD1TIM3-0166, TIM3-0038, TIM3-0018, TIM3-0028, TIM3-0438 - 표 C 포함), WO2017/031242 (표 10), WO2016/179194 (mAb F38-2E2 및 2E2 포함하는 도 1b의 항체 포함), WO2016/171722 (344823 및 하이브리도마 7D11, 10G12, 11G8, 8B.2C12 및 25F.1D6로부터의 항체 포함), WO2016/161270 (APE5137 및  $\Delta P\Delta$ 5121 포함), WO2016/111947 (mAb5, mAb13, mAb15, mAb17, mAb21, mAb22, mAb26, mAb27, mAb48, mAb58 및 mAb91 포함), WO2016/071448 (TIM3-0016, TIM3-0018, TIM3-0021, TIM3-0022, TIM3-0026, TIM3-0028, TIM3-0030, TIM3-0033, TIM3-0038, TIM3-0433, TIM3-0434, TIM3-0438 및 TIM3-0443 포함), WO2016/068802 (1B9, 1H9, 1H10, 2C7, 2F4, 2G6, 1D9, 1F4 및 2C8 - 도 1, 2 및 3 포함), WO2016/068803 (A3, B10, G6, G7, G9, A11 및 A11<sub>gl</sub> - 도 1, 2 및 3 포함), WO2015/117002 (ABTIM3, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum12, ABTIM-hum01, ABTIM-hum04, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum11 및 표 9에 열거된 항체 포함), WO2015/048312 (5D12 포함), WO2014/022332 (2C12 포함), WO2013/006490 (표 1의 항체 포함), WO2011/155607 (512, 644, 4545, 4177, 8213, 344823 및 34823 포함), WO2003/063792 (항체 8B.2C12 및 25F.1D6 포함), WO2017/019897 (ABTIM3, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum22 및 ABTIM3-hum23를 포함하는 표 1 내지 4에 개시된 항체 분자 포함), WO2016/079050 및 WO2016/079050 (Tim3\_0022, Tim3\_0016, Tim3\_0018, Tim3\_00122, Tim3\_0022, Tim3\_0021, Tim3\_0028, Tim3\_0026, Tim3\_0033, Tim3\_0038, Tim3\_0030, 1.7.E10, F38-2EL 및 27-12E12 포함)에 기술된 어느 하나의 항-TIM-3 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.

[0846] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 LAG-3, 예로 인간 LAG-3와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, LAG-3 항원-결합 부위는 항체 클론 17B4 (Enzo Life Sciences), 클론 333210 (R&D Systems), 클론 14L676 (United States Biological), C9B7W (PharMingen), 11E, IM0321, mAb C9B7W (BioXcell)으로부터의, 또는 본원에 항-LAG-3 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO95/30750, WO2004/078928, WO2008/132601 (IMP731 Lag-3 Ab, IMP321, A9H12 Lag-3 mAb 및 31G11 포함), WO2010/019570 (25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2 및 17E5 포함), WO2014/140180 (H5L7, H5L7BW, IMP731 및 표 3 및 표 7의 항체 포함), WO2014/179664 (APE03109 포함), WO2014/008218 (Lag3.1, Lag3.5, Lag3.6, Lag3.7 및 Lag3.8 포함), WO2015/042246, WO2015/116539 (BMS-986016 포함), WO2015/138920 (BAP050-hum01 내지 BAP050-hum20, huBAP050(Ser), BAP050-hum01-Ser 내지 BAP050-hum20-Ser, BAP050-클론-F, BAP050-클론-G, BAP050-클론-H, BAP050-클론-I, BAP050-클론-J, BAP050 및 BAP050-chi 포함), WO2015/198312, WO2016/028672 (Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및 Ab9 포함), WO2016/126858, WO2016/200782 (AG-3 mAb1 내지 LAG-3 mAb6 포함), WO2017/015560 (L32D10, L3E3, L3C5, L35D4, L35G6, L33H11, L32A9, L32A4, L3A1 및 표 3에 열거된 항체 포함), WO2017/062888 (mAb1, H4H15477P, H4H15483P, H4H15484P, H4H15491, H4H17823P, H4H17826P2, H4H17828P2, H4sH15460P, H4sH15462P, H4sH15463P, H4sH15464P, H4sH15466P, H4sH15467P, H4sH15470P, H4sH15475P, H4sH15479P, H4sH15480P, H4sH15482P, H4sH15488P, H4sH15496P2, H4sH15498P2, H4sH15505P2, H4sH15518P2, H4sH15523P2, H4sH15530P2, H4sH15555P2, H4sH15558P2, H4sH15567P2 및 H4H17819P 포함), WO2017/019894, WO2017/037203 (8E2, 13E2, 34F4, 17B4 및 IMP761 포함), WO2017/087589 (11B09 포함) 또는 WO2017/087901에 기술된 어느 하나의 항-LAG-3 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.

[0847] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 VISTA, 예로 인간 VISTA와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, VISTA 항원-결합 부위는 본원에 항-VISTA 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 포함되는 국제특허출원 WO2016/207717 및 WO2015/097536 (VSTB50, VSTB53, VSTB60, VSTB95, VSTB112, VSTB116, VSTB174, VSTB175, VSTB149, VSTB140 및 표 1A 및 실시예 7 및 8의 항체 포함) 및 WO2014/190356 (클론 2D3 및 18C3 포함)에 기술된 어느 하나의 항-VISTA 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.

[0848] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 면역조절제와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, CXCL11 및 CD155로부터의, 또는 BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10 및 CD155로부터 선택되는 면역조절제와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R로부터 선택된 면역조절제와 특이적으로 결합한다.

- [0849] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 GARP, 예로 인간 GARP와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, GARP 항원 결합 부위는 G14D9, 플라토-1, 272, G6, 50 G10 또는 7B11로부터의 또는 본원에 항-GARP 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 포함되는 국제특허출원 WO2007/113301 및 WO2015/015003 (MHGARP8, LHG-10, LHG-10-D, LHG-10.3-D, LHG-10.4-D, LHG-10.5-D, LHG-10.6-D, LHG-10.3, LHG-10.4, LHG-10.5, LHG-10.6, 27<sup>Å</sup>10, MHGARP1, MHGARP2, MHGARP3, MHGARP4, MHGARP5, MHGARP6, MHGARP7 및 MHGARP9 포함), WO2017/051888 (110F, 105F, c151D, c198D, h198D, h151D, h151D-H1L1 및 h198D-H3L4 포함)에 기술된 어느 하나의 항-GARP 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.
- [0850] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 SIRPa, 예로 인간 SIRPa와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, SIRPa 항원-결합 부위는 ED9 (ThermoFisher) 또는 602411 (Novus Biologicals)로부터의, 또는 본원에 항-SIRPa 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 포함되는 국제특허출원 WO97/48723, WO00/24869 (10C4 포함), WO00/66159 (ED9 및 ED17 포함), WO01/40307, WO02/092784 (SE5A5, SE7C2 및 SE12C3 포함), WO2004/108923 (SE12C3 및 2F34 포함), WO2009/046541 (P84 포함), WO2011/076781, WO2012/172521, WO2012/040207 (SE5A5 및 마우스 P84 포함), WO2013/056352 (29-AM4-5, Ab AM4-5, AM5-1, AM5-3, AM5-5, AM5-6, SIRPalpha-AM3-35, AM4-1, SIRP29-AM3-35, SIRP29-AM4-5, SIRP29-AM4-1, 29-AM2-2, 29-AM4-4, 29-AM4-1, 29-AM4-5, 29-AM3-35 및 SIRP29-AM3-63 포함), WO2016/063233, WO2016/205042 (P362 포함) 또는 WO2015/138600 (KWAR23 포함)에 기술된 어느 하나의 항-SIRPa 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.
- [0851] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CXCR4, 예로 인간 CXCR4와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CXCR4 항원-결합 부위는 유로코프루마브/BMS-936564, 클론 44717.111 또는 PF-06747143의, 또는 본원에 항-CXCR4 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO97/49424 (MAB12G5 포함), WO99/50461, WO01/42308, WO03/066830 및 WO2003/066830 (Ab124 및 Ab125 포함), WO2004/059285 (ALX40-4C 포함), WO2006/089141 (mAbs 2N, 6R, 18, 19, 20, 33 및 48 포함), WO2007/005605, WO2008/142303 (MAB170, MAB171, MAB173 및 MAB172 포함), WO2008/060367 및 WO2013/071068 및 WO2015/015401 (BMS-936564/MDX-1338 포함), WO2009/140124 (항체 I, II, III, IV 및 V 포함), WO2009/117706 (701, 708, 716, 717, 718 및 4G10 포함), WO2011/161266 (4CXCR100, 4CXCR103, 4CXCR104, 4CXCR101, 4CXCR238D2 및 4CXCR238D4 포함), WO2011/098762 (C-9P21 (표 1), B-1M22 (표 2), C1124 (표 3), D-1K21 (표 4) 및 9N10 (표 5) 포함), WO2012/175576, WO2013/013025 (2A4, 6C7, 4C1, 7C8, 5C9 및 5E1 포함), WO2013/017566 (Mab 427aB1 및 515H7 포함), WO2013/017562 (1-3859 Mab 및 515H7 포함), WO2015/069874 (서열번호 25 및 29에 해당하는 항체 포함), WO2015/015401 (12A11, 6B6, 3G10, m3G10.hlgG1, m3G10.hlgG4, h3G10.A57.hlgG1, h3G10.A57.A58A.hlgG1, h3G10.1.91.A58A.hlgG1, h3G10.1.91.A58B.hlgG1 및 h3G10.2.37.2.72.hlgG1 포함), WO2016/156570 (281F12, 281A6 및 281D4 포함), WO2016/109872 (표 1, 2, 9 및 12에 열거된 항체,  $\text{A}_{3-114-6}^{\text{C}}$ ,  $\text{A}_{4-272-6}^{\text{C}}$ ,  $\text{A}_{3-523-6}^{\text{C}}$ , AM4-272,  $\text{A}_{3-114}^{\text{C}}$ ,  $\text{A}_{3-523}^{\text{C}}$ ,  $\text{A}_{4-746}^{\text{C}}$  및  $\text{A}_{4-1121}^{\text{C}}$  포함), WO2017/071625, WO2012/175576, WO2010/125162 및 WO2012/055980 및 WO2011/121040 및 WO2010/037831 (c414H5 (414H5), c515H7 (515H7) 및 301aE5 포함), WO2009/138519 (표 1, 표 1.1, 표 A-1, 표 B-1.1 및 B-5에 열거된 ALX40-4C, 238D2, 238D4, 237B5 항체 및 서열 포함), WO2011/042398 (238D2 및 238D4 포함), WO2011/083140 (표 C-2, C-3, C-4 및 C-5, 도 2에 열거된 항체 및 ALX-0651, 15H3, 10E12, 10G10, 238B6, 10E9, 281E10, 10A10, 14A2 및 15A1 포함) 또는 WO2011/083141에 기술된 어느 하나의 항-CXCR4 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.
- [0852] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 BTLA, 예로 hBTLA와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, BTLA 항원-결합 부위는 항체 클론 1B7, 클론 2G8, 클론 4C5 (Abnova Corporation), 클론 4B8 (온라인-항체), 클론 MIH26 (Thermo Scientific Pierce 항체), 클론 UMAB61 (OriGene Technologies), 클론 330104 (R&D Systems), 클론 1B4 (Lifespan Biosciences), 클론 440205, 클론 5E7 (Creative Diagnostics)으로부터, 또는 본원에 항-BTLA 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2016/176583 (클론 6F4 포함), WO2011/014438 (8D5, 8A3, 20H4, 21H6, 15C5, 19A7 및 4C7 포함), WO2010/106051 (CNCM 기탁번호 1-4123) 및 WO2008/076560 (실시예 2에 상술된 바와 같은 1B4, E4H9, 3C2, 3C2a, 6A5, 11E2, E8D9, 10H6 및 4C9 포함)에 기술된 어느 하나의 항-BTLA 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.

- [0853] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 hVEM, 예로 인간 hVEM와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, hVEM 항원-결합 부위는 본원에 항-HVEM 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2008/083169 (LBH1을 포함)에 기술된 어느 하나의 항-HVEM 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.
- [0854] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CSF1R와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CSF1R 항원-결합 부위는 본원에 항-CSF1R 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2009/026303 (1.2, 1.109, 2.360 및 1.2.SM 및 도 1 및 2의 항체 포함), WO2009/112245 (CXIIIG6 포함), WO2011/070024 (Mab 2F11, 2E10, 2H7 및 1G10 및 이의 유도체 포함), WO2011/107553 (7H5.2G10/DSM ACC2922 포함), WO2011/123381 (항체 1 및 항체 2 포함), WO2011/131407 (7G5.3B6/DSM ACC2921 포함), WO2011/140249 (0301, 0302 및 0311 이들의 유도체 및 표 2, 3 및 5의 항체 포함), WO2013/169264 및 WO2014/036357 및 WO2016/106180 및 WO2016/168149 (huAb1 내지 huAb16 포함), WO2012/110360 및 WO2013/057281 (CXIIIG6, H19K12, H27K5 및 H27K15 및 표 1 및 2의 인간화 항체 포함), WO2013/087699 (9D11.2E8 및 10H2.2F12 포함), WO2014/072441 (H27K15 포함), WO2014/173814 및 WO2013/132044 (Mab 2F11, Mab 2E10, Mab 2H7, Mab 1G10 및 sc2-4A5 및 표 3 및 3b의 항체 포함), WO2015/028455 및 WO2015/028454 (Ab535, Ab969, 및 유도체, 예로 Ab969.g2 포함), WO2015/036511 및 WO2016/207312 (구현예 33에 기술된 2F11, 2E10 및 유도체 포함) 및 WO2017/049038 (ALM-423 및 표 2에 열거된 항체 포함)에 기술된 어느 하나의 항-CSF1R 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.
- [0855] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CD39, 예로 인간 CD39와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD39 항원-결합 부위는 BY40, BY12, BA54g (Biolegend), BU61 (Santa Cruz Biotech), A1 (Ebiosciences), AC2 (Immunotech), 22A9 (Abcam), 24DMS1로부터, 또는 본원에 항-CD39 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO96/32471, WO00/04041, WO01/10205 (CD39L4 포함), WO2009/09547 (CNCM-I-3889/BY40 포함), WO2014/169255, WO2012/085132 (항체 VY12, BY40 및 BA54g 포함), WO2016/073845 (R29-5-13A, R29-5-71A, R29-5-165C 및 R29-9-8B 포함), WO2017/089334 (1-391, 1-392 및 하이브리도마 I-3889 및 CNCM I-41171로부터 생산된 항체 포함) 및 WO2009/095478에 기술된 어느 하나의 항-CD39 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.
- [0856] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 CD40, 예로 인간 CD40과 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD40 항원-결합 부위는 BMS3h-56-269, CP-870,893, 다세투주마브, SEA-CD40, ADC-1013, R07009789 및 치료브 7/4로부터, 또는 본원에 항-CD40 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/059243, WO2017/059196, WO2017/040932, WO2017/040566, WO2017/004016, WO2017/004006, WO2016/196314, WO2016/028810, WO2016/023960, WO2016/023875, WO2015/134988, WO2015/091853, WO2014/070934, WO2014/065403, WO2014/065402, WO2014/04298, WO2013/164789, WO2013/034904, WO2012/149356, WO2012/145673, WO2012/125569, WO2012/111762, WO2012/075111, WO2012/065950, WO2012/041635, WO2011/123489, WO2010/123012, WO2010/104761, WO2010/121231, WO2009/062125, WO2010/104747, WO2010/104748, WO2010/104749, WO2010/024676, WO2009/094391, WO2009/062054, WO2008/091954, WO2007/130493, WO2007/129895, WO2007/124299, WO2007/053767, WO2007/053661, WO2006/128103, WO2006/073443, WO2005/063981, WO2005/063289 (US2012/0263732), WO2005/044855, WO2005/044306, WO2005/044294, WO2005/044307, WO2005/044304, WO2005/044854, WO2005/044305, WO03/040170 (미국 특허 US7,563,442B, US7,618,633B, US7,338,660B, US7,288,251B, US7,626,012B, US8,388,971B, US2013/0024956), WO03/029296, WO02/088186, WO01/83755, WO02/28905, WO02/28480, WO02/28481, WO02/28904, WO01/37870, WO01/16180, WO00/75348 WO99/61057, WO99/42075, WO97/31025, WO95/17202 및 WO95/09653에 기술된 어느 하나의 항-CD40 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.
- [0857] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CD73, 예로 인간 CD73에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD73 항원-결합 부위는 1E9 (Santa Cruz Biotechnology), AD2, 7G2, 4G4로부터, 또는 본원에 항-CD73 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/064043 (7H10, 12F9, 15D7, 4B11, 11D9 및 9D2 포함), WO2016/081748 (4C3, 7A11, 6E11, 5F8, 4C3, 11F11, 11A6, CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 11F11, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2 및 5F8-3 포함), WO2016/131950 (11E1, 8C7, 3C12 및 6E1 포함), WO2016/075176 (MEDI9447, 클론 10.3 및 클론 2C5) 및



WO2016/075099 (CD730004, CD730008, CD7300011, CD730021, CD730042, CD730046, CD730047, CD730068 및 CD730069 포함), WO2016/055609 (11E1, 6E1, 3C12 및 8C7 포함)에 기술된 어느 하나의 항-CD73 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0858] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 CD96, 예로 인간 CD96과 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD96 항원-결합 부위는 6A6 또는 NK92.39 (E bioscience), 1C8, 3H8, MAA6359의, 또는 본원에 항-CD96 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2008/073316, WO2009/007124, WO2013/184912, WO2014/089169, WO2014/149310 (항체 3.3 포함), WO2015/024060 또는 WO2015/024042, WO2015/024060 (mAb 3.3 포함)에 기술된 어느 하나의 항-CD96 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0859] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 CXCR2, 예로 인간 CXCR2와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CXCR2 항원-결합 부위는 본원에 항-CXCR2 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2015/169811 (HY29 및 HY29GL 포함), WO2014/170317 (CX2-Mab#1 내지 #19 포함), WO2012/062713, WO2013/168108 (163D2-127D1, 163E3-127D1, 163E3-54B12, 163D2-54B12, 2B2-163E3, 2B2-163D2, 97A9-2B2, 97A9-54B12, 127D1-163D2, 127D1-163E3, 2B2-97A9, 54B12-163D2, 54B12-163E3, 163D2-2B2, 163E3-2B2, 127D1-97A9, 54B12-97A9, 97A9-127D1 및 이의 유도체 포함), WO2009/117706 (48311.211, 5E8/CXCR2, 클론 19 및 이의 유도체 포함), WO2009/120186 (RII115, 48311 및 이의 유도체 포함) 및 WO2002/26249에 기술된 어느 하나의 항-CXCR2 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0860] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 CD200, 예로 인간 CD200과 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD200 항원-결합 부위는 DX-109, 사마리주마브/ALXN-6000, TTI-200.7로부터의, 또는 본원에 항-CD200 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO99/24565 (M3B5 및 실시예 4 및 5의 항체 포함), WO02/11762 (3B6 및 실시예의 항체 포함), WO2004/060295 (미국 특허 US2004/0213783), WO2004/078938 (scFv-9 포함), WO2006/020266 (미국 특허 US8,840,885B2, including CG1R3A10, cG2aR3A10, cG2aR3B7, dG1R3A5, dG1R3B5 및 dG1R3B10 및 도 9A 내지 9C, 도 21A 및 21B에 기술된 항체 포함), WO2007/084321 (US8,709,415B2, ALXN5200, hB7VH3VL2, C2aB7G1, C2aB7G2/G4, V3V2-G1 및 V3V2-G2/G4 포함), WO2009/014745 (OX90mG2a (도 10), OX90NE 및 OX90NE-AG 포함) 및 WO2011/100538 및 US2013/0189258 (항체 1 및 항체 2 포함)에 기술된 어느 하나의 항-CD200 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0861] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 CCR4, 예로 인간 CCR4와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CCR4 항원-결합 부위는 모가무리주마브, KM3060 (Niwa *et al.*, 2004, Cancer Research 64, 2127-2133 참조) 및 KW-0761 (Ishida *et al.*, Annals of Oncology 2008, vol 19, supplement 4, 513 참조)로부터의, 또는 본원에 항-CCR4 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2016/178779 및 WO2016/057488 (mAb2-3, 1-44, 1-49, 2-1 및 2-2 포함), WO2015/179236 (KW-0761 포함), WO2013/166500 (mAb1567, c1567, h1567, mAb 1-4 및 2-3 및 실시예 6 및 13의 항체 포함), WO2012/076883 (항체 208, 306, 308, 406, 501, 503, 601, 603 및 803 - 표 1 내지 9 포함), WO2010/142952 (17G, 9E, 11F, 9E10, 9E10J 및 9E1D 포함 - 표 1 내지 16 참조), WO2009/086514 (mAb1567 및 실시예 14의 인간화 mAb 포함), WO2005/035582 (DG44/CCR4 항체 및 Ms705/CCR4 항체 (FERM BP-8467) 포함), WO2005/053741 및 WO01/64754 (미국 특허 US6,989,145B, US7,666,418B, US8,197,814B, US8,632,996B, KM2160 (FERM BP-10090), KM2760 (FERM 기탁 BP-7054) 포함), WO2003/018635 (KM2160, KM8759 (FERM BP-8129) 및 KM8760 (FERM BP-8130) 포함), WO00/42074 (US6,488,930B, US7,138,117B, 2B10, 10E4, 1G1 및 ATCC 기탁번호 HB-12624 및 HB-12625로서 기탁된 항체 포함) 및 WO00/41724 (US6,881,406B, US6,245,332B, 1G1 및 ATCC 기탁번호 HB-12624로서 기탁된 항체 포함)에 기술된 어느 하나의 항-CCR4 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0862] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CXCL9, 예로 인간 CXCL9와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CXCL9 항원-결합 부위는 mAb 392-100 또는 AF392 (R&D Systems)로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0863] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CXCL10, 예로 인간 CXCL10과 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CXCL10 항



원-결합 부위는 mAb266 (R & D systems)로부터의, 또는 본원에 항-CXCL10 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO017/8708 (CR.G (IP-10) (IgG1) (PharMingen) 및 IP-10 (IgG)(A.Luster) 포함), WO02/15932, WO03/006045, WO2004/082714, WO2004/045525, WO2004/045526, WO2004/101511 (표 1의 항체 및 AIP12, HuAIP12, MuAIP12, AIP13, HuAIP13, MuAIP13, AIP6, AIP8, AIP14, AIP18, AIP21, AIP22, AIP5 및 AIP17 포함), WO2005/060457 (AIP5, AIP6, AIP8, AIP10, AIP12, AIP13, AIP14, AIP17, AIP18, AIP21, AIP22, AIP32 및 AIP36 포함), WO2005/011605, WO2005/023201, WO2005/058815 (1D4, 1E1, 2G1, 3C4, 6A5, 6A8, 6B10, 7C10, 8F6, 10A12 및 10A12S13C4 포함), WO2005/084708, WO2006/039819, WO2006/118085, WO2008/047486, WO2008/044824 (항체 #124, #31, #28, #43 및 #137 포함), WO2008/106200, WO2009/023566, WO2012/149320 (MSX-1100 및 6A5 포함), WO2014/003742 (실시예 14의 항체 포함), WO2013/170735, WO2014/189306, WO2015/063187에 기술된 어느 하나의 항-CXCL10 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0864] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CD155, 예로 인간 CD155와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD155 항원-결합 부위는 클론 SKII.4 (BioLegend)로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0865] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 면역활성제와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, CXCR3에 대한 작동제 활성화), CD3 및 ICOS (예로, ICOS에 대한 작동제 활성화)로부터 선택된 면역활성제와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 ICOS, CD137, GITR 및 OX40으로부터 선택된 면역활성제와 특이적으로 결합한다.

[0866] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CD137, 예로 hCD137과 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD137 항원-결합 부위는 우렐루마브, BMS-663513, PF-05082566 (Pfizer), 1D8 및 3E1, 4B4 (BioLegend 309809), H4-1BB-M127 (BD Pharmingen 552532), BBK.2 (Thermo Fisher M S621PABX), 145501 (Leinco Technologies B591), ATCC 기탁 번호 HB-11248 (미국 특허 US 6974863)에 의해 생산되는 항체 또는 XmaB-5592로부터, 또는 본원에 항-CD137 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/04945, WO2016/134358, WO2015/179236, WO2012/177788, WO2012/145183, WO2012/032433, WO2009/135019, WO2005/035584, 미국 특허 US 6974863, WO2004/055513 및 WO2004/010947에 기술된 어느 하나의 항-CD137 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0867] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 GITR, 예로 hGITR과 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, GITR 항원-결합 부위는 MK4166, TRX518, TRX385, MAB689 (R & D Systems), YGITR765 (Novus Biologicals) or 1D8 (Novus Biologicals)로부터, 또는 본원에 항-GITR 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2015/187835 (28F3, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 8A6, 9G7-1, 9G7-2, 14A3, 19C8-1, 19C8-2, 19D3, 18A10 및 6G10 포함), WO2015/184099 (1042-7, 32-15, 1039-45, 1333-21, 231-1039-45, 231-32-15, Hum231#1, Hum231#2, m6C8, pab1964 내지 pab1973, pab1975 내지 pab1977, pab1979 내지 pab1981, pab1983, pab2159, pab2160, pab2161 및 표 1 및 2의 항체 포함), WO2015/031667 (표 1의 항체 Ab1 내지 Ab59 포함), WO2015/026684 (서열 번호 1 내지 66의 CDR 서열을 갖는 항체 포함), WO2013/039954 (2155, 1718, 1649, 1362, 954, 827, 698, 706 "I 표 1 및 3에 열거된 항체 포함), WO2011/051726 (17페이지에 열거된 CDR a 내지 f를 포함하는 항체 포함), WO2011/028683 (항체 36E5, 61F6, 61G6, 3D6, 6H6, 1D8, 17F10, 35D8, 49A1, 9E5, 31H6 및 하이브리도마 PTA-9889, PTA-9890, PTA-9891, PTA-9892, PTA-9893, PTA-10286, PTA-10287, PTA-10288, PTA-10289, PTA-10290 및 PTA-10291로부터의 항체 포함), WO2009/009116 (항체 2F8 포함), WO2007/133822 (표 1에 열거된 항체 포함), WO2006/105021 (6C8, 2F8, HuN6C8-Agly, HuQ6C8-Gly, 및 HuQ6C8-Agly 포함), WO2006/050172 및 WO2004/084942 (DTA-1 포함), WO03/006058 (항-GITR/TNFRSF18# AF524 포함), WO2016/054638 (mAb #1-81, #3-167, #5-139, #7-192, #10-116, #11-126, #12-46, #13-169, #14-182, #15-68 및 #17-60 포함), WO2016/196792 (6G10, 28F3, 19D3, 18E10, 3C3, 2G6, 8A6, 9G7, 14E3 및 19H8 포함), WO2017/087678 (28F3, 19D3, 18E10, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 8A6, 9G7-1, 9G7-2, 14E3, 19H8-1, 19H8-2 및 6G10 포함)에 기술된 어느 하나의 항-GITR 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$  영역을 포함한다.

[0868] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 OX40, 예로 hOX40과 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, OX40 항원-결합 부위는 GSK3174998, L106 BD (Pharmingen Product # 340420), ACT35 (Santa Cruz Biotechnology, Catalog # 20073), MOXR0916, MEDI-6469, MEDI-0562, 9B12 (Weinberg, A.D., *et al.*, J Immunother 29, 575-585

(2006)), 인간화 항-OX40 Ab (Morris *et al.*, Mol Immunol. May 2007; 44(12): 3112-3121)로부터, 또는 본원에 항-OX40 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/077085 (SAP9, SAP28.2, SAP15.3, SAP29-50, SAP25-29 및 SAP29-23 및 실시예 4 및 5에 기술된 인간화 버전 포함), WO2017/063162 (O3, O19, O21 및 21#H28H33, 21#H65, 21#H96, 21#VHnew-L80, 21#H96-L80를 포함하는 실시예 5 -표 2의 친화성 성숙 버전 포함), WO2017/050729 (SP197 포함), WO2017/021912 및 WO2017/021910 (i항체 106-222, OX86 및 도 6 및 7에 기술된 항체 포함), WO2016/200836 및 WO2016/200835 (MOXR0916/1A7.gr1 IgG1 포함), WO2016/196228 (3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 20C1, 6E1-1, 6E1-2, 14A2, 14A2-1, 14A2-2, L106, OX40.1, OX40.5, OX40.8, OX40.6 및 OX40.16 및 OX40.21 포함 - 도 1 내지 10), WO2016/179517 (11D4, pab1949, pab1949-1, pab2044, pab2193-1 포함, 표 1 내지 4), WO2016/057667 (9B12 및 OX40mAb24 포함), WO2015/153513 (3C8, 1D2, 1A7 및 도 1에 기술된 항체 A1A7.gr1 및 3C8.gr.5을 포함하는 서열목록에 기술된 항체 포함), WO2014/148895 (ACT35, 12H3, 12H3 (도 25) - 및 인간화 버전 VL1H1, VL1VH2, VL1VH3, VL2H1, VL2VH2 및 VL2VH3 (도 43 및 44) 및 20E5 (도 24) 포함), WO2013/068563 (A26 [도 2] 포함), WO2013/038191 (ACT35, 12H3 및 12H3 포함), WO2013/028231 (119-122, 119-43-1, 106-222 및 표 1의 항체 포함), WO2013/008171 (2F8, 1D4 및 VH6/VL9 포함하는 이의 유도체 및 도 4 및 5 및 표 6 및 7의 항체 포함), WO2012/027328 (119-122, 119-43-1, Hu106 및 Hu106-222 포함), WO2010/096418 (A26 포함), WO2008/106116 (표 1 및 2의 항체 및 A10 (A10A 내지 F), B66 - 도 14 - B2, B24, B36, B37 및 B39 포함) 및 WO2007/062245 (112V8 (ATCC 번호 PTA-7219), 112Y55 (ATCC 번호 PTA-7220), 112Y131 (ATCC 번호 PTA-7218), 112F32 (ATCC 번호 PTA-7217) 및 112Z5 (ATCC 번호 PTA-7216)에 기술된 어느 하나의 항-OX40 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.

[0869] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CXCR3, 예로 인간 CXCR3와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CXCR3 항원-결합 부위는 GSK3174998로부터, 또는 본원에 항-CXCR3 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2016/200836, WO2016/200835, WO2016/196228, WO2016/179517, WO2016/057667, WO2015/153513, WO2014/148895, WO2013/068563, WO2013/038191, WO2013/028231, WO2013/008171, WO2012/027328, WO2010/096418, WO2011/073180, WO2008/106116 및 WO2007/062245에 기술된 어느 하나의 항-CXCR3 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.

[0870] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CD27, 예로 hCD27과 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD27 항원-결합 부위는 본원에 항-CD27 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2016/145085 (1F5 포함), WO2015/016718 (hCD27.15 및 1F5 포함), WO2014/140374 (2F2, 5F24, 5F32, 10F13, 10F31, 11F26, 1052 내지 015, F2A4B2 및 hz5F24VH+V5Q, hz5F24VL+K45Q 포함하는 이의 유도체 포함), WO2013/138586 (C2177, C2186, C2191 및 C2192 및 실시예 8 내지 12 및 표 7 내지 42의 유도체 포함), WO2012/004367 (hCD27.15/ATCC 번호 PTA-11008 포함), WO2011/130434 (1G5, 1H8, 3H12, 3H8, 2G9, 1F5, 3A10, 2C2, ms 1A4, ms 9F4 및 ms M-T271 포함), WO2011/081164 및 WO2010/001908 (KM4027, KM4028, KM4026, KM4030 KM4032 및 이의 유도체 포함), WO2008/051424 (LG3A10 및 AT124-1 포함)에 기술된 어느 하나의 항-CD27 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.

[0871] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 CD3, 예로 hCD3와 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD3 항원-결합 부위는 OKT3 항체, 오텔리지주마브, 테프리주마브 또는 비질리주마브로부터, 또는 본원에 항-CD3 항체의 서열 및 특징이 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2017/010874, WO2017/009442, WO2016/204966, WO2016/180721, WO2016/179003, WO2016/116626, WO2016/014974, WO2015/104346, WO2015/095392, WO2015/001085, WO2014/047231, WO2013/188693, WO2013/186613, WO2013/158856, WO2012/173819, WO2012/162067, WO2005/118635, WO2004/108158, WO2004/052397, WO2004/024771, WO01/51644, WO00/05268, WO97/44362, WO93/19196, WO92/06193 및 WO91/09968에 기술된 어느 하나의 항-CD3 항체로부터의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함한다.

[0872] 관점 1b. 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로

[0873] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 V<sub>H</sub> 도메인; 및

[0874] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고;

- [0875] c) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0876] d) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0877] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0878] e) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인; 및
- [0879] f) 경쇄 불변 영역, ( $C_L$ )을 포함하고,
- [0880] 상기  $V_H$ 도메인 및  $V_L$  도메인은 면역 체크포인트 억제제 (PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA, 예로 TIGIT, TIM-3 및 LAG-3와 같음), 면역조절제 (BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10 및 CD155, 예로 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R와 같음) 및 면역활성제 (CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체), CD27, CD3 및 ICOS (예로, 작동적 항-ICOS 항체), 예를 들어 ICOS, CD137, GITR 및 OX40)와 같음)로부터 선택되는 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는, 면역사이토카인.
- [0881] 또 다른 구현예에서, 상기 항원-결합 부위는 면역 체크포인트 억제제 (PD-1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA, 예로 TIGIT, TIM-3 및 LAG-3와 같음), 면역조절제 (BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10 및 CD155, 예로 GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R와 같음) 및 면역활성제 (CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체), CD3 및 ICOS (예로, 작동적 항-ICOS 항체), 예를 들어 ICOS, CD137, GITR 및 OX40)와 같음)로부터 선택되는 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0882] 관점 1a 및/또는 관점 1b의 임의의 구현예들은 필요한 변경을 가하여 관점 1b에 적용한다. 관점 2 내지 54의 임의의 특징 또는 구현예는 변경을 가하여 관점 1b에 적용된다. 임의의 항체의 특징 또는 개념 1 내지 70의 다른 구현예 또는 특징은 변경을 가하여 관점 1b에 적용된다.
- [0883] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 관점 1a에 설명된 바와 같은 임의의 항원과 특이적으로 결합한다.
- [0884] 일 구현예에서, 항원-결합 부위는 서열번호 1에 의해 정의된 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하고, 면역사이토카인은 모티프  $X_1$ GSGX<sub>2</sub>YGX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>FD를 포함하는 CDRH3을 포함하는 VH 도메인을 포함하고, 식 중  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 임의의 아미노산이고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우 임의의 아미노산일 수 있다.
- [0885] 관점 1 또는 1a에서, f) 부분의 설명은 "f) 사이토카인, 예로 IL-7, IL-15, IL-21, IL-12, GM-CSF, TNF $\alpha$ , TGF  $\beta$ , CXCL9, CXCL10 및 인터페론- $\alpha$ 으로부터 선택됨"으로 대체될 수 있다. 관점 1b에서, d) 부분의 설명은 "d) 사이토카인, 예로 IL-7, IL-15, IL-21, IL-12, GM-CSF, TNF $\alpha$ , TGF  $\beta$ , CXCL9, CXCL10 및 인터페론- $\alpha$ 으로부터 선택됨"으로 대체될 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 면역사이토카인은 IL-2 사이토카인 활성을 갖는 사이토카인이 아닌 사이토카인을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 사이토카인은 IL-7 (서열번호 330)이다. 일 구현예에서, 사이토카인은 IL-15 (서열번호 331)이다. 일 구현예에서, 사이토카인은 IL-21 (서열번호 332)이다. 일 구현예에서, 사이토카인은  $\alpha$ -사슬 (서열번호 336) 및  $\beta$ -사슬 (서열번호 337)을 포함하는 IL-12이다. 일 구현예에서, 사이토카인은 GM-CSF (서열번호 333)이다. 일 구현예에서, 사이토카인은 TNF $\alpha$  (서열번호 335)이다. 일 구현예에서, 사이토카인은 TGF  $\beta$ 이다. 일 구현예에서, 사이토카인은 CXCL9 (서열번호 338)이다. 일 구현예에서, 사이토카인은 CXCL10 (서열번호 339)이다. 일 구현예에서, 사이토카인은 인터페론- $\alpha$  (서열번호 334)이다.
- [0886] 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 면역-자극성 사이토카인이다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 T-세포 자극성 사이토카인이다.
- [0887] 관점 2.  $X_1$ 은 하이드록실-포함 아미노산, 선택적으로 T인, 관점 1에 따른 면역사이토카인.
- [0888] 관점 3.  $X_2$ 는 염기성 아미노산, 선택적으로 K인, 관점 1 또는 관점 2에 따른 면역사이토카인.
- [0889] 관점 4.  $X_2$ 는 하이드록실-포함 아미노산, 선택적으로 S 또는 T인, 관점 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인.
- [0890] 관점 5.  $X_3$ 은 방향족 아미노산, 선택적으로 W인, 관점 1 내지 4 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인.

- [0891] 관점 6.  $X_4$ 는 부재하는, 관점 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인.
- [0892] 관점 7.  $X_4$ 는 존재하는, 관점 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인.
- [0893] 관점 8.  $X_4$ 는 방향족 아미노산, 선택적으로 G인, 관점 7에 따른 면역사이토카인.
- [0894] 관점 2 내지 7의 특징은 본원에 상기 개념 2 내지 7 중 어느 하나에 정의된 바와 같을 수 있다.
- [0895] 관점 9. 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0896] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및
- [0897] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,
- [0898] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0899] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;
- [0900] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );
- [0901] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0902] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0903] 상기  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 hPD-L1에 특이적으로 결합하고, 상기 항체 1D05와 상기 hPD-L1에 대한 결합을 경쟁하는 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 항체 또는 단편은 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열 또는 선택적으로 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열을 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하고, 선택적으로 상기 면역사이토카인은 관점 2 내지 8 중 어느 하나에 따르는 것인, 면역사이토카인.
- [0904] 이 관점에서, 개념 9 및 9a 내지 1에 기술된 CDRH3의 임의의 특징 및 개념 9의 임의의 구현에는 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0905] 관점 10. 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0906] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및
- [0907] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,
- [0908] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0909] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;
- [0910] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );
- [0911] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0912] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0913]  $V_H$ 도메인 및  $V_L$  도메인은 hPD-L1에 특이적으로 결합하는 항원-결합 부위를 포함하고,
- [0914]  $V_H$  도메인은 12 내지 20개의 아미노산의 CDRH3를 포함하고, 인간  $V_H$  유전자 분절, 인간 D 유전자 분절 및 인간  $J_H$  유전자 분절의 재조합으로부터 유래되고, 인간  $J_H$  유전자 분절은 IGHJ5 (예로, IGHJ5\*02)인, 면역사이토카인.
- [0915] 이 관점에서, 개념 10 및 10a에 기술된 CDRH3의 임의의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0916] 관점 11. 인간  $V_H$  유전자 분절은 IGHV3 (예로, IGHV3-9\*01와 같은 IGHV3-9)인, 관점 10에 따른 면역사이토카인.
- [0917] 이 관점에서, 개념 11, 11a 또는 11b에 기술된 유전자 분절의 임의의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0918] 관점 12. 상기 항체 또는 단편은 인간  $V^{\hat{E}}$  유전자 분절 및 인간  $J^{\hat{E}}$  유전자 분절의 재조합으로부터 유래된  $V_L$  도

메인을 포함하며, 상기 인간 VL 유전자 분절은 IG κ V1D (예로, IG κ V1D-39\*01과 같은 IG κ V1D-39)인, 관점 10 또는 관점 11에 따른 면역사이토카인.

- [0919] 이 관점에서, 개념 12, 12a 또는 12b에 기술된 유전자 분절의 임의의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0920] 관점 13. 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0921] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및
- [0922] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,
- [0923] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0924] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;
- [0925] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );
- [0926] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0927] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0928]  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 항체 1D05가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는, 면역사이토카인.
- [0929] 이 관점에서, 임의의 개념 13 및 13a 내지 131에 기술된 에피토프, 검정법 및 다른 구현예의 임의의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0930] 관점 14. 상기 에피토프는 무관한 아미노산 스캔에 의해 또는 X-선 결정학에 의해 확인되는, 관점 13에 따른 면역사이토카인.
- [0931] 관점 15. 상기 에피토프의 접촉 잔기는 무관한 아미노산 스캔, 예로 SPR에 의해 결정되는 바 알라닌 스캔에서 적어도 10배의 친화성 감소에 의해 정의되는, 관점 14에 따른 면역사이토카인.
- [0932] 이 관점에서, 개념 15에 기술된 임의의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0933] 관점 16. 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 면역사이토카인으로서, 중쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0934] a) CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는  $V_H$  도메인; 및
- [0935] b) 중쇄 불변 영역을 포함하고,
- [0936] 경쇄는 N- 내지 C-말단 방향으로
- [0937] c) CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는  $V_L$  도메인;
- [0938] d) 경쇄 불변 영역 ( $C_L$ );
- [0939] e) 선택적으로, 링커 (L); 및
- [0940] f) IL-2 사이토카인을 포함하고,
- [0941]  $V_H$  도메인 및  $V_L$  도메인은 hPD-L1에 대한 결합을 항체 1D05와 경쟁하는 항원-결합 부위를 포함하는, 면역사이토카인.
- [0942] 이 관점에서, 임의의 개념 16a 내지 161의 임의의 항체의 특징 또는 개념 16에 기술된 임의의 경쟁 검정법 및 다른 구현예 또는 개념 35의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0943] 관점 17.  $V_H$  도메인은 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열 또는 6개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 29 또는 32의 CDRH3 서열을 포함하는, 관점 10 내지 16 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인.
- [0944] 이 관점에서, 개념 17a 내지 171의 임의의 항체의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.



- [0945] 관점 18.  $V_H$  도메인은 서열번호 27 또는 30의 CDRH1 서열 또는 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 27 또는 30의 CDRH1 서열을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0946] 이 관점에서, 개념 18a 내지 181의 임의의 항체의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0947] 관점 19.  $V_H$  도메인은 서열번호 28 또는 31의 CDRH2 서열 또는 4개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 28 또는 31의 CDRH2 서열을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0948] 이 관점에서, 개념 19a 내지 191의 임의의 항체의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0949] 관점 20.  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 서열번호 33과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 아미노산 서열의 중쇄 가변 도메인 (예를 들어, 서열번호 47 내지 49의 임의의 중쇄 서열에서의  $VH$  도메인 서열)을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0950] 이 관점에서, 개념 20a 내지 201의 임의의 항체의 특징 또는 개념 20의 임의의 구현에는 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0951] 관점 21. 상기 중쇄의 제 1 및 제 2 사본을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0952] 관점 22. 서열번호 37 또는 40의 상기 CDRL1 서열 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 37 또는 40의 상기 CDRL1 서열을 포함하는,  $VL$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0953] 이 관점에서, 개념 22a 내지 221의 임의의 항체의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0954] 관점 23. 서열번호 38 또는 41의 상기 CDRL2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 38 또는 41의 상기 CDRL2 서열, 예를 들어 서열번호 50의 CDRL2 서열을 포함하는  $VL$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0955] 이 관점에서, 개념 23a 내지 231의 임의의 항체의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0956] 관점 24. 서열번호 39 또는 42의 상기 CDRL3 서열 또는 4개 이하의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 39 또는 42의 상기 CDRL3 서열을 포함하는  $VL$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0957] 이 관점에서, 개념 24a 내지 241의 임의의 항체의 특징은 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0958] 관점 25. 서열번호 43의 아미노산 서열 또는 서열번호 43과 적어도 80% (예로, 적어도 85% 또는 적어도 90%) 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 (예를 들어, 서열번호 50 또는 51의 경쇄 서열에서의  $VL$  도메인 서열)을 포함하는  $VL$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0959] 이 관점에서, 개념 25a 내지 251의 임의의 항체의 특징 또는 개념 25의 임의의 구현에는 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0960] 관점 26. 상기 경쇄의 제 1 및 제 2 사본을 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0961] 관점 27. 서열번호 2에 정의된 바와 같은 시노물거스 PD-L1에 특이적으로 결합하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0962] 이 관점에서, 개념 27의 임의의 구현에는 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0963] 관점 28. 항체 또는 단편이 카파 경쇄를 포함하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0964] 이 관점에서, 개념 28의 임의의 구현에는 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0965] 관점 29. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이고, 선택적으로 보존적 치환은 다음 중 하나로부터 선택되는, 관점 9 내지 28 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인.
- [0966] 1) 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T);
- [0967] 2) 아스파르트산 (D), 글루탐산 (E);
- [0968] 3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q);
- [0969] 4) 아르기닌 (R), 라이신 (K);

- [0970] 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V); 및
- [0971] 6) 페닐알라닌 (F), 타이로신 (Y), 트립토판 (W).
- [0972] 이 관점에서, 개념 9의 임의의 구현에는 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0973] 관점 30. 상기 항체 또는 단편은 불변 영역, 예로 IgG1 불변 영역을 포함하고, 선택적으로 상기불변 영역은 서열번호 205에 정의된 무력화 IgG1인, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [0974] 이 관점에서, 개념 30, 31 또는 32의 임의의 특징 또는 구현에는 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [0975] 관점 31. 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인으로서,
- [0976] A) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0977] B) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0978] C) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0979] D) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0980] E) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 49의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0981] F) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0982] G) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0983] H) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0984] I) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 49의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 50의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0985] J) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0986] K) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0987] L) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0988] M) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 49의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 51의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0989] N) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 298의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0990] O) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 47의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 298의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0991] P) 상기  $V_H$  도메인은 서열번호 48의  $V_H$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  도메인은 서열번호 298의  $V_L$  도메인의 아미노산 서열을 포함하고;

- [0992] Q) 상기 VH 도메인은 서열번호 49의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 298의 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0993] R) 상기 VH 도메인은 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0994] S) 상기 VH 도메인은 서열번호 58과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 68과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0995] T) 상기 VH 도메인은 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0996] U) 상기 VH 도메인은 서열번호 78과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 88과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0997] V) 상기 VH 도메인은 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0998] W) 상기 VH 도메인은 서열번호 98과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 108과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0999] X) 상기 VH 도메인은 서열번호 118의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1000] Y) 상기 VH 도메인은 서열번호 118과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 128과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1001] Z) 상기 VH 도메인은 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1002] AA) 상기 VH 도메인은 서열번호 158과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 168과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1003] BB) 상기 VH 도메인은 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1004] CC) 상기 VH 도메인은 서열번호 178과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 188과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1005] DD) 상기 VH 도메인은 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 148의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1006] EE) 상기 VH 도메인은 서열번호 13과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 148과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1007] FF) 상기 VH 도메인은 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1008] GG) 상기 VH 도메인은 서열번호 244와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 254와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1009] HH) 상기 VH 도메인은 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1010] II) 상기 VH 도메인은 서열번호 264와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 274와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1011] JJ) 상기 VH 도메인은 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 294의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1012] KK) 상기 VH 도메인은 서열번호 284와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 294와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;

- [1013] LL) 상기 VH 도메인은 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하고, VL 도메인은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하고; 과
- [1014] MM) 상기 VH 도메인은 서열번호 13과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 23과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1015] NN) 상기 VH 도메인은 서열번호 349의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1016] OO) 상기 VH 도메인은 서열번호 349와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 도메인은 서열번호 359와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 면역사이토카인.
- [1017] 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 70% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 75% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 95% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 96% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 97% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 98% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99.5% 동일하다
- [1018] 관점 32. 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인으로서,
- [1019] A) 상기  $V_H$  및 상기 불변 영역은 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하고, 상기  $V_L$  및  $C_L$ 은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1020] B) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 299와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 45와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1021] C) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1022] D) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1023] E) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1024] F) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1025] G) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1026] H) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1027] I) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1028] J) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1029] K) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1030] L) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1031] M) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1032] N) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 51

의 아미노산 서열을 포함하고;

- [1033] O) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1034] P) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1035] Q) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1036] R) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1037] S) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1038] T) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1039] U) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1040] V) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1041] W) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 60과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 70과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1042] X) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1043] Y) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 80과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 90과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1044] Z) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1045] AA) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 100과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 110과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1046] BB) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 120의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1047] CC) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 120과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 130과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1048] DD) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 160의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1049] EE) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 160과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 170과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1050] FF) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 180의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1051] GG) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 180과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 190과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1052] HH) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 150의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1053] II) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 140과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL



및 CL은 서열번호 150과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;

- [1054] JJ) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1055] KK) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 246과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 256과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1056] LL) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1057] MM) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 266과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 276과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1058] NN) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1059] OO) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 286과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 296과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1060] PP) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1061] QQ) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 15와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 25와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [1062] RR) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 351의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 361의 아미노산 서열을 포함하고;
- [1063] SS) 상기 VH 및 상기 불변 영역은 서열번호 351과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 및 CL은 서열번호 361과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 면역사이토카인.
- [1064] 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 70% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 75% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 95% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 96% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 97% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 98% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99% 동일하다 일 구현예에서, 아미노산 서열은 특정된 서열번호와 적어도 99.5% 동일하다
- [1065] 관점 33. 항원-결합 부위는 PD-L1과 특이적으로 결합하는 반면, IL-2 사이토카인은 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) IL-2 수용체 (IL-2R)와 결합하는, 임의의 선행 개념에 따른 면역사이토카인.
- [1066] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 IL-2 사이토카인이  $\alpha\beta\gamma$  IL-2R과 결합하는 것과 동시에 PD-L1과 결합한다. 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 IL-2 사이토카인이  $\alpha\beta\gamma$  IL-2R과 결합하는 것과 순차적으로 PD-L1과 결합한다. 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 중간체 ( $\beta\gamma$ ) IL-2R과 추가적으로 결합한다.
- [1067] 관점 34. T-세포의 PD-L1-매개성 억압을 억제할 수 있는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [1068] 일 구현예에서, 면역사이토카인은 T-세포의 PD-L1 매개성 억압을 억제한다. 일 구현예에서, 면역사이토카인은 시험관내 검증법에서 T-세포의 PD-L1 매개성 억압을 억제한다. 또 다른 구현예에서, 항원 결합 부위는 개념 51 또는 52의 임의의 특징 또는 구현예를 갖는다.
- [1069] 또 다른 구현예에서, 항원 결합 부위는 PD-L1에 대한 PD-1 결합을 차단하거나 억제한다. 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 PD-L1에 대한 CD80의 결합을 차단하거나 억제한다.
- [1070] 관점 35. IL-2R-매개성 T-세포 활성화를 증가시킬 수 있는, 임의의 선행 개념에 따른 면역사이토카인.
- [1071] 일 구현예에서, 면역사이토카인은 IL-2R-매개성 T-세포 활성화를 증가시킨다. 일 구현예에서, 면역사이토카인은 시험관내 검증법에서 IL-2R-매개성 T-세포 활성화를 증가시킨다.
- [1072] 관점 36. T-세포의 억제 또는 IL-2R-매개성 T-세포 활성화의 증가는 세포는 직접적인 CD3/CD28 자극 또는 슈퍼항원 자극에 의한 보조자극을 제공하거나 T-세포 반응을 유도할 수 있는 세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을

제공하는 검정법으로, IFNg, IL-2 또는 CD25 중 하나 이상의 증가 또는 T-세포의 증식에 의해 측정되는 것인, 관점 34 또는 관점 35에 따른 면역사이토카인.

- [1073] 측정은 임의의 적합한 기술로 수행될 수 있다. 예를 들어, 측정은 ELISA, HTRF, BRDU 도입 (증식), 전기화학발광 (ECL) 또는 유세포 계측법 (예로, FACS)으로 수행할 수 있다. 이들 기법은 당업자에게 잘 알려져 있으며 본 명세서의 다른 곳에서 설명된다. 일 구현예에서, 검정법은 유세포 계측법이다. 일 구현예에서, 검정법은 ELISA이다. 일 구현예에서, 검정법은 HTRF이다.
- [1074] 이 관점에서, 관점 36이 관점 34에 의존할 때, 개념 36의 임의의 특징 또는 구현예는 필요한 변경을 가하여 적용한다.
- [1075] 관점 36이 관점 35에 의존할 때, 일 구현예에서, IL-2R- 매개성 T-세포 활성화의 증가는 IFN $\gamma$  및 CD25 중 하나 또는 둘 다의 증가에 의해 측정된다.
- [1076] 관점 36이 관점 35에 의존할 때, 일 구현예에서, 보조자극은 직접적인 CD3/CD28 자극에 의해 제공된다.
- [1077] 관점 36이 관점 35에 의존할 때, 일 구현예에서, 보조자극은 포도상 구균 장내독소 B (SEB)와 같은 슈퍼항원에 의해 제공된다.
- [1078] 관점 36이 관점 35에 의존할 때, 일 구현예에서, 검정법은 T-세포 반응을 유도할 수 있는 세포와의 공동 배양에 의한 보조자극을 제공한다. 이러한 세포는 항원-제시 세포 (APC), 예를 들어 단핵구, B 세포 또는 수지상 세포일 수 있다. 일 구현예에서, 검정법은 APC 세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다. 일 구현예에서, 검정법은 단핵구와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다. 일 구현예에서, 검정법은 B-세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다. 일 구현예에서, 검정법은 수지상 세포와의 공동-배양에 의한 보조자극을 제공한다.
- [1079] 관점 37. 링커 (L)를 포함하지 않는 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인 또는 d)의 C<sub>L</sub>이 f)의 사이토카인에 직접적으로 융합되는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [1080] 일 구현예에서, 경쇄 또는 중쇄의 C<sub>L</sub>은 사이토카인에 직접적으로 융합된다.
- [1081] 관점 1b의 일 구현예에서, b)의 C<sub>L</sub>은 d)의 사이토카인에 직접적으로 융합된다.
- [1082] 관점 38. 링커는 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩타이드 링커인, 관점 1 내지 37 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인.
- [1083] 일 구현예에서, 링커는 1 내지 15개 아미노산 길이의 펩타이드 링커이다. 일 구현예에서, 링커는 1 내지 10개 아미노산 길이의 펩타이드 링커이다. 일 구현예에서, 링커는 1 내지 5개 아미노산 길이의 펩타이드 링커이다.
- [1084] 일 구현예에서, 링커는 화학적 링커일 수 있다. 재조합 융합 단백질의 경우, 링커는 상이한 면역사이토카인 부분의 코딩 영역 사이의 프레임 내에 위치하는 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 합성 단백질의 경우, 링커 펩타이드는 합성 동안 도입된다.
- [1085] 링커는 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 이들에 기술된 변형이 참고문헌으로 통합되는 Denardo *et al.*, 1998, Clin. Cancer Res., 4(10): 2483-90; Peterson *et al.*, 1999, Bioconjug. Chem. 10(4): 553-7; 및 Zimmerman *et al.*, 1999, Nucl. Med. Biol., 26 (8): 943-50에 개시된 바 참조.
- [1086] 관점 39. 링커 펩타이드는 폴리-G 또는 (G<sub>4</sub>S)<sub>x</sub>로부터 선택되고, X는 1, 2, 3 또는 4인, 관점 38에 따른 면역사이토카인.
- [1087] 다른 구현예에서, 링커는 STG, GSTG, RS, TVAAPS, GGGGS, GSTVAAPS, TVAAPSGS 또는 GSTVAAPSGS로부터 선택될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 링커는 Gln-Arg-Val-Asp (개 카과 불변 영역의 N-말단으로부터 유래함)이다. 또 다른 구현예에서, 링커는 GGNGT 또는 YGNGT이다.
- [1088] 관점 40. IL-2 사이토카인은 인간 IL-2 (hIL-2) 또는 이의 변이체인, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [1089] IL-2 변이체는 관점 1에 기술된 바와 같다.
- [1090] 또한 본원에 기술된 임의의 비-IL-2 사이토카인일 수 있는 변이체 사이토카인 (예로 IL-7, IL-15, IL-21, IL-12, GM-CSF, TNF $\alpha$ , CXCL9, CXCL10 및 인터페론- $\alpha$ 로부터 선택되는 관점 1에 기술된 비-IL-2 사이토카인 포함)이 제공된다. 변이체 IL-2 사이토카인의 정의는 본원에 기술된 다른 사이토카인 (면역 자극성 사이토카인 및 T-세

포 자극성 사이토카인 포함), 예로 관점 1의 IL-2에 대해 기술된 임의의 N-말단 결실을 포함하는 다른 사이토카인에 변경을 가하여 적용한다.

[1091] 관점 41. hIL-2는 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 관점 40에 따른 번역사이토카인.

[1092] 관점 42. hIL-2는 N-말단에서의 변형, 선택적으로 1 내지 10개 아미노산의 결실을 포함하는 IL-2 변이체를 포함하는, 관점 40에 따른 번역사이토카인.

[1093] 본원에서 사용되는 바, 본원에 기술된 임의의 사이토카인(예로 IL-7, IL-15, IL-21, IL-12, GM-CSF, TNF $\alpha$ , CXCL9, CXCL10 및 인터페론- $\alpha$ 로부터 선택되는 관점 1에 기술된 비-IL-2 사이토카인 포함)의 N-말단에서 변형은 하나 이상 (1 내지 10개, 예로 1 내지 5개와 같음)의 아미노산 치환, 결실 또는 첨가를 말한다.

[1094] 일 구현예에서, 변형은 하나 이상 (1 내지 10개, 예로 1 내지 5개와 같음)의 아미노산 치환을 사이토카인의 N-말단에 포함한다. 치환은, 예를 들어 개념 9, 개념 29 또는 관점 29에서 정의된 바와 같이 보존적인 치환일 수 있다. 일 구현예에서, 변형은 결실이다. 다른 구현예에서, 변형은 N-말단 결실, 예를 들어 개념 9 및 관점 1에 기술된 임의의 결실이다. 일 구현예에서, 변형 (1 내지 10개 아미노산의 결실과 같음)은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인의 N-말단의 마지막 50개 아미노산 내에 있다. 일 구현예에서, 변형 (1 내지 10개 아미노산의 결실과 같음)은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인의 N-말단의 마지막 30개 아미노산 내에 있다. 일 구현예에서, 변형 (1 내지 10개 아미노산의 결실과 같음)은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인의 N-말단의 마지막 25개 아미노산 내에 있다. 일 구현예에서, 변형 (1 내지 10개 아미노산의 결실과 같음)은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인의 N-말단의 마지막 20개 아미노산 내에 있다. 일 구현예에서, 변형 (1 내지 10개 아미노산의 결실과 같음)은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인의 N-말단의 마지막 15개 아미노산 내에 있다. 일 구현예에서, 변형 (1 내지 10개 아미노산의 결실과 같음)은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 내에 있다.

[1095] 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1 내지 9개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 1 내지 9개 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1 내지 8개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 1 내지 8개 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1 내지 7개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 1 내지 7개 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1 내지 6개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 1 내지 6개 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1 내지 5개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 1 내지 5개 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1 내지 4개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 1 내지 4개 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1 내지 3개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 1 내지 3개 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1 또는 2개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 1 또는 2개 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 변형은 사이토카인의 N-말단의 마지막 10개 아미노산 이내로부터 1개의 아미노산 결실, 예로 사이토카인의 N-말단의 마지막 아미노산의 결실이다. 상세한 구현예에서, 사이토카인은 인간 IL-2 사이토카인과 같은 IL-2 사이토카인이다.

[1096] 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 9번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 8번째 및 9번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 7번째, 8번째 및 9번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 6번째 내지 9번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 4번째 내지 9번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 3번째 내지 9번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 2번째 내지 9번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 2번째 내지 6번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2 사이토카인의 N-말단으로부터의 3번째 내지 7번째 아미노산의 결실이다. 일 구현예에서, 결실은 사이토카인 예로 IL-2 사이토카인, 예를 들어 인간 IL-2

사이토카인의 N-말단으로부터의 4번째 내지 8번째 아미노산의 결실이다. 본원에 상기 관점 1에 기술된 임의의 결실은 변경을 가하여 이 관점의 비-IL-2 사이토카인에 적용할 수 있다.

- [1097] 관점 42a. 관점 42의 임의의 관점 또는 특징의 N-말단 변형을 포함하는 변이체 hIL-2. 관점 42a의 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 정제된 변이체 hIL-2이다. 관점 42a의 또 다른 구현예에서, 변이체 hIL-2는 분리되고 정제된 변이체 hIL-2이다.
- [1098] 관점 42b. 관점 42의 임의의 관점 또는 특징의 N-말단 변형을 포함하는, IL-7, IL-15, IL-21, IL-12, GM-CSF, TNFa, CXCL9, CXCL10 및 인터페론-α로부터 선택되는 변이체 사이토카인. 관점 42a의 일 구현예에서, 변이체 사이토카인은 정제된 변이체 사이토카인이다. 관점 42a의 또 다른 구현예에서, 변이체 사이토카인은 분리되고 정제된 변이체 사이토카인이다.
- [1099] 관점 43. hIL-2는 서열번호 303 내지 323으로부터 선택된 N-말단 서열을 포함하는 IL-2 변이체를 포함하는, 관점 40 또는 관점 42에 따른 면역사이토카인.
- [1100] 관점 43a. 서열번호 303 내지 323으로부터 선택된 N-말단 서열을 포함하는 변이체 hIL-2.
- [1101] 관점 43a의 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 정제된 변이체 hIL-2이다. 관점 43a의 또 다른 구현예에서, 변이체 hIL-2는 분리되고 정제된 변이체 hIL-2이다. 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 서열번호 324, 517 및 518로부터 선택되는 IL-2 서열에 직접적으로 융합된 서열번호 303 내지 323으로부터 선택된 N-말단 서열을 포함한다 (또는 이로 구성된다).
- [1102] 관점 44. hIL-2 변이체는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 (1 내지 5개, 예로 1 또는 2개와 같음) 돌연변이를 포함하는, 관점 40, 42 또는 43 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인:
- [1103] 1) D20 (예로, D20T);
- [1104] 2) R38 (예로, R38W, R38A 또는 R38Q);
- [1105] 3) F42 (예로, F42A 또는 F42K);
- [1106] 4) Y45 (예로, Y45A);
- [1107] 5) E62 (예로, E62A);
- [1108] 6) N88 (예로, N88R);
- [1109] 7) C125 (예로, C125S);
- [1110] 8) Q126 (예로, Q126W); 또는
- [1111] 9) R38 및 F42 (예로, R38W 및 F42K 또는 R38A 및 F42A),
- [1112] 잔기 번호매김은 인간 야생형 IL-2 서열, 서열번호 301을 기준으로 정의된다.
- [1113] 관점 44a. hIL-2 변이체는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 (1 내지 5개, 예로 1 또는 2개와 같음) 돌연변이를 포함하는, 관점 42a 또는 43a에 따른 변이체 hIL-2:
- [1114] 1) D20 (예로, D20T);
- [1115] 2) R38 (예로, R38W, R38A 또는 R38Q);
- [1116] 3) F42 (예로, F42A 또는 F42K);
- [1117] 4) Y45 (예로, Y45A);
- [1118] 5) E62 (예로, E62A);
- [1119] 6) N88 (예로, N88R);
- [1120] 7) C125 (예로, C125S);
- [1121] 8) Q126 (예로, Q126W); 또는
- [1122] 9) R38 및 F42 (예로, R38W 및 F42K 또는 R38A 및 F42A),



- [1123] 잔기 번호매김은 인간 야생형 IL-2 서열, 서열번호 301을 기준으로 정의된다.
- [1124] 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38 (R38W, R38A 또는 R38Q, 예로 R38A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 F42 (F42A 또는 F42K, 예로 F42A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 Y45 (Y45A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 E62 (E62A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다).
- [1125] 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38 (R38W, R38A 또는 R38Q, 예로 R38A와 같은) 돌연변이 및 F42 (F42A 또는 F42K, 예로 F42A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38 (R38W, R38A 또는 R38Q, 예로 R38A와 같은) 돌연변이 및 Y45 (Y45A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38 (R38W, R38A 또는 R38Q, 예로 R38A와 같은) 돌연변이 및 E62 (E62A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 Y45 (Y45A와 같은) 돌연변이 및 E62 (E62A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 F42 (F42A 또는 F42K, 예로 F42A와 같은) 돌연변이 및 E62 (E62A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 F42 (F42A 또는 F42K, 예로 F42A와 같은) 돌연변이 및 Y45 (Y45A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다).
- [1126] 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38 (R38W, R38A 또는 R38Q, 예로 R38A와 같은) 돌연변이, F42 (F42A 또는 F42K, 예로 F42A와 같은) 돌연변이 및 Y45 (Y45A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38 (R38W, R38A 또는 R38Q, 예로 R38A와 같은) 돌연변이, F42 (F42A 또는 F42K, 예로 F42A와 같은) 돌연변이 및 E62 (E62A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38 (R38W, R38A 또는 R38Q, 예로 R38A와 같은) 돌연변이, Y45 (Y45A와 같은) 돌연변이 및 E62 (E62A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다).
- [1127] 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38 (R38W, R38A 또는 R38Q, 예로 R38A와 같은) 돌연변이, F42 (F42A 또는 F42K, 예로 F42A와 같은) 돌연변이, Y45 (Y45A와 같은) 돌연변이 및 E62 (E62A와 같은) 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다). 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 R38A, F42A, Y45A 및 E62A 돌연변이를 포함한다 (또는 이로 구성된다).
- [1128] 다른 hIL-2 돌연변이는 당업자에게 공지되어 있다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02012/062228 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 2내지 7 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W01999/60128 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 6, 7, 8, 10, 11 및 12 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W01993/20849 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 4 및 5 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02003/015697 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 7 및 10 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02005/007121 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 9 내지 14 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02005/086798 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 5 내지 10 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02005/086751 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 5 내지 9 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02009/061853 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 5 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02012/088446 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 3 내지 8 및 11 내지 13 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02012/107417 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 2, 4, 6 및 9 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02012/119093 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 1내지 7 참조)에 기술된 돌연변이이다. 일 구현예에서, hIL-2 돌연변이는 국제특허출원 W02015/164815 (본원에 참고문헌으로 통합된 청구항 3 내지 19 참조)에 기술된 돌연변이이다.
- [1129] 이들 관점에서, 잔기 번호매김이 인간 야생형 IL-2 서열을 기준으로 정의되는 곳에서, 예를 들어 사이토카인의 N-말단으로부터 단일 아미노산 결실이 있고 청구범위가 N88 아미노산 돌연변이를 기술하였으면, 단일 아미노산 결실을 갖는 변이체 IL-2의 경우, 상기 N은 실제로 위치 87에 있을 것이다. 사이토카인이 N-말단으로부터 3개의 아미노산이 결실되고 이의 돌연변이가 F42A 돌연변이라면, 돌연변이될 위치는 실제로 변이체 서열에서 F39가 될 것이다.
- [1130] 관점 45. hIL-2는 서열번호 324의 아미노산 서열에 융합된 서열번호 242 내지 262로부터 선택된 N-말단 서열로 구성된 IL-2 변이체를 포함하는, 관점 40에 따른 면역사이토카인.



- [1131] 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 서열번호 324, 517 및 518로부터 선택되는 아미노산 서열에 직접적으로 융합된 서열번호 303 내지 323으로부터 선택된 N-말단 서열을 포함한다 (또는 이로 구성된다).
- [1132] 일 구현예에서, 면역사이토카인은 1D05 D1-9 ICK이다. 일 구현예에서, 면역사이토카인은 1D05 D1-9이다. 일 구현예에서, 면역사이토카인은 1D05 D9-2 ICK이다. 일 구현예에서, 면역사이토카인은 1D05 D9-7 ICK이다.
- [1133] 관점 45a. 서열번호 324의 아미노산 서열에 융합된 서열번호 303 내지 323으로부터 선택된 N-말단 서열을 포함하는 변이체 hIL-2.
- [1134] 관점 45a의 일 구현예에서, 변이체 hIL-2는 정제된 변이체 hIL-2이다. 관점 45a의 또 다른 구현예에서, 변이체 hIL-2는 분리되고 정제된 변이체 hIL-2이다.
- [1135] 관점 46. IL-2 사이토카인은 유리 IL-2보다 낮은 효능으로, 예를 들어 세포-기반의 증식 검정법에서 측정될 때 20 pM 초과, 50 pM 초과 또는 100 pM 초과와 EC<sub>50</sub>으로 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) IL-2 수용체에 결합하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [1136] 유리 IL-2는 세포-기반의 증식 검정법에서  $\alpha\beta\gamma$  (고친화성) 수용체에 대해 대략 10 pM의 효능을 가진다. 본원에 사용된 바와 같이, EC<sub>50</sub>은 IL2R의 최대 활성의 50%를 제공하는 유효 농도를 말한다. EC<sub>50</sub>이 높을수록 물질의 효능이 적어지므로, 1 pM의 EC<sub>50</sub>을 갖는 물질은 1 nM의 EC<sub>50</sub>을 갖는 물질보다 더 강력하다.  $\alpha$ -사슬,  $\beta$ -사슬 및  $\gamma$ -사슬의 서열은 각각 서열번호 327, 328 및 329에 제공된다.
- [1137] 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 5 pM 내지 20 pM 범위의 EC<sub>50</sub>을 가진다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 5 pM 내지 1 nM의 범위이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 5 pM 내지 750 pM, 5 pM 내지 500 pM, 5 pM 내지 250 pM 또는 5 pM 내지 100 pM, 예로 5 pM 내지 50 pM의 범위이다.
- [1138] 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 10 pM 내지 1 nM의 범위이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 10 pM 내지 750 pM, 10 pM 내지 500 pM, 10 pM 내지 250 pM 또는 10 pM 내지 100 pM, 예로 10 pM 내지 50 pM 또는 10 pM 내지 30 pM의 범위이다.
- [1139] 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 20 pM 내지 1 nM의 범위이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 20 pM 내지 750 pM, 20 pM 내지 500 pM, 20 pM 내지 250 pM 또는 20 pM 내지 100 pM, 예로 20 pM 내지 50 pM의 범위이다.
- [1140] 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 50 pM 내지 1 nM 범위의 EC<sub>50</sub>을 가진다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 50 pM 내지 750 pM, 50 pM 내지 500 pM, 50 pM 내지 250 pM 또는 50 pM 내지 100 pM, 예로 50 pM 내지 75 pM의 범위이다. 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 100 pM 내지 1 nM 범위의 EC<sub>50</sub>을 가진다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 100 pM 내지 800 pM, 100 pM 내지 700 pM, 100 pM 내지 600 pM 또는 100 pM 내지 500 pM, 예로 100 pM 내지 400 pM의 범위이다. 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 100 pM 내지 300 pM 범위의 EC<sub>50</sub>을 가진다. 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 100 pM 내지 200 pM 범위의 EC<sub>50</sub>을 가진다.
- [1141] 또 다른 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 5 pM 초과이다. 또 다른 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 10 pM 초과이다. 또 다른 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 20 pM 초과이다. 또 다른 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 30 pM 초과, 40 pM 초과, 50 pM 초과, 60 pM 초과 또는 70 pM 초과이다. 또 다른 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 100 pM 초과, 125 pM 초과, 150 pM 초과, 175 pM 초과 또는 200 pM 초과이다. 또 다른 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 250 pM 초과, 300 pM 초과, 350 pM 초과, 400 pM 초과이다. 또 다른 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 500 pM 초과, 600 pM 초과, 700 pM 초과 또는 800 pM 초과이다.
- [1142] 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 5 nM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 1 nM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 800 pM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 700 pM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 600 pM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 500 pM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 400 pM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 300 pM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 200 pM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 100 pM 미만이다. 일 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 50 pM 미만이다.
- [1143]  $\alpha\beta$  IL-2R에 대한 면역사이토카인의 효능은 당업자에게 잘 알려져 있는 세포-기반의 증식 검정법으로 측정될 수 있으며, 본원에 하기 실시예에 상술된다 (실시예 13 및 도 12 참조).

- [1144] 관점 47. IL-2은 유리 IL-2보다 낮은 효능으로, 예를 들어 세포-기반의 증식 검정법에서 측정될 때 1 nM 초과, 5 nM 초과 또는 10 nM 초과인  $EC_{50}$ 으로 중간 친화성 ( $\beta \gamma$ ) IL-2 수용체에 결합하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [1145] 유리 IL-2는 세포-기반의 증식 검정법에서  $\beta \gamma$  (중간 친화성) 수용체에 대해 대략 100 pM의 효능을 가진다. 본원에 사용된 바와 같이,  $EC_{50}$ 은 IL-2R의 최대 활성의 50%를 제공하는 유효 농도를 말한다.  $EC_{50}$ 이 높을수록 물질의 효능이 적어지므로, 1 pM의  $EC_{50}$ 을 갖는 물질은 1 nM의  $EC_{50}$ 을 갖는 물질보다 더 강력하다.  $\alpha$ -사슬,  $\beta$ -사슬 및  $\gamma$ -사슬의 서열은 각각 서열번호 327, 328 및 329에 제공된다.
- [1146] 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 내지 100 nM의 범위이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 10 nM 내지 100 nM의 범위이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 20 nM 내지 100 nM의 범위이다. 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 30 nM 내지 100 nM, 40 nM 내지 100 nM, 50 nM 내지 100 nM 범위의  $EC_{50}$ 을 가진다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 50 nM 내지 100 nM, 60 nM 내지 100 nM, 70 nM 내지 100 nM의 범위이다.
- [1147] 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 내지 50 nM의 범위이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 10 nM 내지 50 nM의 범위이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 20 nM 내지 50 nM의 범위이다. 일 구현예에서, IL-2 사이토카인은 30 nM 내지 50 nM 또는 40 nM 내지 50 nM 범위의  $EC_{50}$ 을 가진다.
- [1148] 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 내지 10 nM의 범위이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 내지 20 nM의 범위이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 내지 30 nM의 범위이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 내지 9 nM의 범위이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 내지 8 nM의 범위이다. 또 다른 구현예에서, IL-2 사이토카인은 1 nM 내지 7 nM, 1 nM 내지 6 nM 또는 1 nM 내지 5 nM 범위의  $EC_{50}$ 을 가진다.
- [1149] 또 다른 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 0.5 nM 초과, 0.6 nM 초과, 0.7 nM 초과, 0.8 nM 초과 또는 0.9 nM 초과이다. 또 다른 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 nM 초과, 1.25 nM 초과, 1.5 nM 초과, 1.75 nM 초과 또는 2 nM 초과이다. 또 다른 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 2.5 nM 초과, 3 nM 초과, 3.5 nM 초과, 4 nM 초과이다. 또 다른 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 5 nM 초과, 6 nM 초과, 7 nM 초과 또는 8 nM 초과이다. 상세한 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 1 nM 초과이다.
- [1150] 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 10 nM 미만이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 20 nM 미만이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 30 nM 미만이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 40 nM 미만이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 50 nM 미만이다.
- [1151] 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 100 nM 미만이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 200 nM 미만이다. 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 300 nM 미만이다.
- [1152] 일 구현예에서,  $EC_{50}$ 은 75 nM 미만 또는 50 nM 미만이다.
- [1153] 일 구현예에서, IL-2는 세포-기반의 증식 검정법에서  $\hat{\alpha}$  IL-2R에 대한 검출가능한 효능을 나타내지 않는다.
- [1154]  $\beta$  IL-2R에 대한 면역사이토카인의 효능은 당업자에게 잘 알려져 있는 세포-기반의 증식 검정법으로 측정될 수 있으며, 본원에 하기 실시예에 상술된다 (실시예 13 및 도 12 참조).
- [1155] 관점 48. IL-2는 중간 친화성 ( $\beta \gamma$ ) IL-2 수용체와 비교하여 고친화성 ( $\alpha \beta \gamma$ ) IL-2 수용체에 우선적으로 결합하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [1156] 관점 49. 고친화성 ( $\alpha \beta \gamma$ ) IL-2 수용체 : 중간 친화성 ( $\beta \gamma$ ) IL-2 수용체에 대한 IL-2 효능의 비율은 적어도 2 : 1인, 관점 48에 따른 면역사이토카인.
- [1157] 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 3 : 1이다. 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 4 : 1이다. 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 5 : 1이다. 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 7.5 : 1이다. 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 10 : 1이다. 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 12.5 : 1이다. 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 15 : 1이다. 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 17.5 : 1이다. 일 구현예에서, 상기 비율은 적어도 20 : 1이다.
- [1158] 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 50 : 1이다. 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 75 : 1이다. 또

다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 100 : 1이다. 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 250 : 1이다. 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 500 : 1이다. 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 750 : 1이다. 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 1000 : 1이다.

- [1159] 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 1250 : 1이다. 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 1500 : 1이다. 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 1750 : 1이다. 또 다른 구현예에서, 상기 비율은 적어도 2000 : 1이다.
- [1160] 관점 50. 항원 결합 부위는 500 pM 미만 (예로, 300 pM 미만 또는 200 pM 미만)의 친화성으로 hPD-L1에 결합하고, 선택적으로 상기 면역사이토카인은 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 수용체 : 항-PD-L1 항원 결합 부위의 친화성에 대한 IL-2 사이토카인의 효능의 비율의 적어도 2 : 1을 제공하는, 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [1161] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 200 pM 미만의 친화성으로 hPD-L1에 결합한다. 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 100 pM 미만 또는 50 pM 미만의 친화성으로 hPD-L1에 결합한다.
- [1162] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 50 pM 내지 500 pM, 75 pM 내지 500 pM, 100 pM 내지 500 pM 또는 200 pM 내지 500 pM의 친화력으로 hPD-L1에 결합한다.
- [1163] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 50 pM 내지 400 pM, 50 pM 내지 300 pM, 50 pM 내지 200 pM 또는 50 pM 내지 100 pM의 친화성으로 hPD-L1에 결합한다.
- [1164] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 100 pM 내지 500 pM, 100 pM 내지 400 pM, 100 pM 내지 300 pM의 친화성으로 hPD-L1에 결합한다.
- [1165] 일 구현예에서, 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 수용체에 대한 IL-2 사이토카인의 효능 : hPD-L1에 대한 항-PD-L1 항원 결합 부위의 친화성의 비율은 적어도 3 : 1이다. 일 구현예에서, 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 수용체에 대한 IL-2 사이토카인의 효능 : hPD-L1에 대한 항-PD-L1 항원 결합 부위의 친화성의 비율은 적어도 4 : 1이다. 일 구현예에서, 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 수용체에 대한 IL-2 사이토카인의 효능 : hPD-L1에 대한 항-PD-L1 항원 결합 부위의 친화성의 비율은 적어도 5 : 1이다. 일 구현예에서, 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 수용체에 대한 IL-2 사이토카인의 효능 : hPD-L1에 대한 항-PD-L1 항원 결합 부위의 친화성의 비율은 적어도 7 : 1이다. 일 구현예에서, 고친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 수용체에 대한 IL-2 사이토카인의 효능 : hPD-L1에 대한 항-PD-L1 항원 결합 부위의 친화성의 비율은 적어도 10 : 1이다.
- [1166] 개념 1 내지 40의 항-PD-L1 항체의 반감기,  $K_{ON}$  속도,  $K_{OFF}$  속도 또는 결합 특징은 변경을 가하여 본원에 개시된 면역사이토카인에 적용한다.
- [1167] 관점 50a. 항원 결합 부위는 500 nM 미만 (예로, 100 nM 미만, 10 nM 미만 또는 1 nM 미만)의 친화성으로 mPD-L1 (서열번호 325)에 결합하는, 임의의 선행 관점에 따른 면역사이토카인.
- [1168] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 1 nM 내지 500 nM, 1 nM 내지 250 nM, 1 nM 내지 100 nM 또는 1 nM 내지 50 nM의 친화성으로 hPD-L1에 결합한다.
- [1169] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 10 nM 내지 500 nM, 10 nM 내지 250 nM, 10 nM 내지 100 nM 또는 1 nM 내지 50 nM, 상세하게는 10 nM 내지 100 nM의 친화성으로 hPD-L1에 결합한다.
- [1170] 일 구현예에서, 항원 결합 부위는 100 nM 내지 500 nM, 100 nM 내지 400 nM, 100 nM 내지 300 nM, 또는 100 nM 내지 200 nM의 친화성으로 hPD-L1에 결합한다.
- [1171] hPD-L1 또는 mPD-L1에 대한 항원-결합 부위의 친화성은 당업자에게 공지된 임의의 기법에 의해 측정될 수 있다. 일 구현예에서, 친화성은 SPR을 사용하여 측정되며, 이의 세부사항은 본원에 상기 제공된다.
- [1172] 관점 51. hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 면역사이토카인으로서, 상기 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태는 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양, 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는, 임의의 선행

관점에 따른 면역사이토카인.

- [1173] 관점 52. 인간에서 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위해 인간에게 투여하는 약제의 제조에서 면역사이토카인의 용도로서, 상기 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태는 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양, 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는, 관점 1 내지 50 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 사이토카인의 용도.
- [1174] 관점 53. 인간에서 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태는 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양, 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되고, 인간에게 관점 1 내지 50 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 면역사이토카인의 치료적 유효량을 투여하고, 이로써 상기 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태가 치료되거나 예방되는 단계를 포함하는, 방법.
- [1175] 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 본원에 기술된 임의의 질환일 수 있다. 일 구현예에서, 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 자궁경부암 및 비인두암과 같은 바이러스 유도성 암, 예를 들어 HPV 감염에 의해 유발된 자궁경부암이다. 일 구현예에서, 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 만성 바이러스 감염이다. 일 구현예에서, 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 신생물 질환이다. 일 구현예에서, 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 신생물 질환이다. 일 구현예에서, 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 악성 종양이다. 일 구현예에서, 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종, 중피종과 같은 PD-L1 요법에 반응하는 것으로 알려진 암이다. 일 구현예에서, 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 연조직 육종인 암이다. 일 구현예에서, 임의의 관점 51 내지 53에서, hPD-L1 매개성 질환은 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태이고, 선택적으로 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 일차 진행성 다발성 경화증, 이차 진행성 다발성 경화증, 부신기저 변성증, 레트 증후군, 노화-관련 황반변성 및 색소성 망막증으로부터 선택되는 망막변성 장애, 전방 허혈성 시각 신경병증, 녹내장, 포도막염, 우울증, 외상-관련 스트레스 또는 외상후 스트레스 장애, 전두일시 치매, 루이체 치매, 경증 인지 손상, 후방 피질 위축, 일차 진행성 실어증 및 진행성 핵중격 마비 또는 노화-관련 치매, 상세하게는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병 및 헌팅턴병, 예로 알츠하이머병이다.
- [1176] 관점 54. hPD-L1 매개성 질환 또는 병태는 암인, 관점 51에 따른 면역사이토카인, 관점 52에 따른 용도 또는 관점 53에 따른 방법.
- [1177] 관점 55. 암은 흑색종, 메르켈 세포 암, 비-소세포 폐암, 방광암, 비-호지킨 림프종, 미세염색체 불안정성 (MSI)을 갖는 결장직장암 또는 유방암, 난소암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 상세하게 흑색종 및 신장세포암으로부터 선택되는, 관점 54에 따른 면역사이토카인, 용도 또는 방법.
- [1178] 일 구현예에서, 암은 흑색종 및 신장세포 암과 같은, IL-2 요법 및 PD-L1 요법 둘 다에 반응하는 것으로 공지된 암이다.
- [1179] 일 구현예에서, 암은 미세염색체 불안정성 (MSI)을 갖는 결장직장암이다. 일 구현예에서, 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 암은 난소암이다.
- [1180] 관점 56. 관점 51 내지 55 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인, 용도 또는 방법으로서, 인간에게 추가의 요법,

예를 들어 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 선택적으로 추가의 치료제는

- [1181] A) 다른 면역 체크포인트 억제제 (예로, 항 TIM-3 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIGIT 항체 및 항-LAG-3 항체);
- [1182] B) 면역자극제 (예로, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 항-CD137 항체, 항-ICOS 항체 및 항-CD40 항체);
- [1183] C) 케모카인 수용체 길항제 (예로, CXCR4, CCR4 및 CXCR2);
- [1184] D) 표적화 키나제 저해제 (예로, CSF-1R 또는 VEGFR 저해제);
- [1185] E) 혈관형성 저해제 (예로, 항-VEGF-A 또는 델타-유사 리간드-4);
- [1186] F) 면역 자극성 펩타이드 또는 케모카인 (예로, CXCL9 또는 CXCL10);
- [1187] G) 사이토카인 (예로, IL-15 및 IL-21);
- [1188] H) CD3 (예로, CD3/CD19 BiTE)에 대한 적어도 하나의 특이성을 갖는 이중특이적 T-세포 인게이지 (biTEs);
- [1189] I) 다른 이중특이적 분자 (예를 들어, EGFR, Her-2, 뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), GD2, EpCAM 또는 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-A3)와 같은 종양 관련 항원, 예를 들어 표피 성장인자 수용체를 표적하는 IL-15-포함 분자);
- [1190] J) 종양원 용해성 바이러스 (예로, HSV 바이러스 (선택적으로 GMCSF 분비), 뉴캐슬병 바이러스 및 백시니아 바이러스);
- [1191] K) 종양 관련 항원 (뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-3))으로 백신 접종;
- [1192] L) 세포-기반의 요법 (예를 들어, 항-CD19, 항-EpCam 또는 항-메조텔린을 발현하는 키메라 항원 수용체-T-세포 (CAR-T));
- [1193] M) NKG2D 또는 CD16a와 같은 활성화 MK 수용체에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 NK 세포 인게이지; 및
- [1194] N) 종양 특이적 T-세포 또는 LAK 세포의 입양 전달로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,
- [1195] 선택적으로 추가의 요법이 화학요법, 방사선요법 및 종양의 수술적 제거인, 항체 또는 단편, 용도 또는 방법.
- [1196] 방사선요법은 침범된 조직에 직접 전달되거나 전신에 전달되는 단일 용량 또는 분획 용량에 의할 수 있다.
- [1197] 이 관점에서, 개념 46의 임의의 특징 및 구현에는 변경을 가하여 적용한다.
- [1198] 이 관점에서, 이중특이적 분자는 개념 37 내지 40에서 기술된 이들 형식 및 분자를 포함하는 "이중특이적 항체" 및 항체 융합 단백질을 포함한다.
- [1199] 항체는 배열 5, 5a에 기술되거나 관점 1a에 상술된 임의의 서열 또는 항체일 수 있다.
- [1200] 관점 57. 관점 1 내지 50 중 어느 하나에 따른 면역사이토카인 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하고, 선택적으로
- [1201] A) 다른 면역 체크포인트 억제제 (예로, 항-TIM-3 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIGIT 항체 및 항-LAG-3 항체);
- [1202] B) 면역자극제 (예로, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 항-CD137 항체, 항-ICOS 항체 및 항-CD40 항체);
- [1203] C) 케모카인 수용체 길항제 (예로, CXCR4, CCR4 및 CXCR2);
- [1204] D) 표적화 키나제 저해제 (예로, CSF-1R 또는 VEGFR 저해제);
- [1205] E) 혈관형성 저해제 (예로, 항-VEGF-A 또는 델타-유사 리간드-4);
- [1206] F) 면역 자극성 펩타이드 또는 케모카인 (예로, CXCL9 또는 CXCL10);
- [1207] G) 사이토카인 (예로, IL-15 및 IL-21);
- [1208] H) CD3 (예로, CD3/CD19 BiTE)에 대한 적어도 하나의 특이성을 갖는 이중특이적 T-세포 인게이지 (biTEs);
- [1209] I) 다른 이중특이적 분자 (예를 들어, EGFR, Her-2, 뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), GD2, EpCAM 또는 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-A3)와 같은 종양 관련 항원, 예를 들어 표피 성장인자 수용체를 표적하는 IL-15-포함 분자);



- [1210] J) 종양원 용해성 바이러스 (예로, HSV 바이러스 (선택적으로 GMCSF 분비), 뉴캐슬병 바이러스 및 백시니아 바이러스);
- [1211] K) 종양 관련 항원 (뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-3))으로 백신 접종;
- [1212] L) 세포-기반의 요법 (예를 들어, 항-CD19, 항-EpCam 또는 항-메조텔린을 발현하는 키메라 항원 수용체-T-세포 (CAR-T));
- [1213] M) NKG2D 또는 CD16a와 같은 활성화 MK 수용체에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 NK 세포 인계이저; 및
- [1214] N) 종양 특이적 T-세포 또는 LAK 세포의 입양 전달로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 추가의 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.
- [1215] 일 구현예에서, 추가의 치료제는 면역사이토카인과 순차적으로 또는 동시에 투여된다.
- [1216] 이 관점에서, 개념 48의 임의의 특징 및 구현예는 변경을 가하여 적용한다.
- [1217] 이 관점에서, 이중특이적 분자는 개념 37 내지 40에서 기술된 이들 형식 및 분자를 포함하는 "이중특이적 항체" 및 항체 융합 단백질을 포함한다.
- [1218] 항체는 배열 5, 5a에 기술되거나 관점 1a에 상술된 임의의 서열 또는 항체일 수 있다.
- [1219] 관점 58. 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양, 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 유방암, 난소암, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 결장직장암 (MSI 또는 미세염색체 불안정성 없음), 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하고/거나 예방하는 데 사용하기 위한, 관점 57에 따른 약제학적 조성물 또는 관점 57에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물을 포함하는 키트
- [1220] 관점 59. 인간에서 상기 질환 또는 병태를 치료하고/거나 예방하는 데 사용하기 위한 표지 또는 사용설명서와 조합한 약제학적 조성물 또는 이를 포함하는 키트로서, 선택적으로 상기 표지 또는 사용설명서는 마케팅 인증번호 (예로, FDA 또는 EMA 인증 번호)를 포함하고, 선택적으로 상기 키트는 상기 면역사이토카인을 포함하는 IV 또는 주사 장치를 포함하는, 관점 57 또는 관점 58에 따른 약제학적 조성물 또는 관점 58에 따른 키트.
- [1221] 관점 60. 관점 1 내지 50 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 면역사이토카인의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 동물 (예로, 인간)에서 증식성 질환을 치료하는 방법.
- [1222] 증식성 질환은 본 명세서의 다른 곳에서 기술된 임의의 것일 수 있다.
- [1223] 관점 61. 관점 1 내지 50 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 면역사이토카인의 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩하는 핵산.
- [1224] 일 구현예에서, 핵산은 관점 1 내지 50 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 면역사이토카인의 경쇄를 인코딩한다.
- [1225] 관점 62. 관점 61에 정의된 바와 같은 핵산을 포함하는 벡터로서, 선택적으로 상기 벡터는 CHO 또는 HEK293 벡터인, 벡터.
- [1226] 관점 63. 관점 61에 정의된 바와 같은 핵산 또는 관점 62에 정의된 바와 같은 벡터를 포함하는 숙주.
- [1227] **4. ICOS 항체**
- [1228] ICOS 항체가 본원에 제공된다. ICOS 항체는 영국 특허출원 GB 1620414.1 (2016년 12월 1일 제출)에 기술된 임의의 것일 수 있으며, 이에 개시된 항-ICOS 항체의 서열은 본원에 참고문헌으로 통합된다.
- [1229] STIM001은 서열번호 363의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 364의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 365의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 366의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 가진다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 367이다. STIM001은 서열번호 370의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 371의 CDRL2 아

미노산 서열 및 서열번호 372의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 373의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 가진다. VL 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 374이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 368 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 369)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 375 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 376)이다.

[1230] STIM002는 서열번호 377의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 378의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 379의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 380의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 가진다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 381이다. STIM002는 서열번호 384의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 385의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 386의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 387의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 가진다. VL 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 388 또는 서열번호 519이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 382 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 383)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 389 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 390 또는 서열번호 520)이다.

[1231] STIM002-B는 서열번호 391의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 392의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 393의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 394의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 가진다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 395이다. STIM002-B는 서열번호 398의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 399의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 400의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 401의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 가진다. VL 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 402이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 396 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 397)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 403 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 404)이다.

[1232] STIM003은 서열번호 405의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 406의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 407의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 408의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 가진다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 409 또는 서열번호 521이다. STIM003은 서열번호 412의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 413의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 414의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 415의 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>) 아미노산 서열을 가진다. VL 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 416이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 410 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 411 또는 서열번호 522)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 417 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 418)이다.

- [illegible]

서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 468 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 469)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 475 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 476)이다.

[1237] STIM008은 서열번호 477의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 478의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 479의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 480의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 가진다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 481이다. STIM008은 서열번호 484의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 485의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 486의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 487의 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>) 아미노산 서열을 가진다. V<sub>L</sub> 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 488이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 482 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 483)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 489 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 490)이다.

[1238] STIM009는 서열번호 491의 CDRH1 아미노산 서열, 서열번호 492의 CDRH2 아미노산 서열 및 서열번호 493의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 494의 중쇄 가변 영역 (V<sub>H</sub>) 아미노산 서열을 가진다. V<sub>H</sub> 도메인의 중쇄 핵산 서열은 서열번호 495이다. STIM009는 서열번호 498의 CDRL1 아미노산 서열, 서열번호 499의 CDRL2 아미노산 서열 및 서열번호 500의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 서열번호 501의 경쇄 가변 영역 (V<sub>L</sub>) 아미노산 서열을 가진다. V<sub>L</sub> 도메인의 경쇄 핵산 서열은 서열번호 502이다. V<sub>H</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 중쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 193, 서열번호 195, 서열번호 197, 서열번호 199, 서열번호 201, 서열번호 203, 서열번호 205, 서열번호 340, 서열번호 524, 서열번호 526, 서열번호 528, 서열번호 530, 서열번호 532 또는 서열번호 534과 조합될 수 있다. V<sub>L</sub> 도메인은 본원에 기술된 임의의 경쇄 불변 영역 서열, 예로 서열번호 207, 서열번호 209, 서열번호 211, 서열번호 213, 서열번호 215, 서열번호 217, 서열번호 219, 서열번호 221, 서열번호 223, 서열번호 225, 서열번호 227, 서열번호 229, 서열번호 231, 서열번호 233, 서열번호 235, 서열번호 237, 서열번호 536 또는 서열번호 538과 조합될 수 있다. 전장의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 496 (중쇄 핵산 서열은 서열번호 497)이다. 전장의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 503 (경쇄 핵산 서열은 서열번호 504)이다.

[1239] 항체 STIM001 내지 009는 본원에 이의 내용이 참고문헌으로 통합되는 영국 특허출원 GB 1620414.1 (2016년 12월 1일 제출)에 보다 자세하게 기술된다. ICOS 항체는 또한 다음의 번호매김된 문장에서와 같이 기술될 것이다.

[1240] 문장 1. 인간 및/또는 마우스 ICOS의 세포외 도메인과 결합하는 단리된 항체로서,

[1241] 상보성 결정 영역 (CDR) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 항체 V<sub>H</sub>도메인 및

[1242] 상보성 결정 영역 (CDR) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는 항체 V<sub>L</sub> 도메인을 포함하고,

[1243] HCDR1은 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 HCDR1이거나 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 해당 HCDR1을 포함하고,

[1244] HCDR2는 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 HCDR2이거나 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 HCDR2를 포함하고,

[1245] HCDR3은 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 HCDR3이거나 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 HCDR3을 포함하는, 항체.

[1246] 문장 2. 항체 중쇄 CDR은 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 CDR이거나, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009 중쇄 CDR을 포함하는, 문장 1에 따른 항체.

[1247] 문장 3. 항체 V<sub>H</sub> 도메인은 STIM003의 중쇄 CDR을 갖는, 문장 2에 따른 항체.

[1248] 문장 4. 인간 및/또는 마우스 ICOS의 세포외 도메인과 결합하는 단리된 항체로서,

- [1249] 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 항체  $V_H$ 도메인 및
- [1250] 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는 항체  $V_L$  도메인을 포함하고,
- [1251] LCDR1은 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 LCDR1이거나, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 LCDR1을 포함하고,
- [1252] LCDR2는 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 LCDR2이거나 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 LCDR2를 포함하고,
- [1253] LCDR3은 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 LCDR3이거나 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 LCDR3을 포함하는, 항체.
- [1254] 문장 5. 항체 경쇄 CDR은 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 CDR이거나, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009 경쇄 CDR을 포함하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체.
- [1255] 문장 6. 항체  $V_L$  도메인은 STIM003의 경쇄 CDR을 가지는, 문장 5에 따른 항체.
- [1256] 문장 7. 인간 생식계열 유전자 분절 서열의  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인 구조를 영역을 포함하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체.
- [1257] 문장 8. 임의의 선행 문장에 따른 항체로서,
- [1258] (i) 인간 중쇄 V 유전자 분절, 인간 중쇄 D 유전자 분절 및 인간 중쇄 J 유전자 분절의 재조합으로부터 유래하고,
- [1259] V 유전자 분절은 IGHV1-18 (예로, V1-18\*01), IGVH3-20 (예로, V3-20\*d01), IGVH3-11 (예로, V3-11\*01) 또는 IGVH2-5 (예로, V2-5\*10)이고/거나;
- [1260] D 유전자 분절은 IGHD6-19 (예로, IGHD6-19\*01), IGHD3-10 (예로, IGHD3-10\*01) 또는 IGHD3-9 (예로, IGHD3-9\*01)이고/거나;
- [1261] J 유전자 분절은 IGHJ6 (예로, IGHJ6\*02), IGHJ4 (예로, IGHJ4\*02) 또는 IGHJ3 (예로, IGHJ3\*02)이거나;
- [1262] (ii) 구조를 영역 FR1, FR2, FR3 및 FR4를 포함하고,
- [1263] FR1은 선택적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 변경을 갖는 인간 생식계열 V 유전자 분절 IGHV1-18 (예로, V1-18\*01), IGVH3-20 (예로, V3-20\*d01), IGVH3-11 (예로, V3-11\*01) 또는 IGVH2-5 (예로, V2-5\*10)과 함께 정렬하고/거나,
- [1264] FR2은 선택적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 변경을 갖는 인간 생식계열 V 유전자 분절 IGHV1-18 (예로, V1-18\*01), IGVH3-20 (예로, V3-20\*d01), IGVH3-11 (예로, V3-11\*01) 또는 IGVH2-5 (예로, V2-5\*10)과 함께 정렬하고/거나,
- [1265] FR3은 선택적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 변경을 갖는 IGHV1-18 (예로, V1-18\*01), IGVH3-20 (예로, V3-20\*d01), IGVH3-11 (예로, V3-11\*01) 또는 IGVH2-5 (예로, V2-5\*10)과 함께 정렬하고/거나,
- [1266] FR4은 선택적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 변경을 갖는 인간 생식계열 V 유전자 분절 IGJH6 (예로, JH6\*02), IGJH4 (예로, JH4\*02) 또는 IGJH3 (예로, JH3\*02)과 함께 정렬하는,  $V_H$  도메인을 포함하는, 항체.
- [1267] 조항 9. 임의의 선행 문장에 따른 항체로서,
- [1268] (i) 인간 경쇄 V 유전자 분절 및 인간 경쇄 J 유전자 분절의 재조합으로부터 유래하고,
- [1269] V 유전자 분절은 IGKV2-28 (예로, IGKV2-28\*01), IGKV3-20 (예로, IGKV3-20\*01), IGKV1D-39 (예로, IGKV1D-39\*01) 또는 IGKV3-11 (예로, IGKV3-11\*01)이고/거나,
- [1270] J 유전자 분절 IGKJ4 (예로, IGKJ4\*01), IGKJ2 (예로, IGKJ2\*04), IGLJ3 (예로, IGKJ3\*01) 또는 IGKJ1



(예로, IGKJ1\*01)이거나;

- [1271] (ii) 구조를 영역 FR1, FR2, FR3 및 FR4를 포함하고,
- [1272] FR1은 선택적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 변경을 갖는 인간 생식계열 V 유전자 분절 IGKV2-28 (예로, IGKV2-28\*01), IGKV3-20 (예로, IGKV3-20\*01), IGKV1D-39 (예로, IGKV1D-39\*01) 또는 IGKV3-11 (예로, IGKV3-11\*01)과 함께 정렬하고,
- [1273] FR2은 선택적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 변경을 갖는 인간 생식계열 V 유전자 분절 IGKV2-28 (예로, IGKV2-28\*01), IGKV3-20 (예로, IGKV3-20\*01), IGKV1D-39 (예로, IGKV1D-39\*01) 또는 IGKV3-11 (예로, IGKV3-11\*01)과 함께 정렬하고/거나,
- [1274] R3은 선택적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 변경을 갖는 IGKV2-28 (예로, IGKV2-28\*01), IGKV3-20 (예로, IGKV3-20\*01), IGKV1D-39 (예로, IGKV1D-39\*01) 또는 IGKV3-11 (예로, IGKV3-11\*01)과 함께 정렬하고/거나,
- [1275] FR4는 선택적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 변경을 갖는 J 유전자 분절 IGKJ4 (예로, IGKJ4\*01), IGKJ2 (예로, IGKJ2\*04), IGKJ3 (예로, IGKJ3\*01) 또는 IGKJ1 (예로, IGKJ1\*01)과 함께 정렬하는, 항체 VL 도메인을 포함하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체.
- [1276] 문장 10. STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009이거나, STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 항체 VH 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 상기 항체 VH 도메인을 포함하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체.
- [1277] 문장 11. STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009이거나, STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 항체 VL 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 상기 항체 VL 도메인을 포함하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체.
- [1278] 문장 12. 문장 11에 따른 항체로서,
- [1279] STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 VH 도메인으로부터 선택되거나, STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 항체 VH 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 항체 VH 도메인 및
- [1280] 선택된 항체의 VL 도메인이거나, 상기 선택된 항체의 항체 VL 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가지는 항체 VL 도메인을 포함하는, 항체.
- [1281] 문장 13. STIM003 VH 도메인 및 STIM003 VL 도메인을 포함하는, 문장 12에 따른 항체.
- [1282] 문장 14. 항체 불변 영역을 포함하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체.
- [1283] 문장 15. 불변 영역은 인간 중쇄 및/또는 경쇄 불변 영역을 포함하는, 문장 14에 따른 항체.
- [1284] 문장 16. 불변 영역은 Fc 효과기 양성인, 문장 14 또는 문장 15에 따른 항체.
- [1285] 문장 17. 미가공 인간 Fc 영역과 비교하여 증진된 ADCC, ADCP, 및/또는 CDC 기능을 가지는 Fc 영역을 포함하는, 문장 16에 따른 항체.
- [1286] 문장 18. 항체는 IgG1인, 임의의 문장 14 내지 17에 따른 항체.
- [1287] 문장 19. 항체는 퓨코실화되지 않은, 문장 17 또는 문장 18에 따른 항체.
- [1288] 문장 20. 세포독성 약물 또는 전구-약물에 컨주게이션된, 임의의 선행 문장에 따른 항체.
- [1289] 문장 21. 다중특이적 항체인, 임의의 선행 문장에 따른 항체.
- [1290] 문장 22. STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM004, STIM005, STIM006, STIM007, STIM008 또는 STIM009의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 인간의 IgG1 항체와 인간 ICOS 결합에 대한 결합을 경쟁하는 단리된 항체.

- [1291] 문장 23. 표면 플라스몬 공명에 의해 결정되는 바 50 nM 미만의 친화도 (KD)로 인간 및 마우스 ICOS의 세포외 도메인과 결합하는, 단리된 항체.
- [1292] 문장 24. 표면 플라스몬 공명에 의해 결정되는 바 5 nM 미만의 친화도 (KD)로 인간 및 마우스 ICOS의 세포외 도메인과 결합하는, 문장 23에 따른 항체.
- [1293] 문장 25. 인간 ICOS의 세포외 도메인과 결합하는 KD는 마우스 ICOS의 세포외 도메인과 결합하는 KD의 10 배 이내인, 문장 23 또는 문장 24에 따른 항체.
- [1294] 문장 26. 임의의 선행 문장에 따른 단리된 항체 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물.
- [1295] 문장 27. 임의의 문장 1 내지 25에 따른 항체를 인코딩하는 단리된 핵산 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물.
- [1296] 문장 28. 환자에서 조절 T-세포를 고갈시키고/거나 효과기 T-세포 반응을 증가시키는 방법으로서, 문장 26에 따른 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1297] 문장 29. 환자에서 조절 T 세포를 고갈시키고/거나 효과기 T 세포 반응을 증가시킴으로써 요법에 순응하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 문장 26에 따른 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1298] 문장 30. 요법에 의해 인간 신체의 치료 방법에 사용하기 위한, 문장 26에 따른 조성물.
- [1299] 문장 31. 환자에서 조절 T-세포를 고갈시키고/거나 효과기 T-세포 반응을 증가시키는데 사용하기 위한, 문장 30에 따른 조성물.
- [1300] 문장 32. 환자에서 조절 T-세포를 고갈시키고/거나 효과기 T-세포 반응을 증가시킴으로써 요법에 순응하는 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한, 문장 30에 따른 조성물.
- [1301] 문장 33. 질환은 암 또는 고형 종양인, 문장 29에 따른 방법 또는 문장 32에 따른 조성물.
- [1302] 문장 34. 방법은 환자에게 상기 항체 및 또 다른 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 임의의 문장 29 내지 33에 따른 방법 또는 항체 또는 조성물.
- [1303] 문장 35. 치료제가 항-PDL1 항체인, 문장 34에 따른 방법 또는 조성물.
- [1304] 문장 36. 항-ICOS 항체 및 항-PDL1 항체는 각각 ADCC, ADCP 및/또는 CDC를 매개할 수 있는, 문장 35에 따른 방법 또는 조성물.
- [1305] 문장 37. 항-ICOS 항체는 인간 IgG1 항체이고, 항-PDL1 항체는 인간 IgG1 항체인, 문장 35에 따른 방법 또는 조성물.
- [1306] 문장 38. 다른 치료제가 IL-2인, 문장 34에 따른 방법 또는 조성물.
- [1307] 문장 39. 방법은 다른 치료제를 투여한 이후에 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 임의의 문장 34 내지 38에 따른 방법 또는 조성물.
- [1308] 문장 40. 임의의 문장 28 내지 39에 따른 방법 또는 조성물로서,
- [1309] 항-ICOS 항체는 전구-약물에 컨쥬게이션되고,
- [1310] 방법 또는 사용은
- [1311] 항-ICOS 항체를 환자에게 투여하는 단계 및
- [1312] 표적 조직 부위에서 전구-약물을 선택적으로 활성화시키는 단계를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [1313] 문장 41. 환자는 고형암을 가지고, 방법은 종양에서 전구-약물을 선택적으로 활성화시키는 단계를 포함하는, 문장 40에 따른 방법 또는 조성물.
- [1314] 문장 42. 전구-약물을 광활성화를 통해 선택적으로 활성화시키는 단계를 포함하는, 문장 40 또는 문장 41에 따른 방법 또는 조성물.
- [1315] 문장 43. 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-ICOS 인간 IgG1 항체 및 항-PDL1 인간 IgG1 항체의 조

합.

- [1316] 문장 44. 항-ICOS 항체 및 항-PD -L1 항체는 투여를 위한 별도의 조성물로 제공되는, 문장 43에 따른 조합.
- [1317] 문장 45. 인간 IgG1 불변 영역은 첨부된 서열 목록에 도시된 야생형 아미노산 서열을 갖는, 문장 37에 따른 방법 또는 조성물 또는 문장 43 또는 문장 44에 따른 조합.
- [1318] 문장 46. 환자에서 ICOS 양성 조절 T-세포의 급상승을 감소시키거나 역전시키는 방법에 사용하기 위한 항-ICOS 항체로서, 상기 급상승은 또 다른 치료제로의 환자의 치료로부터 유발되는, 항체.
- [1319] 문장 47. 환자를 치료하는 방법으로서, ICOS 양성 조절 T-세포의 급상승을 감소시키거나 역전시키는 단계를 포함하고, 상기 급상승은 또 다른 치료제로의 환자의 치료로부터 유발되는, 방법.
- [1320] 문장 48. 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-ICOS 항체로서, 상기 방법은 또 다른 치료제로의 치료 이후에 ICOS-양성 조절 T 세포의 수준이 증가한 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 항-ICOS 항체.
- [1321] 문장 49. 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 또 다른 치료제로의 치료 이후에 ICOS-양성 조절 T 세포의 수준이 증가한 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1322] 문장 50. 방법은 환자에게 치료제를 투여하는 단계, 상기 치료제로의 치료 이후에 환자가 ICOS-양성 조절 T 세포의 수준이 증가하는지 여부를 결정하는 단계 및 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하여 조절 T 세포의 수준을 감소시키는 단계를 포함하는, 문장 46 또는 문장 48에 따른 항-ICOS 항체 또는 문장 47 또는 문장 49에 따른 방법.
- [1323] 문장 51. 치료제는 IL-2 또는 면역조절성 항체 (예로, 항-PDL-1, 항-PD-1 또는 항-CTLA-4)인, 임의의 문장 46 내지 50에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1324] 문장 52. 방법은 암, 예로 전이성 흑색종과 같은 흑색종을 치료하는 단계를 포함하는, 임의의 문장 46 내지 51에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1325] 문장 53. 환자의 암 세포에 대한 생체내 백신 접종에 의해 환자에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-ICOS 항체로서, 상기 방법은
- [1326] 암 세포의 면역학적 세포 사멸을 초래하여 항원-특이적 효과기 T 세포에 대한 항원의 제시를 유도하는 요법으로 환자를 치료하는 단계 및
- [1327] 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하고, 항-ICOS 항체는 항원-특이적 효과기 T 세포 반응을 증진시키는 단계를 포함하는, 항-ICOS 항체.
- [1328] 문장 54. 환자의 암 세포에 대한 생체내 백신 접종에 의해 환자에서 암을 치료하는 방법으로서,
- [1329] 암 세포의 면역학적 세포 사멸을 초래하여 항원-특이적 효과기 T 세포에 대한 항원의 제시를 유도하는 요법으로 환자를 치료하는 단계 및
- [1330] 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하고, 항-ICOS 항체는 항원-특이적 효과기 T 세포 반응을 증진시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [1331] 문장 55. 환자의 암 세포에 대한 생체내 백신 접종에 의해 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하고,
- [1332] 환자는 암 세포의 면역학적 세포 사멸을 초래하여 항원-특이적 효과기 T-세포에 대한 항원의 제시를 유도하는 요법으로 이전에 치료받았던 대상이고,
- [1333] 항-ICOS 항체는 항원 특이적 효과기 T-세포 반응을 증진시키는, 방법.
- [1334] 문장 56. 면역학적 세포 사멸을 초래하는 요법은 암 세포의 방사선 조사, 화학치료제의 투여 및/또는 종양-관련 항원에게 유도된 항체의 투여인, 임의의 문장 53 내지 55에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1335] 문장 57. 화학치료제는 옥살리플라틴인, 문장 56에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1336] 문장 58. 종양-관련 항원은 HER2 또는 CD20인, 문장 56에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.

- [1337] 문장 59. 환자에게 백신 접종하는 방법에 사용하기 위한 항-ICOS 항체로서, 상기 방법은 환자에게 항체 및 백신 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 항-ICOS 항체.
- [1338] 문장 60. 환자에게 백신 접종하는 방법으로서, 상기 방법은 항-ICOS 항체 및 백신 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1339] 문장 61 백신 조성물은 B형 간염, 말라리아 또는 HIV에 대한 백신인, 문장 59에 따른 항-ICOS 항체 또는 문장 60에 따른 방법.
- [1340] 문장 62. 환자의 암을 치료하는 방법에 사용하는 항-ICOS 항체로서, 암은 ICOS 리간드 및/또는 Foxp3의 발현에 대한 양성인 것을 특징으로 하거나 하였던, 항-ICOS 항체.
- [1341] 문장 63. 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 암은 ICOS 리간드 및/또는 FOXP3의 발현에 대해 양성인 것을 특징으로 하거나 하였고, 상기 방법은 항-ICOS 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1342] 문장 64. 문장 62에 따른 항-ICOS 항체 또는 문장 63에 따른 방법으로서, 방법은
- [1343] 환자로부터의 시료를 테스트하여 암이 ICOS 리간드 및/또는 FOXP3을 발현하는 것을 결정하는 단계;
- [1344] 항-ICOS 항체로의 치료를 위해 환자를 선별하는 단계; 및
- [1345] 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1346] 문장 65. 방법이 테스트 시료가 암이 ICOS 리간드 및/또는 FOXP3의 발현에 대해 양성인 것을 나타낸 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 문장 62에 따른 항-ICOS 항체 또는 문장 63에 따른 방법.
- [1347] 문장 66. 시료는 고형 종양의 생검 시료인, 문장 64 또는 문장 65에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1348] 문장 67. 환자의 암을 치료하는 방법에 사용하는 항-ICOS 항체로서, 암은 면역종양학 약물 예로 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CD137 항체 또는 항-GITR 항체로의 치료에 불응성인 것을 특징으로 하거나 하였던, 항-ICOS 항체.
- [1349] 문장 68. 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 암은 면역종양학 약물 예로 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CD137 항체 또는 항-GITR 항체로의 치료에 불응성인 것을 특징으로 하거나 하였고, 상기 방법은 항-ICOS 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1350] 문장 69. 문장 67에 따른 항-ICOS 항체 또는 문장 68에 따른 방법으로서, 방법은
- [1351] 면역종양학 약물로 환자를 치료하는 단계;
- [1352] 암이 약물에 반응하지 않는 것을 결정하는 단계;
- [1353] 항-ICOS 항체로의 치료를 위해 환자를 선별하는 단계; 및
- [1354] 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1355] 문장 70. 방법이 면역종양학 약물로의 이전의 치료에 암이 반응하지 않은 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 문장 67에 따른 항-ICOS 항체 또는 문장 68에 따른 방법.
- [1356] 문장 71. 암은 ICOS 리간드를 발현하는 능력을 획득하였던 세포로부터 유래한 종양인, 임의의 문장 62 내지 70에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1357] 문장 72. 암은 흑색종인, 문장 71에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1358] 문장 73. 암은 B 림프구 (예로, 확산성 대형 B 세포 림프종과 같은 B 세포 림프종) 또는 T 림프구와 같은 항원-제시 세포로부터 유래하는, 임의의 문장 62 내지 70에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1359] 문장 74. 암은 항-CD20 항체로의 치료에 저항성인, 임의의 문장 62 내지 70에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1360] 문장 75. 암은 B 세포 림프종인, 문장 74에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1361] 문장 76. 항-CD20 항체는 리투시마브인, 문장 75에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1362] 문장 77. 임의의 문장 74 내지 76에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법으로서, 방법이 환자를 항-CD20 항체로

치료하는 단계;

- [1363] 암이 항-CD20 항체에 반응하지 않는 것을 결정하는 단계;
- [1364] 환자로부터의 시료를 테스트하여 암이 ICOS 리간드를 발현하는 것을 결정하는 단계;
- [1365] 항-ICOS 항체로의 치료를 위해 환자를 선별하는 단계; 및
- [1366] 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1367] 문장 78. 방법이 항-CD20 항체로의 이전의 치료에 암이 반응하지 않은 환자에게 항-ICOS 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 임의의 문장 74 내지 76에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1368] 문장 79. 암은 고형 종양인, 임의의 문장 52 내지 78에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1369] 문장 80. 암은 혈액학적 액체 종양인, 임의의 문장 52 내지 78에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1370] 문장 81. 종양은 조절 T 세포가 높은, 문장 79 또는 80에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1371] 문장 82. 항-ICOS 항체는 임의의 문장 1 내지 25에서 정의된 바와 같거나 문장 26에 따른 조성물로 제공되는, 임의의 문장 43 내지 81에 따른 항-ICOS 항체 또는 방법.
- [1372] 문장 83. 인간 가변 영역 유전자 분절을 인코딩하는 인간 또는 인간화 면역글로불린 유전자좌를 포함하는 게놈을 가진 유전자전환 비-인간 포유동물로서, 포유동물은 ICOS를 발현하지 않는, 유전자전환 포유동물.
- [1373] 문장 84. 인간 및 비-인간 ICOS의 세포의 도메인과 결합하는 항체를 생산하는 방법으로서,
- [1374] (a) 문장 83에 따른 포유동물을 인간 ICOS 항원으로 면역화하는 단계;
- [1375] (b) 포유동물에 의해 생성된 항체를 단리하는 단계;
- [1376] (c) 인간 및 비-인간 ICOS와 결합하는 능력에 대해 항체를 테스트하는 단계; 및
- [1377] (d) 인간 및 비-인간 ICOS 둘 다와 결합하는 하나 이상의 항체를 선별하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1378] 문장 85. 인간 ICOS를 발현하는 세포로 포유동물을 면역화하는 단계를 포함하는, 문장 84에 따른 방법.
- [1379] 문장 86. 문장 84 또는 문장 85에 따른 방법으로서,
- [1380] (c) 항체를 표면 플라스몬 공명을 사용하여 인간 및 비-인간 ICOS와 결합하는 능력에 대해 테스트하여 결합 친화성을 결정하는 단계; 및
- [1381] (d) 인간 ICOS에 대한 결합의 KD가 50 nM 미만이고, 비-인간 ICOS에 대한 결합의 KD가 500 nM 미만인 하나 이상의 항체를 선별하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1382] 문장 87. 문장 86에 따른 방법으로서,
- [1383] (d) 인간 ICOS에 대한 결합의 KD가 10 nM 미만이고, 비-인간 ICOS에 대한 결합의 KD가 100 nM 미만인 하나 이상의 항체를 선별하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1384] 문장 88. 임의의 문장 84 내지 87에 따른 방법으로서,
- [1385] (c) 상기 항체를 표면 플라스몬 공명을 사용하여 인간 및 비-인간 ICOS와 결합하는 능력에 대해 테스트하여 결합 친화성을 결정하는 단계; 및
- [1386] (d) 인간 ICOS에 대한 결합의 KD가 비-인간 ICOS에 대한 결합의 KD의 10배 이내인 하나 이상의 항체를 선별하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1387] 문장 89. 문장 88에 따른 방법으로서,
- [1388] (d) 인간 ICOS에 대한 결합의 KD가 비-인간 ICOS에 대한 결합의 KD의 5배 이내인 하나 이상의 항체를 선별하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1389] 문장 90. 포유동물과 동일한 종으로부터의 비-인간 ICOS와 결합하는 능력에 대해 항체를 테스트하는 단계를 포함하는, 임의의 문장 84 내지 89에 따른 방법.
- [1390] 문장 91. 포유동물과 상이한 종으로부터의 비-인간 ICOS와 결합하는 능력에 대해 항체를 테스트하는 단



계를 포함하는, 임의의 문장 84 내지 90에 따른 방법.

- [1391] 문장 92. 포유동물은 마우스 또는 래트인, 임의의 문장 84 내지 91에 따른 방법.
- [1392] 문장 93. 비-인간 ICOS는 마우스 ICOS 또는 래트 ICOS인, 임의의 문장 84 내지 92에 따른 방법.
- [1393] 문장 94. 인간 또는 인간화 면역글로불린 유전자좌가 내인성 불변 영역의 상류에 인간 가변 영역 유전자 분절을 포함하는, 임의의 문장 84 내지 93에 따른 방법.
- [1394] 문장 95. 문장 94에 따른 방법으로서,
- [1395] (a) 문장 83에 따른 포유동물을 인간 ICOS 항원으로 면역화하고, 상기 포유동물은 마우스인 단계;
- [1396] (b) 마우스에 의해 생성된 항체를 분리하는 단계;
- [1397] (c) 상기 항체를 인간 및 비-인간 ICOS와 결합하는 능력에 대해 테스트하는 단계; 및
- [1398] (d) 인간 및 비-인간 ICOS 둘 다와 결합하는 하나 이상의 항체를 선별하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1399] 문장 96. 항체 중쇄 가변 도메인 및/또는 항체 경쇄 가변 도메인을 인코딩하는 핵산을 분리하는 단계를 포함하는, 임의의 문장 84 내지 95에 따른 방법.
- [1400] 문장 97. 포유동물이 인간 가변 영역 유전자 분절 및 내인성 불변 영역의 재조합을 통해 항체를 생성하는, 임의의 문장 84 내지 96에 따른 방법.
- [1401] 문장 98. 중쇄 및/또는 경쇄 가변도메인을 인코딩하는 핵산을 인간 중쇄 불변 영역 및/또는 인간 경쇄 불변 영역을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 각각 컨주게이션하는 단계를 포함하는, 문장 96 또는 문장 97에 따른 방법.
- [1402] 문장 99. 핵산을 숙주 세포 내로 도입하는 단계를 포함하는, 임의의 문장 96 내지 98에 따른 방법.
- [1403] 문장 100. 숙주 세포를 항체 또는 항체 중쇄 및/또는 경쇄 가변 도메인의 발현 조건 하에 배양하는 단계를 포함하는, 문장 99에 따른 방법.
- [1404] 문장 101. 임의의 문장 84 내지 100에 따른 방법에 의해 생산되는, 항체 또는 항체 중쇄 및/또는 경쇄 가변 도메인.
- [1405] 문장 102. ICOS와 결합하는 항체를 선별하는, 선택적으로 ICOS 작동제 항체를 선별하는 방법으로서, 검정법은
- [1406] 테스트 웰의 기질에 고정화된 (부착되거나 밀착된) 항체 어레이를 제공하는 단계;
- [1407] ICOS-발현 세포 (예로, 활성화된 일차 T 세포 또는 MJ 세포)를 테스트 웰에 첨가하는 단계;
- [1408] 세포의 형태를 관찰하는 단계;
- [1409] 웰 내의 기질에 대해 원형 내지 평면이 된 세포의 모양 변화를 검출하고, 모양 변화가 항체가 ICOS, 선택적으로 ICOS 작동제 항체와 결합하는 항체인 것을 나타내는 단계;
- [1410] 테스트 웰로부터 항체를 선별하는 단계;
- [1411] 선택된 항체의 CDR을 인코딩하는 핵산을 발현시키는 단계; 및
- [1412] 항체를 하나 이상의 추가적인 성분을 포함하는 조성물 내에 제형화하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1413] 항-ICOS 항체를 설명하는 대안의 문장이 하기에 기술된다.
- [1414] 문장 1a. 인간 ICOS (hICOS) (서열번호 508, 507 및/또는 506)에 특이적으로 결합하고,
- [1415] a) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM001과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 365의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 365의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,
- [1416] b) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM002와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 379의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 379의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,

- [1417] c) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM002-B와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 393의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 393의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,
- [1418] d) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM003과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 407의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 407의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,
- [1419] e) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM004와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 421의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 421의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,
- [1420] f) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM005와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 437의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 437의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,
- [1421] g) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM006과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 451의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 451의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,
- [1422] h) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM007과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 465의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 465의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,
- [1423] i) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM008과 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 479의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 479의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고,
- [1424] j) 상기 hICOS에 대한 결합을 항체 STIM009와 경쟁하는 항체 또는 이의 단편으로서, 서열번호 493의 CDRH3 서열 또는 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 493의 CDRH3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.
- [1425] 문장 2a. 문장 1a에 따른 항체 또는 이의 단편으로서, V<sub>H</sub> 도메인이
- [1426] a) 서열번호 363의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 363의 CDRH1 서열;
- [1427] b) 서열번호 377의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 377의 CDRH1 서열;
- [1428] c) 서열번호 391의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 391의 CDRH1 서열;
- [1429] d) 서열번호 405의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 405의 CDRH1 서열;
- [1430] e) 서열번호 419의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 419의 CDRH1 서열;
- [1431] f) 서열번호 435의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 435의 CDRH1 서열;
- [1432] g) 서열번호 449의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 449의 CDRH1 서열;
- [1433] h) 서열번호 463의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 463의 CDRH1 서열;
- [1434] i) 서열번호 477의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 477의 CDRH1 서열; 또는
- [1435] j) 서열번호 491의 CDRH1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 491의 CDRH1 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.
- [1436] 문장 3a. 문장 1a 또는 문장 2a에 따른 항체 또는 이의 단편으로서, V<sub>H</sub> 도메인이
- [1437] a) 서열번호 364의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 364의 CDRH2 서열;
- [1438] b) 서열번호 378의 CDRH3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 378의 CDRH2 서열;

- [1439] c) 서열번호 392의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 392의 CDRH2 서열;
- [1440] d) 서열번호 406의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 406의 CDRH2 서열;
- [1441] e) 서열번호 420의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 420의 CDRH2 서열;
- [1442] f) 서열번호 436의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 436의 CDRH2 서열;
- [1443] g) 서열번호 450의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 450의 CDRH2 서열;
- [1444] h) 서열번호 464의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 464의 CDRH2 서열;
- [1445] i) 서열번호 478의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 478의 CDRH2 서열; 또는
- [1446] j) 서열번호 492의 CDRH2 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 492의 CDRH2 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.
- [1447] 문장 4a. 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 이의 단편으로서,  $V_H$  도메인이
- [1448] a) 서열번호 366의 아미노산 서열, 또는 서열번호 366과 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1449] b) 서열번호 380의 아미노산 서열, 또는 서열번호 380과 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1450] c) 서열번호 394의 아미노산 서열, 또는 서열번호 394와 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1451] d) 서열번호 408의 아미노산 서열, 또는 서열번호 408과 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1452] e) 서열번호 422의 아미노산 서열, 또는 서열번호 422와 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1453] f) 서열번호 438의 아미노산 서열, 또는 서열번호 438과 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1454] g) 서열번호 452의 아미노산 서열, 또는 서열번호 452와 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하고;
- [1455] h) 서열번호 466의 아미노산 서열, 또는 서열번호 466과 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1456] i) 서열번호 480의 아미노산 서열, 또는 서열번호 480과 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1457] j) 서열번호 494의 아미노산 서열, 또는 서열번호 494와 적어도 98% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.
- [1458] 문장 5a. 상기  $V_H$  도메인의 제 1 및 제 2 사본을 포함하는 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [1459] 문장 6a. 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 이의 단편으로서,
- [1460] a) 서열번호 370의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 370의 CDRL1 서열;
- [1461] b) 서열번호 384의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 384의 CDRL1 서열;

- [1462] c) 서열번호 398의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 398의 CDRL1 서열;
- [1463] d) 서열번호 412의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 412의 CDRL1 서열;
- [1464] e) 서열번호 426의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 426의 CDRL1 서열;
- [1465] f) 서열번호 442의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 442의 CDRL1 서열;
- [1466] g) 서열번호 456의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 456의 CDRL1 서열;
- [1467] h) 서열번호 470의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 470의 CDRL1 서열;
- [1468] i) 서열번호 484의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 484의 CDRL1 서열; 또는
- [1469] j) 서열번호 498의 CDRL1 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 498의 CDRL1 서열을 포함하는,  $V_L$  도메인을 포함하는 항체 또는 이의 단편.
  
- [1470] 문장 7a. 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 이의 단편으로서,  $V_L$  도메인이
- [1471] a) 서열번호 371의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 371의 CDRL2 서열;
- [1472] b) 서열번호 385의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 385의 CDRL2 서열;
- [1473] c) 서열번호 399의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 399의 CDRL2 서열;
- [1474] d) 서열번호 413의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 413의 CDRL2 서열;
- [1475] e) 서열번호 427의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 427의 CDRL2 서열;
- [1476] f) 서열번호 443의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 443의 CDRL2 서열;
- [1477] g) 서열번호 457의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 457의 CDRL2 서열;
- [1478] h) 서열번호 471의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 471의 CDRL2 서열;
- [1479] i) 서열번호 485의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 485의 CDRL2 서열; 또는
- [1480] j) 서열번호 499의 CDRL2 서열 또는 1개의 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 499의 CDRL2 서열을 포함하는, 상기  $V_L$  도메인을 포함하는 항체 또는 이의 단편.
  
- [1481] 문장 8a. 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 이의 단편으로서,  $V_L$  도메인이
- [1482] a) 서열번호 372의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 372의 CDRL3 서열;
- [1483] b) 서열번호 386의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 386의 CDRL3 서열;
- [1484] c) 서열번호 400의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 400의 CDRL3 서열;
- [1485] d) 서열번호 414의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 414의 CDRL3 서열;
- [1486] e) 서열번호 428의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 428의 CDRL3 서열;
- [1487] f) 서열번호 444의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 444의 CDRL3 서열;
- [1488] g) 서열번호 458의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 458의 CDRL3 서열;
- [1489] h) 서열번호 472의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 472의 CDRL3 서열;

- [1490] i) 서열번호 486의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 486의 CDRL3 서열; 또는
- [1491] j) 서열번호 500의 CDRL3 서열 또는 2 또는 1개의 아미노산 치환(들)을 포함하는 서열번호 500의 CDRL3 서열을 포함하는, 상기  $V_L$  도메인을 포함하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 이의 단편.
- [1492] 문장 9a. 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 이의 단편으로서,  $V_L$  도메인이
- [1493] a) 서열번호 373의 아미노산 서열, 또는 서열번호 373과 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1494] b) 서열번호 387의 아미노산 서열, 또는 서열번호 387과 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1495] c) 서열번호 401의 아미노산 서열, 또는 서열번호 401과 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1496] d) 서열번호 415의 아미노산 서열, 또는 서열번호 415와 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1497] e) 서열번호 429의 아미노산 서열, 또는 서열번호 429와 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1498] f) 서열번호 445의 아미노산 서열, 또는 서열번호 445와 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1499] g) 서열번호 459의 아미노산 서열, 또는 서열번호 459와 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1500] h) 서열번호 473의 아미노산 서열, 또는 서열번호 473과 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열;
- [1501] i) 서열번호 487의 아미노산 서열, 또는 서열번호 487과 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열; 또는
- [1502] j) 서열번호 501의 아미노산 서열, 또는 서열번호 501과 적어도 98% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는, 상기  $V_L$  도메인을 포함하는 항체 또는 이의 단편.
- [1503] 문장 10a. 하나의 또는 상기  $V_L$  도메인의 제 1 및 제 2 사본을 포함하는, 문장 6a 내지 9a 중 어느 하나에 따른 항체 또는 단편.
- [1504] 문장 11. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이고, 선택적으로 보존적 치환은 다음으로부터 선택된 여섯 개의 군 (각 군은 서로에 대해 보존적 치환인 아미노산 포함) 중 하나로부터 선택되는, 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 단편:
  - [1505] 1) 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T);
  - [1506] 2) 아스파르트산 (D), 글루탐산 (E);
  - [1507] 3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q);
  - [1508] 4) 아르기닌 (R), 라이신 (K);
  - [1509] 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V); 및
  - [1510] 6) 페닐알라닌 (F), 타이로신 (Y), 트립토판 (W).
- [1511] 문장 12a. 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편으로서, 에피토프가
- [1512] a) 항체 STIM001이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;
- [1513] b) 항체 STIM002가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;



- [1514] c) 항체 STIM002-B가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;
- [1515] d) 항체 STIM003이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;
- [1516] e) 항체 STIM004가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;
- [1517] f) 항체 STIM005가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;
- [1518] g) 항체 STIM006이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;
- [1519] h) 항체 STIM007이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;
- [1520] i) 항체 STIM008이 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일하거나;
- [1521] j) 항체 STIM009가 특이적으로 결합하는 에피토프와 동일한, 항체 또는 이의 단편.
- [1522] 문장 13a. 에피토프가 무관한 아미노산 스캐닝에 의해 또는 X-선 결정학에 의해 확인되는, 문장 12a에 따른 항체 또는 단편.
- [1523] 문장 14a. 에피토프의 접촉 잔기가 무관한 아미노산 스캔, 예로 SPR에 의해 결정되는 알라닌 스캔에서 적어도 10배의 친화성 감소에 의해 정의되는, 문장 13a에 따른 항체 또는 단편.
- [1524] 문장 15a. 항체 또는 이의 단편으로서,
- [1525] a) 항체 STIM001과 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1526] b) 항체 STIM002와 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1527] c) 항체 STIM002-B와 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1528] d) 항체 STIM003과 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1529] e) 항체 STIM004와 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1530] f) 항체 STIM005와 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1531] g) 항체 STIM006과 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1532] h) 항체 STIM007과 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1533] i) 항체 STIM008과 hICOS에 대한 결합을 경쟁하거나;
- [1534] j) 항체 STIM009와 hICOS에 대한 결합을 경쟁하는, 항체 또는 이의 단편.
- [1535] 문장 16a. 시노몰거스 ICOS (서열번호 513 또는 서열번호 514) 및/또는 마우스 ICOS (서열번호 510, 서열번호 511 또는 서열번호 512)에 특이적으로 결합하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 단편.
- [1536] 문장 17a. hICOS 동종형 또는 천연형 변이체, 마우스 ICOS 동종형 또는 천연형 변이체 및/또는 시노몰거스 ICOS 동종형 또는 천연형 변이체에 특이적으로 결합하는, 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 단편.
- [1537] 문장 18a. hICOS 동종형이 서열번호 509에 정의된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는, 문장 17a에 따른 항체 또는 단편.
- [1538] 문장 19a. 항체 또는 단편이 인간 불변 영역, 예를 들어 효과기가 없는 인간 불변 영역 예로 IgG4 불변 영역 또는 IgG1 불변 영역과 같은 불변 영역을 포함하고, 선택적으로 불변 영역은 IgG4-PE (서열번호 199) 또는 무력화 IgG1 (서열번호 205)인, 임의의 선행 문장에 따른 항체 또는 단편.
- [1539] 문장 20a. 불변 영역이 마우스 불변 영역인, 문장 19a에 따른 항체 또는 단편.
- [1540] 문장 21a. 불변 영역이 CDC 및/또는 ADCC 활성을 가진, 문장 19a 또는 문장 20a에 따른 항체 또는 단편.
- [1541] **5. 항-ICOS 이중특이적 항체**
- [1542] 이전에 기술한 바와 같이, 본원에서 제공되는 PD-L1 항체는 개념 37 내지 40에서 상기 개시된 바와 같이, 다중 특이적 (예로, 이중특이적) 항체로서 형식화될 수 있다. 본원에 개시된 일 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 PD-L1 항체는 PD-L1 (예로, 인간 PD-L1) 및 ICOS (예로, 인간 ICOS와 같은 ICOS에 대한 작동제)에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 항체로 형식화될 수 있다.

- [1543] 따라서, PD-L1 (예로, 인간 PD-L1) 및 ICOS (예로, 인간 ICOS)에 대해 특이성을 갖는 다중특이체 (예로, 이중특이적 항체 또는 이중 결합 항체)가 제공된다. 일 구현예에서, 다중특이적 (예로, 이중특이적 또는 이중 결합) 항체는 ICOS (예로, 인간 ICOS)에 대한 작동제 활성을 갖는다.
- [1544] 다양한 ICOS-포함 다중특이적 항체는 하기 배열에 설명되어 있다.
- [1545] 배열 1. ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 또 다른 표적 항원과 결합하는 (및 선택적으로 이에 대한 특이성을 갖는) 다중특이적 항체 (예로, 이중특이적 항체 또는 이중-결합 항체).
- [1546] 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 또 다른 표적 항원에 결합하는 이중특이적 항체 또는 이중-결합 항체가 제공된다. 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 또 다른 표적 항원에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 항체 또는 이중-결합 항체가 제공된다. 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 또 다른 표적 항원에 결합하고 이중특이적 항체 형식이  $mAb^2$  인 이중특이적 항체가 제공된다. 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 또 다른 표적 항원에 결합하는 이중 특이적 항체로서, 이중특이적 항체 형식이  $mAb^2$ 이고, 또 다른 표적 항원에 대한 결합은 변형된 불변 영역 (예로, Fcab)에 의해 제공되는, 이중특이적 항체가 제공된다. 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 PD-L1 (예로, 인간 PD-L1)인 또 다른 표적 항원에 결합하는 이중특이적 항체로서, 이중특이적 항체 형식이  $mAb^2$ 이고, ICOS에 대한 결합은 변형된 불변 영역 (예로, Fcab)에 의해 제공되는, 이중특이적 항체가 제공된다. 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 PD-L1 (예로, 인간 PD-L1)인 또 다른 표적 항원에 결합하는 이중특이적 항체로서, 이중특이적 항체 형식이  $mAb^2$ 이고, ICOS에 대한 결합은 변형된 불변 영역 (예로, Fcab)에 의해 제공되는, 이중특이적 항체가 제공된다. 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 PD-L1 (예로, 인간 PD-L1)인 또 다른 표적 항원에 결합하는 이중특이적 항체로서, 이중특이적 항체 형식이  $mAb^2$ 이고, PD-L1에 대한 결합은 변형된 불변 영역 (예로, Fcab)에 의해 제공되는, 이중특이적 항체가 제공된다. 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 PD-L1 (예로, 인간 PD-L1)인 또 다른 표적 항원에 결합하는 이중특이적 항체로서, 이중특이적 항체 형식이  $mAb^2$ 이고, PD-L1에 대한 결합은 변형된 불변 영역 (예로, Fcab)에 의해 제공되고, ICOS에 대한 결합은 문장 1 내지 70에 기술된 임의의 항체 또는 하기 배열 5 또는 5a에 기술된 임의의 PD-L1 항체에 의해 제공되는, 이중특이적 항체가 제공된다. 일 구현예에서, ICOS (예로, 인간 ICOS) 및 PD-L1 (예로, 인간 PD-L1)인 또 다른 표적 항원에 결합하는 이중특이적 항체로서, 이중특이적 항체 형식이  $mAb^2$ 이고, PD-L1에 대한 결합은 변형된 불변 영역 (예로, Fcab)에 의해 제공되고, ICOS에 대한 결합은 문장 1 내지 102 또는 문장 1a 내지 21a에 기술된 임의의 항체에 의해 제공되는, 이중특이적 항체가 제공된다.
- [1547] 일 구현예에서, 다중특이적 (예로, 이중특이적 또는 이중-결합) 항체는 ICOS (예로, 인간 ICOS)에 대한 작동제 활성을 갖는다. 또 다른 표적 항원은 개념 39에서 특정된 임의의 표적 항원일 수 있다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3 및 VISTA, 예로 PD-L1, TIGIT, CTLA-4, TIM-3 및 LAG-3와 같은 면역 체크포인트 억제제이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 BTLA, hHVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRPa, CXCL9, CXCL10 및 CD155, 예로 GARP, SIRPa, CXCR4, BTLA, hVEM 및 CSF1R와 같은 면역조절제이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체), CD27 및 CD3 또는 CD137, GITR, OX40, CD40, CXCR3 (예로, 작동적 항-CXCR3 항체) 및 CD3, 예를 들어 CD137, GITR 및 OX40와 같은 면역활성제이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 PD-L1이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CTLA-4이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 TIGIT이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 TIM-3이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 LAG-3이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 GITR이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 VISTA이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CD137이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 SIRP  $\alpha$ 이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CXCL10이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CD155이다. 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원은 CD40이다. 이들 또 다른 표적 항원에 대한 항체는 본원에 상기 관점 1a에 기술된 임의의 이들 항체일 수 있다.
- [1548] 다중특이적, 이중특이적 또는 이중 결합 항체의 형식은 예를 들어 개념 37 내지 40에 개시된 바와 같이 본원에 개시된 임의의 형식일 수 있다. 상세하게, ICOS에 대한 결합 및/또는 특이성은 비-면역글로불린 형식, 예를 들어 T-세포 수용체 결합 도메인; 면역글로불린 슈퍼패밀리 도메인; 아그나탄 가변 림프구 수용체; 피브로넥틴 도메인 (예로, Adnectin<sup>TM</sup>); 불변 도메인이 기능적 CH1 도메인이 아닌 항체 불변 도메인 (예로, CH<sub>3</sub> 도메인, 예로 Fcab<sup>TM</sup>의 CH<sub>2</sub> 및/또는 CH<sub>3</sub>); scFv; (scFv)<sub>2</sub>; sc-다이아제; scFab; 셉티린 및 CTLA-4 (Evibody<sup>TM</sup>)로부터 선택된 스캐폴드로부터 유래한 에피토프 결합 도메인; 리포칼린 도메인; 단백질 A의 Z-도메인과 같은 단백질 A (예로, Affibody<sup>TM</sup> 또는 SpA); A-도메인 (예로, Avimer<sup>TM</sup> 또는 Maxibody<sup>TM</sup>); 열충격 단백질 (예로, GroE 및 GroES로부터

터 유래한 에피토프 결합 도메인); 트랜스페린 도메인 (트랜스체); 안키린 반복 단백질 (예로, DARPin™); 펩타이드 앵타머; C-유형 렉틴 도메인 (예로, 테트라렉틴™); 인간  $\gamma$ -크리스탈린 또는 인간 유비퀴틴 (아필린); PDZ 도메인; 전갈 독소; 및 인간 프로테아제 저해제의 쿠니츠 유형 도메인에 의해 제공될 수 있다. 또 다른 표적 항원에 대한 결합 및/또는 특이성은 면역글로불린-유래 항원-결합 단백질에 의해 제공될 수 있다.

[1549] "특이적으로 결합하다"는 본원에 상기 제공된 의미를 가진다. 결합 상수, 예로 KD는 본원의 다른 곳에서 설명한 바와 같이 결정될 수 있고, 특히 관심있는 KD는 하기 배열 2 및 본원에 상기 개념 1에 기술된다 (PD-L1 결합에 대해 특정되더라도, KD 값은 항-ICOS 결합에 동등하게 적용될 수 있음).

[1550] 배열 2. ICOS가 인간 ICOS인, 배열 1에 따른 다중특이적 항체.

[1551] 인간 ICOS의 서열은 서열번호 506, 507 및 508에 제공된다. 일 구현예에서, 다중특이적 항체는 야생형 인간 ICOS에 특이적이다. 또 다른 구현예에서, 다중특이적 항체는 hICOS의 동종형 또는 천연형 변이체, 예를 들어 서열번호 509의 동종형과 교차-반응한다. 다른 동종형 및 천연형 변이체는 당업자에게 잘 알려져 있다. 또 다른 구현예에서, 다중특이적 항체는 야생형 hICOS 대비하여 동종형 또는 천연형 (예로, 서열번호 509의 아미노산 서열을 갖는 ICOS 동종형)에 특이적이다.

[1552] 항체의 중 교차-반응성의 정도를 정량화하는 하나의 방식은 상이한 항원과 비교하여 항원에 대한 친화성의 배수 차이 (예로 인간 ICOS 대비 마우스 ICOS에 대한 친화성의 배수 차이 또는 야생형 hICOS 대비 hICOS 동종형에 대한 친화성 배수 차이)이다. 친화성은 (선택적으로 본원의 다른 곳에서 기술된 Fab 형식의 항체로의) SPR에 의해 결정된 바와 같이, 항체-항원 반응의 평형 해리 상수를 말하는 KD로서 정량화될 수 있다. 중 또는 동종형 교차-반응성 항-ICOS 항체는 30배 이하, 25배 이하, 20배 이하, 15배 이하, 10배 이하 또는 5배 이하인 인간 및 마우스 ICOS에 대한 친화성의 배수 차이를 가질 수 있다. 다른 말로 하면, hICOS의 세포외 도메인과 결합의 KD는 마우스 ICOS의 세포외 도메인과 결합의 KD의 30배 이내, 25배 이내, 20배 이내, 15배 이내, 10배 이내 또는 5배 이내일 수 있다. 항체는 둘 다의 종과 결합의 KD가 역치 값을 충족하는 경우, 예로 hICOS와 결합의 KD 및 마우스 ICOS와 결합의 KD가 둘 다 10 mM 이하, 바람직하게는 5 mM 이하, 더욱 바람직하게는 1 mM 이하인 경우 교차-반응성으로 역시 고려될 수 있다.  $K_D$ 는 10 nM 이하, 5 nM 이하, 2 nM 이하 또는 1 nM 이하 일 수 있다.  $K_D$ 는 0.9 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.7 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.5 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.3 nM 이하, 0.2 nM 이하 또는 0.1 nM 이하일 수 있다.

[1553] 인간 ICOS 및 마우스 ICOS 또는 WT hICOS 및 동종형 hICOS에 대한 교차-반응성의 대안적인 측정은 HTRF 검정법 (본원의 다른 곳에서 기술됨)에서와 같이 ICOS 수용체에 결합하는 ICOS 리간드를 중화시키는 항체의 능력이다. STIM001, STIM002, STIM002-B, STIM003, STIM005 및 STIM006을 포함하는 중 교차-반응성 항체의 예가 본원에 제공되며, 이들 각각은 HTRF 검정법에서 인간 B7-H2 (ICOS 리간드)의 인간 ICOS에 대한 결합을 중화시키고, 마우스 B7-H2의 마우스 ICOS에 대한 결합을 중화시키는 것이 검증되었다. 인간 및 마우스 ICOS에 대해 교차-반응하는 항체를 원할 때, 임의의 이들 항체 또는 이의 변이체를 선택할 수 있다. 중 교차-반응성 항-ICOS 항체는 HTRF 검정법에서 결정된 바와 같이 인간 ICOS 수용체에 대한 인간 ICOS의 결합을 억제하기 위한 IC50을 마우스 ICOS 수용체에 대한 마우스 ICOS의 결합을 억제하기 위한 IC50의 25배, 20배, 15배, 10배 또는 5배 이내로 가질 수 있다. 항체는 또한 인간 ICOS 수용체에 대한 인간 ICOS의 결합을 억제하는 IC50 및 마우스 ICOS 수용체에 대한 마우스 ICOS의 결합을 억제하는 IC50이 둘 다 1 mM 이하, 바람직하게는 0.5 mM 이하, 예로 30 mM 이하, 20 mM 이하, 10 mM 이하인 경우 교차-반응성으로서 간주될 수 있다. IC<sub>50</sub>은 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하 또는 2 nM 이하일 수 있다. 일부 경우에, IC<sub>50</sub>은 적어도 0.1 nM, 적어도 0.5 nM 또는 적어도 1 nM이 될 것이다.

[1554] 친화성은 또한 본원에 상기 개념 27에 개시된 바와 같을 수 있다.

[1555] 배열 3. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3를 포함하는 VH 도메인을 포함하고, VH 도메인은 hICOS와 결합하는 (선택적으로 이에 특이성을 갖는), 배열 2에 따른 다중특이적 항체.

[1556] 일 구현예에서, 다중특이적 항체는 hICOS에 결합하는 적어도 하나의 VH도메인을 포함한다. 예를 들어, 다중특이적 항체는 hICOS와 결합하는 (선택적으로 이에 특이성을 갖는) 단일 사슬 Fv (scFv), 단일-사슬 항체, 단일 도메인 항체 또는 VH 영역만을 포함하는 도메인 항체를 포함할 수 있다.

[1557] 배열 4. CDRL1, CDRL2 및 CDRL3를 포함하는 VL 도메인을 포함하고, VL 도메인은 hICOS와 결합하는 (선택적으로 이에 특이성을 갖는), 배열 2 또는 배열 3에 따른 다중특이적 항체.

[1558] 일 구현예에서, 다중특이적 항체는 hICOS에 결합하는 적어도 하나의 VL 도메인을 포함한다. 예를 들어,

다중특이적 항체는 hICOS와 결합하는 (선택적으로 이에 특이성을 갖는) 단일 사슬 Fv (scFv), 단일-사슬 항체, 단일 도메인 항체 또는 VL 영역만을 포함하는 도메인 항체를 포함할 수 있다.

- [1559] 또 다른 구현예에서, 다중특이적 항체는 미가공 또는 전장의 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편 또는 Fv 단편을 포함하나 이에 한정되지 않는 한 쌍의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인을 포함한다.
- [1560] 배열 5. 배열 3 또는 4에 따른 다중특이적 항체로서, V<sub>H</sub> 및/또는 V<sub>L</sub> 도메인은
- [1561] a. 항체 7F12, 37A10, 35A9, 36E10, 16G10, 37A10S713, 37A10S714, 37A10S715, 37A10S716, 37A10S717, 37A10S718, 16G10S71, 16G10S72, 16G10S73, 16G10S83, 35A9S79, 35A9S710, 35A9S89 또는 국제특허출원 WO2016/154177 및 미국 특허 US2016/0304610에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1562] b. 항체 422.2, H2L5 또는 WO2016/120789 및 US2016/0215059에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1563] c. 항체 314-8, 하이브리도마 CNCM I-4180로부터 생산된 항체 또는 WO2014/033327 및 US2015/0239978에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1564] d. 항체 Icos145-1, 하이브리도마 CNCM I-4179로부터 생산된 항체 또는 WO2012/131004, US9,376,493 및 US2016/0264666에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1565] e. 항체 JMAb 136, "136" 또는 WO2010/056804에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1566] f. 항체 MIC-944, 9F3 또는 WO99/15553, US7,259,247, US7,132,099, US7,125,551, US7,306,800, US7,722,872, WO05/103086, US8,318,905 및 US8,916,155에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1567] g. 임의의 항체 JMAb, 예로 JMAb-124, JMAb-126, JMAb-127, JMAb-128, JMAb-135, JMAb-136, JMAb-137, JMAb-138, JMAb-139, JMAb-140, JMAb-141, 예로 JMAb136 또는 국제특허출원 WO98/3821, 미국 특허 US7,932,358B2, US2002/156242, US7,030,225, US7,045,615, US7,279,560, US7,226,909, US7,196,175, US7,932,358, US8,389,690, WO02/070010, US7,438,905, US7,438,905, WO01/87981, US6,803,039, US7,166,283, US7,988,965, WO01/15732, US7,465,445 및 US7,998,478에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1568] h. 항체 17G9 또는 국제특허출원 WO2014/08911에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1569] i. WO2012/174338에 기술된 임의의 항체;
- [1570] j. US2016/0145344에 기술된 임의의 항체;
- [1571] k. WO2011/020024, 미국 특허 US2016/002336, US2016/024211 및 US8,840,889에 기술된 임의의 항체;
- [1572] l. US8,497,244에 기술된 임의의 항체;
- [1573] m. GSK3359609로서 알려진 항체;
- [1574] n. JTX-2011로서 알려진 항체; 또는
- [1575] o. 항체 클론 ISA-3 (eBioscience), 클론 SP98 (Novus Biologicals), 클론 1G1, 클론 3G4 (Abnova Corporation), 클론 669222 (R&D Systems), 클론 TQ09 (Creative Diagnostics) 또는 클론 C398.4A (BioLegend) 중 임의의 V<sub>H</sub> 및/또는 V<sub>L</sub> 도메인인, 다중특이적 항체:
- [1576] 배열 5a. 다음의 항체의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 또는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 포함하는, 임의의 선행 배열의 이중특이적 항체:
- [1577] a. 항체 7F12, 37A10, 35A9, 36E10, 16G10, 37A10S713, 37A10S714, 37A10S715, 37A10S716, 37A10S717, 37A10S718, 16G10S71, 16G10S72, 16G10S73, 16G10S83, 35A9S79, 35A9S710, 35A9S89 또는 국제특허출원 WO2016/154177 및 미국 특허 US2016/0304610에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1578] b. 항체 422.2, H2L5 또는 WO2016/120789 및 US2016/0215059에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1579] c. 항체 314-8, 하이브리도마 CNCM I-4180로부터 생산된 항체 또는 WO2014/033327 및 US2015/0239978에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1580] d. 항체 Icos145-1, 하이브리도마 CNCM I-4179로부터 생산된 항체 또는 WO2012/131004, US9,376,493 및



US2016/0264666에 기술된 임의의 다른 항체;

- [1581] e. 항체 JMAb 136, "136" 또는 W02010/056804에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1582] f. 항체 MIC-944, 9F3 또는 W099/15553, US7,259,247, US7,132,099, US7,125,551, US7,306,800, US7,722,872, W005/103086, US8,318,905 및 US8,916,155에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1583] g. 임의의 항체 JMAb, 예로 JMAb-124, JMAb-126, JMAb-127, JMAb-128, JMAb-135, JMAb-136, JMAb-137, JMAb-138, JMAb-139, JMAb-140, JMAb-141, 예로 JMAb136 또는 국제특허출원 W098/3821, 미국 특허 US7,932,358B2, US2002/156242, US7,030,225, US7,045,615, US7,279,560, US7,226,909, US7,196,175, US7,932,358, US8,389,690, W002/070010, US7,438,905, US7,438,905, W001/87981, US6,803,039, US7,166,283, US7,988,965, W001/15732, US7,465,445 및 US7,998,478에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1584] h. 항체 17G9 또는 W02014/08911에 기술된 임의의 다른 항체;
- [1585] i. W02012/174338에 기술된 임의의 항체;
- [1586] j. US2016/0145344에 기술된 임의의 항체;
- [1587] k. W02011/020024, 미국 특허 US2016/002336, US2016/024211 및 US8,840,889에 기술된 임의의 항체;
- [1588] l. US8,497,244에 기술된 임의의 항체;
- [1589] m. GSK3359609로서 알려진 항체;
- [1590] n. JTX-2011로서 알려진 항체; 또는
- [1591] o. 항체 클론 ISA-3 (eBioscience), 클론 SP98 (Novus Biologicals), 클론 1G1, 클론 3G4 (Abnova Corporation), 클론 669222 (R&D Systems), 클론 TQ09 (Creative Diagnostics) 또는 클론 C398.4A (BioLegend).
- [1592] 배열 6.  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인은 문장 1 내지 102 또는 문장 1a 내지 21a에 정의된 임의의  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인 인, 배열 3 또는 4에 따른 다중특이적 항체.
- [1593] 일 구현예에서, 항-ICOS  $V_H$  및/또는  $V_L$ 은 본원에 이의 내용이 참고문헌으로 통합되는 영국 특허출원 GB 1620414.1 (2016년 12월 1일 제출)에 기술된 바와 같다.
- [1594] 배열 7. ICOS에 대한 작동제 활성을 갖는 임의의 선행 배열에 따른 다중 특이성 항체.
- [1595] 작동기작은 가교-결합제를 포함하거나 배제하고 용해성 형태의 항체 (예로, 면역글로불린 형식 또는 두 개의 공간적으로 분리된 항원-결합 부위, 예로 두 개  $V_H$ - $V_L$ 의 쌍을 포함하는 다른 항체 형식)를 사용하여 또는 고체 표면에 결합되어 항원-결합 부위의 고정 어레이를 제공하는 항체 (예로, 다중특이적 항체)를 사용하여 시험관내 T-세포 활성화 검정법으로 테스트될 수 있다. 작동기작의 검정은 이러한 검정의 활성화를 위한 표적 T-세포로서 MJ 세포 (ATCC CRL-8294)와 같은 인간 ICOS 양성 T 림프구 세포주를 사용할 수 있다. T-세포 활성화에 대한 하나 이상의 측정은 테스트 항체 (예로, 다중특이적 항체)에 대해 결정될 수 있고 테스트 항체에 의해 영향을받는 T-세포 활성화에 통계적으로 유의한 ( $p < 0.05$ ) 차이가 있는지를 결정하기 위한 기준 분자 또는 음성 대조군과 비교될 수 있다 (예로, 다 특이성 항체)를 비교할 수 있다. T-세포 활성화의 하나의 적절한 측정은  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$  또는 IL-2와 같은 사이토카인의 생산이다. 당업자는 테스트 항체와 대조군 사이의 검정 조건을 표준화하여 적절한 경우 적합한 대조군을 포함할 것이다. 적합한 음성 대조군은 ICOS과 결합하지 않는 동일한 형식 (예로, 이소형 대조군)의 항체, 예로 검정 시스템에 존재하지 않는 항원에 특이적인 항체 (예로, 다중특이적 항체)이다. 검정법의 동적 범위 내에서 동족 이소형 대조군과 비교하여 테스트 항체의 경우에 유의한 차이가 관찰되며, 이는 항체가 해당 검정법에서 ICOS 수용체의 작동제로서 작용하는 것을 나타낸다.
- [1596] 작동제 항체는 T-세포 활성화 검정법으로 테스트될 때 다음과 같이 정의될 수 있다:
- [1597] 대조군 항체와 비교하여  $IFN\gamma$  생산의 유도에 대해 유의하게 낮은  $EC_{50}$ 을 가지고;
- [1598] 대조군 항체와 비교하여 유의하게 더 높은 최대  $IFN\gamma$  생산을 유도하고;
- [1599] ICOSL-Fc와 비교하여  $IFN\gamma$  생산의 유도에 대해 유의하게 낮은  $EC_{50}$ 을 가지고;
- [1600] ICOSL-Fc와 비교하여 유의하게 더 높은 최대  $IFN\gamma$  생산을 유도하고;



- [1601] 기준 항체 C398.4A와 비교하여 IFN $\gamma$  생산의 유도에 대해 유의하게 낮은 EC50을 가지고; 및/또는
- [1602] 기준 항체 C398.4A와 비교하여 유의하게 더 높은 최대 IFN $\gamma$  생산을 유도한다.
- [1603] 유의하게 더 낮은 또는 유의하게 더 높은 값은 예를 들어, 기준 또는 대조군 값과 비교하여 0.5배까지 상이할 수 있고, 0.75배 이하, 2배 이하, 3배 이하, 4배 이하 또는 5배 이하로 상이할 수 있다.
- [1604] 따라서, 일 예에서, 본원에 제공된 항체 (예로, 다중특이적 항체)는 대조군과 비교하여 비드-결합 형식으로 항체를 사용하는 MJ 세포 활성화 검정법에서 IFN $\gamma$ 의 유도에 대해 유의하게 낮은, 예로 적어도 2배 낮은 EC50을 가진다.
- [1605] 비드 결합 검정법은 비드 표면에 결합된 항체 (예로, 다중특이적 항체) (대조군 또는 기준 실험의 경우, 대조군 항체, 기준 항체 또는 ICOSL-Fc)를 사용한다. 자성 비드가 사용될 수 있고, 다양한 종류가 상업적으로 입수가 가능하다. 예를 들어, 토실-활성화된 DYNABEADS M-450 (DYNAL Inc, 5 Delaware Drive, Lake Success, NY 11042 Prod No. 140.03, 140.04). 비드는 코팅될 수 있고 (코팅 방법은 당업자에게 잘 알려져 있음), 또는 일반적으로 코팅 물질을 탄산염 완충액 (pH 9.6, 0.2 M)에 용해시킴으로써 또는 당해 기술분야에 공지된 다른 방법에 의해 코팅될 수 있다. 비드의 사용은 비드 표면에 결합된 단백질의 양을 양호한 정도의 정확도로 편리하게 결정할 수 있게 한다. 표준 Fc 단백질 정량화 방법은 비드 상에 결합된 단백질 정량화에 사용될 수 있다. 임의의 적합한 방법이 분석의 동적 범위 내에서 관련 표준을 참조하여 사용될 수 있다. DELFIA, ELISA 또는 다른 방법을 사용할 수 있다.
- [1606] 항체의 작동기작 활성화는 또한 일차 인간 T 림프구에서 생체의 측정될 수 있다. 이러한 T-세포에서 IFN $\gamma$ 의 발현을 유도하는 항체 (예로, 다중특이적 항체)의 능력은 ICOS 작동기작을 나타낸다. 바람직하게, 항체는 T-세포 활성화 검정법에서 대조군 항체와 비교하여 5  $\mu$ g/mL에서 IFN $\gamma$ 의 유의한 ( $p < 0.05$ ) 유도를 나타낼 것이다. 항-ICOS 항체는 이러한 분석에서 ICOS-L 또는 C398.4보다 T-세포 활성화를 더 많이 자극할 수 있다. 따라서, 항체는 T-세포 활성화 검정법에서 대조군 또는 기준 항체와 비교하여 5  $\mu$ g/mL에서 IFN $\gamma$ 의 더 큰 유도를 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 나타낼 수 있다. TNF $\alpha$  또는 IL-2 유도는 대안의 검정 결과로서 측정될 수 있다.
- [1607] 항-ICOS 항체의 작동기작은, 예로 중앙 미세환경과 같은 병리학 부위에서 생체내 TReg 및 TEff 세포 집단 사이의 균형을 변화시키는 이의 능력에 기여할 수 있으며, 이는 TEff 세포를 선호한다. 활성화된 ICOS-양성 효과기 T-세포에 의한 중앙 세포 살상을 증진하는 항체의 능력은 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와 같이 결정될 수 있다.
- [1608] 배열 8. 마우스 ICOS 및/또는 시노물거스 ICOS과 결합하는 (선택적으로 특이성을 갖는), 임의의 선행 배열에 따른 다중특이적 항체.
- [1609] 본원에 기술된 다중특이적 항체는 교차-반응성이며, 예를 들어 인간 ICOS뿐만 아니라 마우스 ICOS의 세포의 도메인과도 결합할 수 있다. 다중특이적 항체는 시노물거스 원숭이와 같은 영장류의 ICOS를 포함하여 다른 비-인간 ICOS와 결합할 수 있다. 인간에서 치료적 용도로 사용하기 위한 항-ICOS 다중특이적 항체는 인간 ICOS에 결합해야 하지만, 다른 종의 ICOS에 대한 결합은 인간 임상 상황에서 직접적인 치료적 관련성을 갖지 않을 것이다. 그러나 근간의 이론에 관계없이 교차-반응성 항체는 높은 가치를 지니며 전임상 및 임상 연구를 위한 치료제 분자로서 우수한 후보 물질이다. 교차-반응성은 본원에 상기 배열 2에 설명된 바와 같이 결정될 수 있다.
- [1610] 배열 9. 이중특이적 항체인, 임의의 선행 배열에 따른 다중특이적 항체.
- [1611] 이중특이적 항체는 본원에 상기 설명된 임의의 의미를 가진다.
- [1612] 배열 10. 이중특이적 항체 형식이 DVD-Ig, mAb<sup>2</sup>, mAb-dAb, 독 앤 락, SEED체, sc다이아체-Fc, 다이아체-Fc, 일련 scFv-Fc, Fab-scFv-Fc, Fab-scFv, 인트라체, BiTE, 다이아체, DART, TandAb, sc다이아체, sc다이아체-CH<sub>3</sub>, 다이아체-CH<sub>3</sub>, 미니체, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍, 전하쌍, 공통 경쇄를 갖는 전하쌍을 갖는 구멍내-용기, 상세하게 mAb<sup>2</sup>, 구멍내-용기, 공통 경쇄를 갖는 구멍내-용기, 공통 경쇄 및 전하쌍을 갖는 구멍내-용기 및 FIT-Ig, 예로 mAb<sup>2</sup> 및 FIT-Ig로부터 선택되는, 배열 9에 따른 이중특이적 항체.
- [1613] 일 구현예에서, 이중특이적 항체 형식은 본원에 상기 기술된 임의의 개념 37 내지 40에서 기술된 바 또

는 정의 섹션에 기술된 바와 같다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체 형식은  $mAb^2$ 이며, ICOS 결합은 이중특이적 항체의 Fcab 부분에 의해 제공된다. 또 다른 구현예에서, 이중특이적 항체 형식은  $mAb^2$ 이며, ICOS 결합은 이중특이적 항체의 Fab 부분에 의해 제공된다.

- [1614] 또 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는  $mAb^2$  이중특이적 항체가 아니다.
- [1615] 배열 11. 이중 결합 항체인 배열 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 다중특이적 항체.
- [1616] 이중-결합 항체는 본원에 상기 설명된 임의의 의미를 가진다.
- [1617] 배열 12. 또 다른 표적 항원은 면역 체크포인트 억제제, 면역조절제 및 면역 활성제 중에서 선택되는, 배열 1 내지 11 중 어느 하나에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중 결합 항체.
- [1618] 배열 13. 또 다른 표적 항원은 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, HVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, CD155, CD137, GITR, OX40, CXCR3, CD27 및 CD3로부터 선택되는, 배열 12에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중 결합 항체.
- [1619] 배열 13a. 또 다른 표적 항원은 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIGIT, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, HVEM, CSF1R, CCR4, CD39, CD40, CD73, CD96, CXCR2, CXCR4, CD200, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, CD155, CD137, GITR, OX40, CXCR3 및 CD3로부터 선택되는, 배열 12에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중 결합 항체.
- [1620] 일 구현예에서, 또 다른 표적 항원과 결합하는 항원-결합 부위는 본원에 상기 관점 1a에 보다 자세하게 기술된 배열 13에 열거된 표적에 대한 항체 중 어느 하나로부터의 임의의 CDRH1, CDRH2, CDR3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 또는  $V_H$  또는  $V_L$  또는  $V_H$  및  $V_L$ 로 제공된다.
- [1621] 배열 14. 또 다른 표적 항원은 PD-L1, TIGIT, TIM-3, LAG-3, GARP, SIRP  $\alpha$ , CXCR4, BTLA, HVEM, CSF1R, 작동적 항-CXCR3 항체, CD137, GITR 및 OX40로부터 선택되는, 배열 13에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1622] 배열 15. 또 다른 표적 항원은 PD-L1 (예로, 인간 PD-L1)인, 배열 14에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1623] 배열 16. PD-L1에 대한 결합 (및 선택적으로 이에 대한 특이성)이 개념 1 내지 70에서 정의된 바와 같은 임의의 항체 또는 단편에 의해 제공되는, 배열 15에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1624] 배열 17. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3를 포함하는  $V_H$  도메인을 포함하고,  $V_H$  도메인은 인간 PD-L1에 대한 특이성을 가지는, 배열 15 또는 배열 16에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1625] 배열 18. CDRL1, CDRL2 및 CDRL3를 포함하는  $V_L$  도메인을 포함하고,  $V_L$  도메인은 인간 PD-L1에 대한 특이성을 가지는, 배열 15 또는 배열 17 중 어느 하나에 따른 다중특이적 항체, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1626] 배열 19.  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인이 아테조리주마브 (Roche), 아벨루마브 (Merck), BMS-936559 (BMS), 듀르발루마브 (Medimmune)로부터 또는 국제특허출원 WO2016/061142, WO2016/022630, WO2016/007235, WO2015/173267, WO2015/181342, WO2015/109124, WO2015/112805, WO2015/061668, WO2014/159562, WO2014/165082, WO2014/100079, WO2014/055897, WO2013/181634, WO2013/173223, WO2013/079174, WO2012/145493, WO2011/066389, WO2010/077634, WO2010/036959 또는 WO2007/005874에 개시된 임의의 PD-L1 항체로부터의 임의의  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인인, 배열 17 또는 배열 18에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1627] 배열 20.  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인은 개념 1 내지 70에 기술된 임의의  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인인, 배열 17 또는 배열 18에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1628] 배열 21. 마우스 PD-L1 및/또는 시노몰거스 PD-L1과 결합하는 (및 선택적으로 이에 대한 특이성을 갖는), 배열 15 내지 배열 20 중 어느 하나에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1629] 교차-반응성은 배열 2 또는 개념 27의 경우 본원에 상기 기술된 바와 같을 수 있다.
- [1630] 배열 22. 임의의 선행 배열에 정의된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하고, 선택적으로

- [1631] a) 다른 면역 체크포인트 억제제 (예로, 항-TIM-3 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIGIT 항체 및 항-LAG-3 항체);
- [1632] b) 면역 자극제 (예로, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 항-CD137 항체, 항-ICOS 항체 및 항-CD40 항체);
- [1633] c) 케모카인 수용체 길항제 (예로, CXCR4, CCR4 및 CXCR2);
- [1634] d) 표적화 키나제 저해제 (예로, CSF-1R 또는 VEGFR 저해제);
- [1635] e) 혈관형성 저해제 (예로, 항-VEGF-A 또는 델타-유사 리간드-4);
- [1636] f) 면역 자극 펩타이드 또는 케모카인 (예로, CXCL9 또는 CXCL10);
- [1637] g) 사이토카인 (예로, IL-15 및 IL-21);
- [1638] h) CD3에 대한 적어도 하나의 특이성을 갖는 이중특이적 T-세포 인게이지 (biTEs) (예로, CD3/CD19 BiTE);
- [1639] i) 다른 이중특이적 분자 (예를 들어, EGFR, Her-2, 뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), GD2, EpCAM 또는 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-A3)와 같은 종양 관련 항원, 예를 들어 표피 성장인자 수용체를 표적하는 IL-15-포함 분자);
- [1640] j) 종양원 용해성 바이러스 (예로, HSV 바이러스 (선택적으로 GMCSF 분비), 뉴캐슬병 바이러스 및 백시니아 바이러스);
- [1641] k) 종양 관련 항원 (뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-3))으로 백신 접종;
- [1642] l) 세포-기반의 요법 (예를 들어, 항-CD19, 항-EpCam 또는 항-메조텔린을 발현하는 키메라 항원 수용체-T-세포 (CAR-T));
- [1643] m) NKG2D 또는 CD16a와 같은 활성화 MK 수용체에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 NK 세포 인게이지; 및
- [1644] n) 종양 특이적 T-세포 또는 LAK 세포의 입양 전달로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 추가의 치료제를 추가로 포함하는, 조성물.
- [1645] 항체는 배열 5에 기술되거나 관점 1a에 상술된 임의의 서열 또는 항체일 수 있다. 이 배열의 다른 특징은 개념 49에 설명된 것과 같을 수 있다.
- [1646] 배열 22a. 약제학적 조성물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 키트로서, 상기 조성물은 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양, 확산성 대형 B-세포 림프종으로부터 선택되는 병태 또는 질환을 치료하고/거나 예방하기 위한 것인, 배열 22에 따른 약제학적 조성물 또는 배열 22에 정의된 바와 같은 키트.
- [1647] 배열 22b. 인간에서 상기 질환 또는 병태를 치료하고/거나 예방하는 데 사용하기 위한 표지 또는 사용설명서와 조합한 약제학적 조성물 또는 이를 포함하는 키트로서, 선택적으로 상기 표지 또는 사용설명서는 마케팅 인증 번호 (예로, FDA 또는 EMA 인증 번호)를 포함하고, 선택적으로 상기 키트는 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체를 포함하는 IV 또는 주사 장치를 포함하는, 배열 22 또는 배열 22a에 따른 약제학적 조성물 또는 배열 22a에 따른 키트.
- [1648] 배열 23. 신경학적 질환, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는, 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한, 배열 1 내지 21 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.
- [1649] 배열 24. 신경학적 질환, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는, 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한, 배열 1 내지 21 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체.

산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는 인간의 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위해 인간에게 투여하기 위한 약제의 제조에서 배열 1 내지 21 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체의 용도.

[1650] 배열 25. 인간에서 신경학적 질환, 신생물 또는 비-신생물 질환, 만성 바이러스성 감염 및 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 중피종, 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암), 연조직 육종, 호지킨 및 비-호지킨병과 같은 혈액학적 악성 종양 및 확산성 대형 B-세포 림프종 (예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종 또는 예를 들어 바이러스 유도성 암 (예로, 자궁경부암 및 비인두암) 및 연조직 육종)와 같은 악성 종양으로부터 선택되는 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 인간에게 배열 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체의 치료적 유효량을 투여하고, 이로써 상기 질환 또는 병태가 치료되거나 예방되는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[1651] 이러한 배열에서 제공되는 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 질환 및 병태는 예를 들어 본원에 기술된 개념 41 내지 45, 관점 51 내지 55, 또는 임의의 문장에서 제공된 임의의 질환일 수 있다.

[1652] 배열 26. 신경학적 질환은 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태이고, 선택적으로 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 일차 진행성 다발성 경화증, 이차 진행성 다발성 경화증, 부신기저 변성증, 레트 증후군, 노화-관련 황반변성 및 색소성 망막증으로부터 선택되는 망막변성 장애, 전방 허혈성 시각 신경병증, 녹내장, 포도막염, 우울증, 외상-관련 스트레스 또는 외상후 스트레스 장애, 전두엽 치매, 루이체 치매, 경증 인지 손상, 후방 피질 위축, 일차 진행성 실어증 및 진행성 핵중격 마비 또는 노화-관련 치매, 상세하게는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병 및 헌팅턴병, 예로 알츠하이머병으로부터 선택되는, 배열 23에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체, 배열 24에 따른 용도 또는 배열 25에 따른 방법.

[1653] 배열 27. 암이 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비-소세포 폐암 (편평 및 비-편평 상피암), 신장세포암, 방광암, 두경부 편평세포 암종 및 중피종으로부터 선택되거나, 바이러스 유도성 암 (자궁경부암 및 비인두암과 같음) 및 연조직 육종으로부터 선택되는, 배열 23에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체, 배열 24에 따른 용도 또는 배열 25에 따른 방법.

[1654] 배열 28. 인간에게 추가의 요법, 예를 들어 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 배열 23 내지 27 중 어느 하나에 따른 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체, 용도 또는 방법으로서, 선택적으로 추가의 치료제는,

[1655] a. 다른 면역 체크포인트 억제제 (예로, 항-TIM-3 항체, 항-PD-1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIGIT 항체 및 항-LAG-3 항체);

[1656] b. 면역자극제 (예로, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 항-CD137 항체, 항-ICOS 항체 및 항-CD40 항체);

[1657] c. 케모카인 수용체 길항제 (예로, CXCR4, CCR4 및 CXCR2);

[1658] d. 표적화 키나제 저해제 (예로, CSF-1R 또는 VEGFR 저해제);

[1659] e. 혈관형성 저해제 (예로, 항-VEGF-A 또는 델타-유사 리간드-4);

[1660] f. 면역 자극성 펩타이드 또는 케모카인 (예로, CXCL9 또는 CXCL10);

[1661] g. 사이토카인 (예로, IL-15 및 IL-21);

[1662] h. CD3 (예로, CD3/CD19 BiTE)에 대한 적어도 하나의 특이성을 갖는 이중특이적 T-세포 인게이지 (biTEs);

[1663] i. 다른 이중특이적 분자 (예를 들어, EGFR, Her-2, 뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), GD2, EpCAM 또는 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-A3)와 같은 종양 관련 항원, 예를 들어 표피 성장인자 수용체를 표적하는 IL-15-포함 분자);

[1664] j. 종양원 용해성 바이러스 (예로, HSV 바이러스 (선택적으로 GMCSF 분비), 뉴캐슬병 바이러스 및 백시니



아 바이러스);

k. 종양 관련 항원 (뉴욕 식도암-1 (NY-ESO-1), 흑색종 관련 항원-3 (MAGE-3))으로 백신 접종;

l. 세포-기반의 요법 (예를 들어, 항-CD19, 항-EpCam 또는 항-메조텔린을 발현하는 키메라 항원 수용체-T-세포 (CAR-T));

m. NKG2D 또는 CD16a와 같은 활성화 MK 수용체에 대한 특이성을 갖는 이중특이적 NK 세포 인계이저; 및

n. 종양 특이적 T-세포 또는 LAK 세포의 입양 전달로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

선택적으로 추가의 요법이 화학요법, 방사선요법 및 종양의 수술적 제거인, 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체, 용도 또는 방법.

방사선요법은 침범된 조직에 직접 전달되거나 전신에 전달되는 단일 용량 또는 분획 용량에 의할 수 있다.

이 배열에서, 개념 46의 임의의 특징 및 구현에는 변경을 가하여 적용한다.

이 관점에서, 이중특이적 분자는 개념 37 내지 40에 기술된 이들 형식 및 분자를 포함하는 "이중특이적 항체" 및 항체 융합 단백질을 포함한다.

배열 29. 배열 1 내지 21 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 다중특이적, 이중특이적 또는 이중-결합 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩하는 핵산.

배열 30. 배열 29에 정의된 바와 같은 핵산을 포함하는 벡터로서, 선택적으로 상기 벡터는 CHO 또는 HEK293 벡터인, 벡터.

배열 31. 배열 29에 정의된 바와 같이 핵산 또는 배열 30에 정의된 바와 같은 벡터를 포함하는 숙주.

## 6. 항체 및 면역사이토카인의 용도

본 맥락으로부터 달리 자명해지지 않는 한, 항체 또는 단편의 용도는 본 발명의 면역사이토카인 및 다중특이체 (예로, 이중특이적 또는 이중-결합 항체)에 변경을 가하여 적용한다.

### 치료제

일 구현예에서, 본원에 기술된 PD-L1 특이적 항체 및 이의 항원 결합 단편은 PD-1/PD-L1 경로의 치료적 조절에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, PD-L1 특이적 항체 또는 이의 단편은 본원의 임의의 개념, 관점 또는 구현예에 기술된 바와 같다.

일 구현예에서, 항체 또는 항체 결합 단편은 PD-L1에 특이적으로 결합하여 PD-L1 활성을 억제한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 항체 결합 단편은 PD-L1에 특이적으로 결합하여 PD-L1 및 PD-1의 결합을 억제한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 항체 결합 단편은 PD-L1에 특이적으로 결합하여 B7-1에 대한 PD-L1의 결합을 억제한다. 또한 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-L1 유도된 T-세포 억압을 차단하여 항-종양 면역을 증진시킨다.

또한 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 혼합된 림프구 반응에서 T-세포 증식, IFN- $\gamma$ , CD25 및/또는 IL-2 분비 중 하나 이상의 활성을 자극할 수 있다.

일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-L1에 특이적으로 결합하고, PD-L1 유도된 세포 증식 예를 들어 종양 세포 증식을 억제하고/거나 종양 세포 생존을 억제한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-L1에 특이적으로 결합하여 이로써 종양 반응성 T-세포를 포함하나 이에 한정되지 않는 T-세포의 PD-L1 매개성 억압을 억제하여 항-종양 세포 용해성 T-세포 활성을 증진시킨다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 결합 단편은 종양 세포 부착, 운동성, 침윤 및 세포 전이를 억제하고, 종양 성장을 감소시킨다. 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 결합 단편은 종양 및 비-종양 세포를 포함하여 PD-L1을 발현하는 세포에 결합하고, 항체의 Fc 부분과의 상호작용에 의해 표적 세포에 대한 세포 효과기 기능을 항체 의존성 세포독성 (ADCC) 및 항체 의존성 세포 포식작용 (ADCP)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 기작에 의해 채용할 수 있다.

보다 추가의 구현예는 치료적 유효량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 동물에게 투여함으로써 포유동물에서 증식성 또는 침윤-관련 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 종양 또는 비-종양성 질환, 만성 바이러스 감염 및 악성 종양으로부터 선택되는 질환을 앓고 있는 포유동물을 치료하는 방법에 사용될 수 있고, 이 방법은 포유동물에게 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료 유효량을



투여하는 단계를 포함한다.

- [1684] 보다 추가의 구현예는 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 동물에게 투여함으로써 포유동물에서 면역학적 기능장애의 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 인간에서의 예시적인 면역학적 기능장애는 알츠하이머병과 같은 신경학적 결함의 질환을 포함한다.
- [1685] 또한 면역 반응, 특히 IFN- $\gamma$ -의존성 전신 면역 반응이, 알츠하이머병 및 신경염증성 성분을 공유하는 다른 CNS 병리학의 치료에 유익할 수 있는 것이 제안되어 왔다 국제특허출원 W02015/136541 (본원에 참고문헌으로 통합됨)은 항-PD-1 항체 (Baruch K. *et al.*, PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease, Nature Medicine, 2016, 22(2): 137-137도 참조)를 사용한 알츠하이머병의 치료를 제안한다.
- [1686] 따라서, 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-1/PD-L1 면역 체크포인트 경로에 의해 면역계에 부여된 억제제의 방출에 의해 PD-L1에 특이적으로 결합하고 대상의 전신적 면역 억압의 수준을 감소시킨다. 일 관점에서, PD-1/PD-L1 억제성 면역 체크포인트 경로 차단은 억압으로부터 전신적 적응 면역 활동을 일시적으로 완화시키며, 이는 말초에서 일시적으로 강화된 면역 반응을 일으키고, 주로 IFN- $\gamma$  생성 세포에 의한 IFN- $\gamma$  분비의 상승에 의해 나타난다. 증가된 IFN- $\gamma$  활성은 뇌의 맥락막 신경총이 선택적인 백혈구 트래피킹 및 손상된 CNS 내로의 T-세포 및 단핵구의 침윤을 가능하게 하여 신경퇴화성 병리학 및 신경염증 부위로 이들 면역 세포를 유도할 수 있게 하며, 환경을 독성이 적어지고 독성 물질의 제거, 뉴런의 구조, 재생 및 복구를 더 허용하도록 조절할 수 있다.
- [1687] 따라서, PD-L1 매개성 질환 또는 병태는 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태이다. 일 구현예에서, 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태는 알츠하이머병이다. 또 다른 구현예에서, 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태는 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 일차 진행성 다발성 경화증, 이차 진행성 다발성 경화증, 부신기저 변성증, 레트 증후군, 노화-관련 황반변성 및 색소성 망막증로부터 선택되는 망막변성 장애, 전방 허혈성 시각 신경병증, 녹내장, 포도막염, 우울증, 외상-관련 스트레스 또는 외상후 스트레스 장애, 전두일시 치매, 루이체 치매, 경증 인지 손상, 후방 피질 위축, 일차 진행성 실어증 및 진행성 핵종격 마비 또는 노화-관련 치매로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병 및 헌팅턴으로부터 선택된다.
- [1688] 본원에 기술된 바와 같은 항-PD-L1 항체는 선택적으로 하나 이상의 다른 면역 체크포인트 억제제 (항-TIM-3 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIGIT 항체 및 항-LAG-3 항체와 같음) 또는 하나 이상의 다른 면역 자극제 (예로, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 항-CD137 항체, 항-ICOS 항체 및 항-CD40 항체와 같음, 본원의 관점 1a에서 구체적으로 설명된 항체 포함)와 조합하여 알츠하이머병 또는 다른 신경퇴화성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 다른 조합 파트너는 국제특허출원 W02015/136541의 청구항 10에 열거된 임의의 활성 체제를 포함하며, 이는 본원에 참고문헌으로 통합된다.
- [1689] 본원에 기술된 임의의 PD-L1 항체 (적어도 임의의 개념 1 내지 40된 항체 및 관점 1a에 기술된 PD-L1 항체 포함)는 상기에 기술된 신경퇴화성 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다.
- [1690] 예시적인 인간의 암은 메르켈 세포 암종, 유방암, 전립선암, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌 및 CNS 암 (예로, 신경교모세포종), 자궁경부암, 용모막 암종, 결장 및 직장암, 연결조직 암, 소화계의 암; 자궁내막암, 식도암, 안구암, 두경부암, 비인두암, 위암, 상피내 신생물, 신장암, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암 (예로, 소세포 및 비-소세포), DLBCL을 포함하나 이에 한정되지 않는 호지킨 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 흑색종, 유문 흑색종, 골수종, 신경모세포종, 구강암 (예로, 입술, 혀, 구강 및 인두), 난소암, 췌장암, 망막모세포종, 횡문근 육종; 직장암, 신장암 (신장세포 암종 (RCC)), 호흡기 계통의 암, 육종, 피부암, 위장암, 고환암, 갑상샘암, 자궁암, 비뇨기 계통의 암뿐만 아니라 다른 암종 및 육종을 포함한다. 바이러스 유도성 암의 추가 예는 비인두 암종, 특정 유형의 NHL (예를 들어, EBV+ CNS 림프종, DLBCL 및 BL, 호지킨 림프종 (EBV 유도성으로 생각됨), HPV-관련된 자궁경부암 및 두경부 편평세포 암종), HBV 간세포 암종을 포함한다.
- [1691] 예시적인 인간의 만성 감염은 HIV, B형 간염 바이러스 (HBV) 및 C형 간염 바이러스 (HCV)를 포함한다.
- [1692] 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편으로 치료할 수 있는 증식성 또는 침윤-관련 질환은 흑색종, 포도막 흑색종, 피부암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 침샘암, 신경교종, 간세포 (간) 암종, 갑상샘 종양, 골암, 위 (위장)암, 전립선암, 유방암 (삼중 음성 유방암 포함), 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 외음부암, 자궁내막암, 고환

암, 방광암, 폐암, 교모세포종, 갑상샘암, 자궁내막암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 췌장암, 식도암, 뇌/CNS 암, 신경암, 두경부암 (두경부의 편평세포암 (SCCHN)을 포함하나 이에 한정되지는 않음), 중피종, 육종, 담즙성 담관 암종, 소장 샘암종, 소아 악성암, 표피성 암종, 흉막/복막 막의 암 및 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병 및 다발성 골수종을 포함하는 백혈병과 같은 신생물 질환 및 이러한 신생물 질환과 연관된 전이를 포함한다. 치료가 가능한 만성 바이러스성 감염에는 인간의 경우 HIV, B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV), 원숭이의 경우 원숭이 면역결핍 바이러스 (SIV) 및 마우스의 경우 림프구 홍막염 바이러스 (LCMV)를 포함한다.

[1693] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단독으로 또는 다른 항체 또는 화학요법 약물, 방사선요법 또는 치료적 백신과 조합하여 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 세포독성 또는 세포 증식억제 제제와 같은 약물 분체에 연결된 항체-약물 컨쥬게이트로서 투여된다. 암의 치료에서 세포독성 또는 세포 증식억제 제제의 국소적 전달을 위한 항체-약물 컨쥬게이트의 사용은 종양에 약물 분체의 표적화된 전달 및 비-컨쥬게이트 약물의 전신적 투여가 허용할 수 없는 수준의 독성을 초래할 수 있는 세포내 축적을 허용한다. 항체 약물 컨쥬게이트의 약물은 다우노마이신, 독소루비신, 메토트렉세이트 및 빈데신을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 독소는 또한 예를 들어 디프테리아 독소와 같은 박테리아 독소, 리신과 같은 식물 독소, 젤다나마이신과 같은 소분자 독소를 포함하여 항체-독소 컨쥬게이트에 사용될 수 있다. 독소는 튜블린 결합, DNA 결합 또는 토포이소머라제를 포함하는 기작에 의해 세포독성 및 세포증식억제 효과를 나타낼 수 있다.

[1694] 검출

[1695] 또 다른 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 시료에서 표면 발현된 PD-L1 발현의 존재, 부재 및/또는 수준을 검출하는데 사용될 수 있다. PD-L1 표면 발현은 생체내 및/또는 시험관내에서 검출될 수 있고, PD-L1의 발현 및/또는 과다발현을 수반하는 질환 또는 병태를 진단하는데 도움이 된다.

[1696] 생체의 진단

[1697] 또 다른 구현예에서, PD-L1 특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 환자로부터의 생물학적 시료에서의 PD-L1의 발현 및 위치의 평가를 위해 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 생물학적 시료는 조직 시료이고, PD-L1 발현은 FLOW 세포계측법, 신선한 조직에서의 IHC, FFPE 조직에서의 IHC 및/또는 냉동 조직에서의 IHC와 같은 공지된 방법을 사용하여 검출된다. 다른 구현예에서, 생물학적 시료는 혈액, 혈장 또는 혈청이다.

[1698] 일 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항체 단편은 검출가능한 분체, 예를 들어 방사성 표지, 형광성 표지, 효소적 표지, 화학발광성 표지화 또는 바이오틴화 기로 표지된다. 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종은  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{115}\text{In}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ 를 포함할 수 있고, 형광성 표지는 로다민, 란타나이드 형광단 또는 FITC를 포함할 수 있으며, 효소적 표지는 양고추냉이 퍼옥시다아제,  $\alpha$ -갈락토시다제, 루시페라제, 알칼라인 포스파타아제를 포함할 수 있다. 추가적인 표지는 예시로서 이에 한정되지 않지만, 포도당-6-포스페이트 탈수소효소 ("G6PDH"), 알파-D-갈락토시다제, 포도당 옥시다제, 포도당 아밀라제, 탄산 탈수효소, 아세틸콜린 에스테라아제, 라이소자임, 말산 탈수소효소 및 퍼 옥시다아제와 같은 효소; 염료; 플루오레신 또는 이의 유도체, 플루오로크롬, GFP ("녹색 형광 단백질"의 GFP), 단일, 엠펠리페론, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, 프탈알데히드 및 플루오르카민과 같은 추가적인 형광성 표지 또는 형광제; 란타나 이드 크립테이트 및 킬레이트와 같은 형광단, 예로 유로피움 등 (Perkin Elmer 및 Cisbio 검정); 이소루미놀, 루미놀 및 디옥세탄과 같은 화학발광성 표지 또는 화학발광제; 민감화제; 보조효소; 효소 기질; 라텍스 또는 탄소 입자와 같은 입자; 금속 줄; 크리스탈라이트; 리포솜; 염료, 촉매 또는 다른 검출가능한 기로 추가로 표지될 수 있는 세포 등; 바이오틴, 디옥시게닌 또는 5-브로모데옥시우리딘과 같은 분자; 예를 들어 슈도모나스 외독소 (PE 또는 이의 세포독성 단편 또는 돌연변이체), 디프테리아 독소 또는 이의 세포독성 단편 또는 돌연변이체, 보툴리눔 독소 A, B, C, D, E, 리신 또는 이의 세포독성 단편 예로 리신 A, 아브린 또는 이의 세포독성 단편, 사포닌 또는 이의 세포독성 단편, 역새폴 항바이러스성 독소 또는 이의 세포독성 단편 및 브리오딘 1 또는 이의 세포독성 단편의 군으로부터 선택된 독소 분체를 포함한다.

[1699] 생체내 진단

[1700] 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 환자에게 투여될 수 있으며, 항체 또는 항원 결합 단편은 표지에 컨쥬게이션된다. 비교적 높은 양의 표지가 질환의 높은 위험을 나타낼 수 있고, 상대적으로 적은 양의 표

지가 질환의 상대적으로 낮은 위험을 나타낼 수 있는 환자에서의 표지의 존재가 측정되거나 관찰될 수 있다. 일 구현예에서, 표지는 조영제, 동위원소 태그 또는 녹색 형광 단백질과 같은 형광성 마커이다.

[1701] 일 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어 화학치료제 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 다른 항체를 포함하여 다른 치료제의 사용을 수반하는 요법을 모니터링하는데 사용된다. 일 구현예에서, 항체는 치료적 PD-L1 항체와 경쟁하지 않는다.

[1702] 가이드 환자 선별

[1703] 일 구현예에서, PD-L1 발현의 검출은 환자 선택을 유도하는데 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 "B7-H1에 대한 표적화된 결합제"라는 제목으로 이의 항체 및 서열이 본원에 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 WO2011/066389에 개시된 항-PD-L1 항체를 포함하나 이에 한정되지 않는 항-PD-L1 항체로의 치료적 항체 치료를 위한 환자 선별을 돕는 데 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-PD-L1, 항-MTAA4, 항-OX40, 항-PD-1, 백신 등과 같은 면역요법으로 치료하기 위한 환자 선별을 돕는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, PD-L1의 높은 수준은 성공적인 치료를 나타낼 수 있는 반면, 낮은 수준은 성공 가능성의 감소를 나타낼 수 있다. 스플라이싱 변이체의 선호적 발현 및/또는 단백질 프로세싱은 치료에 대한 환자의 반응에 영향을 미칠 수 있거나 치료 후 변화될 수 있는 독특한 단백질 혼합물 프로파일을 생성할 수 있다. 이러한 프로파일은 환자를 확인하고, 치료를 받아야 하거나, 치료를 계속 받거나, 대안의 치료를 받아야 하는 환자 하위집합을 정의하는 데 도움이 될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-L1 동종형의 검출에 사용될 수 있다. 환자 시료는 예를 들어 혈액, 혈장, 혈청, 객담, 타액, 소변, CSF, 눈물, 배출된 외인성 입자 시료, 세포 상청액, 세포 또는 조직 용해물 또는 조직 시료를 포함할 수 있다.

[1704] 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 기저선에서, 예로 치료 전의 PD-L1 발현의 존재, 부재 및/또는 수준을 확인하는데 사용될 수 있다.

[1705] 또 다른 구현예에서, PD-L1 특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-L1을 표적화하지 않는 요법으로 치료를 제안하는 배제 마커로서 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 기대 수명에 대한 예후적 마커로서 사용될 수 있다. 상세하게, 종양 상의 PD-L1 발현은 예후가 좋지 않고 종양 유형 내의 과거 데이터에 기초하여 기대 수명이 예측될 수 있다.

[1706] 단백질의 검출 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어 IHC, FLOW 세포계측법, 웨스턴 블롯팅 및 질량 분광분석법, 면역침전법, 앵타머, 면역-PCR 및 단백질 어레이를 포함한다.

[1707] 가이드 요법

[1708] 항체는 요법을 가이드하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 치료 중 또는 치료 후에 PD-L1 발현의 존재, 부재 및/또는 수준을 확인하는데 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 환자 관리, 약물 승인 및 보상을 돕기 위해 조기 반응 바이오마커로서 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 요법을 가이드하는데 도움이 되는 PD-L1 발현의 존재, 부재 및/또는 수준을 확인하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, PD-L1 발현은 치료가 효과적인지, 따라서 치료를 계속해야 하는지, 또는 용량을 조정 (증가 또는 감소)해야 하는지, 조합 처방을 변경해야 하는지 여부를 결정하는데 도움이 될 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, PD-L1 특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 용량 설정 (PK/PD)을 위한 항-PD-L1 요법으로 치료된 환자의 세포 상의 PD-L1의 수용체 점유를 결정하는데 사용될 수 있다. 특히, 수용체 점유는 표적 관여 또는 표적 적용 범위의 척도로서 사용될 수 있다. 생물학적 또는 임상적 반응을 유도하기 위해 필요한 표적 관여의 양 또는 기간의 추정치를 사용하여 환자에게 충분한 양을 투약되었는지 여부를 결정할 수 있다. 상세하게, 항체는 용량, 노출, 수용체 점유, 약물동력학 반응 및 임상적 이점 사이의 관계를 평가하는 데 도움을 줄 수 있다.

[1709] 요법의 효능을 모니터링한다

[1710] 또 다른 구현예에서, PD-L1 특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 치료 과정이 효과적인지 및 치료가 계속되어야 하는지 여부를 평가하는 것을 돕기 위해 환자 모니터링을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 환자가 PD-L1을 표적하는 치료적 처치를 받기 전에 발현을 검출하는데 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 치료 중 또는 환자가 치료 용 PD-L1 치료를 받은 후에 발현을 검출하는데 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 치료 경과가 효과적인지 또는 지속되어야 하는지 또는 중단되어야 하는지 여부를 결정하는 데 초기 반응 마커로서 사용될 수 있다. 일 구현예에서, PD-L1의 발현은 위시아웃 후에 검출되고, 본원에서 용어 "위시아웃"은 투여

된 약물이 체내로부터 제거된 후의 기간을 말한다. 상세하게, PD-L1의 발현은 환자가 검출 항체와 경쟁하는 항-PD-L1 요법으로 치료되는 경우 위시아웃 후 검출될 수 있다. 그러나, 환자가 항-CTLA-4 또는 항-PD-1과 같은 항-PD-1 항체와 경쟁하지 않는 항체로 치료되는 경우 위시아웃을 기다리지 않고도 검출을 수행할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 검출 항체는 PD-L1에 결합할 수 있지만 PD-L1에 결합하는 치료적 항체와 경쟁할 수 없다. 이 경우, 위시아웃이 필요하지 않을 수 있다. 위시아웃 기간은 많은 요인에 따라 달라질 수 있지만, 일반적으로 가장 최근의 화학요법 또는 면역요법 치료로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주 및 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월까지의 기간이다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 생검 시료 또는 순환하는 종양 세포 (CTC) 상의 PD-L1의 발현을 결정하는데 사용될 수 있다.

[1711] 일 구현예에서, 표지된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 말초가 치료 전, 치료 중 및 치료 후 종양 상태의 비침윤성 평가를 가능하도록 상관 관계가 있는 것을 확인하는 데 사용될 수 있다.

[1712] 단백질의 검출 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어 IHC, 유세포 계측법, 웨스턴 블롯팅 및 질량 분광분석법, 면역침전법, 앵타머, 면역-PCR 및 단백질 어레이를 포함한다.

[1713] PD-L1의 단백질 결합 파트너를 확인한다

[1714] 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단백질 "폴다운"의 맥락에서 PD-L1 단백질 중의 단백질 결합 파트너를 검사하기 위한 포획 시약 또는 검출 시약으로서 사용될 수 있다. 단백질 "폴다운"은 항원에 결합된 임의의 단백질 또는 리간드와 같은 손상되지 않은 단백질 복합체의 면역침전을 말하며, 공동-면역침전 (Co-IP)으로 알려져 있다. Co-IP는 더 큰 단백질 복합체의 구성원으로 여겨지는 기지의 단백질을 표적하는 항체를 선택함으로써 작동한다. 항체로 기지의 구성원을 표적함으로써 전체 단백질 복합체를 용액 외부로 끌어내어 복합체의 미지의 구성원을 확인할 수 있다. PDL-1 측 대비 CTLA-4 등을 통한 면역 인식의 조절에 대한 완전한 이해는 전적으로 이해되지 않는다. 이와 같이, 항체 및 항원 결합 단편은 부수 단백질 및 인자 간의 상호작용에 대한 지식을 향상시킬 수 있으며, 이는 일반적으로 특이적 요법 또는 면역요법에 반응하는 환자의 성향을 결정할 수 있다.

[1715] 7. 약제학적 조성물

[1716] 본 맥락으로부터 달리 자명해지지 않는 한, 항체 또는 단편의 조성물은 본 발명의 면역사이토카인 및 다중특이체 (예로, 이중특이적 또는 이중-결합 항체)에 변경을 가하여 적용한다.

[1717] 일 구현예에서, 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 치료적으로 사용되는 항체의 유효량은 예를 들어 치료 목적, 투여 경로 및 환자의 상태에 의존할 것이다. 일 구현예에서, 조성물은 다른 부형제 또는 안정화제를 포함한다.

[1718] 약제학적으로 허용가능한 담체는 공지되어 있고, 사용된 용량 및 농도에서 이에 노출되는 세포 또는 포유동물에게 비-독성인 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함한다. 종종 생리학적으로 허용가능한 담체는 수용성 pH 완충 용액이다. 생리학적으로 허용가능한 담체의 예는 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코브산을 포함하는 항산화제; 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐 피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 포도당, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 당당류, 이당류 및 기타 탄수화물; 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)과 같은 킬레이팅제; 만니톨 또는 소비톨과 같은 당 알코올; 나트륨과 같은 염-형성 반대이온; 및/또는 트윈™, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 PLURONICS™와 같은 비이온성 표면활성제를 포함한다.

[1719] 항체 또는 항원 결합 단편은 정맥내로 또는 코, 폐를 통해, 예를 들어 액체 또는 분말 에어로졸 (동결건조됨)로서 투여될 수 있다. 상기 조성물은 또한 비경구로 또는 피하로 투여될 수 있다. 전신적으로 투여될 때, 조성물은 무균, 발열원이 없고, pH, 등장성 및 안정성을 고려한 생리학적으로 허용가능한 용액이어야 한다. 이러한 조건은 당업자에게 공지되어 있다.

[1720] 예방제 또는 치료제 (예로, 본원에 개시된 바와 같은 항체) 또는 약제학적 조성물을 투여하는 방법은 비경구적 투여 (예로, 피부내, 근육내, 복강내, 정맥내 및 피하), 경막외 및 점막 투여 (예로, 비강내 또는 경구적 경로)를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 상세한 구현예에서, 예방제 또는 치료제 (예로, 본원에 개시된 바와 같은 항체) 또는 약제학적 조성물은 비강내, 근육내, 정맥내 또는 피하로 투여된다. 예방제 또는 치료제 또는 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막 피부층 (예로, 구강 점막, 비내 점막, 직장 및 장 점막)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있으며, 다른 생물학적 활성 제제와 함께 투



여될 수 있다. 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. 각 용량은 동일한 투여 경로에 의해 투여될 수 있고 아닐 수도 있다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 또는 단편은 본원에 개시된 바와 같은 동일하거나 상이한 항-PD-L1 항체 또는 단편의 다른 용량과 동시에 또는 순차적으로 다수의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다.

[1721] 다양한 전달 시스템이 공지되어 있고, 이에 한정되는 것은 아니지만, 리포솜 내의 피막화, 미세입자, 미세캡슐, 항체를 발현할 수 있는 재조합 세포 및 수용체-매개된 세포내입 (예로, Wu and Wu, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 (1987)), 레트로바이러스 또는 다른 벡터의 일부로서 핵산의 제작 등을 포함한다. 또한, 호흡기 투여는 또한, 예로 흡입기 또는 분무기의 사용 및 에어로졸화제로의 제형화에 의해 적용될 수 있다. 예로, 각각의 전문이 본원에 참고문헌으로 통합되는 미국 특허 번호 6,019,968, 5,985,320, 5,985,309, 5,934,272, 5,874,064, 5,855,913, 5,290,540 및 4,880,078 및 PCT 국제특허출원 W092/19244, W097/32572, W097/44013, W098/31346 및 W099/66903 참조.

[1722] 상세한 구현예에서, 치료가 필요한 영역에 국소적으로 본원에 기술된 바와 같은 예방제 또는 치료제 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 국소적 주입, 국소적 투여 (예로, 비강내 스프레이에 의한), 주사 또는 임플란트에 의해 달성될 수 있으며, 상기 임플란트는 시알리스 막 또는 섬유와 같은 막을 포함하는 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴 성 물질이다. 항-PD-L1 항체 또는 단편을 투여할 때, 항체가 흡수하지 않는 물질을 사용하도록 주의를 기울여야 한다.

## [1723] 8. 키트 및 제조 항목

[1724] 본 맥락으로부터 달리 자명해지지 않는 한, 항체 또는 단편을 위한 키트 및 제조 항목은 본 발명의 면역사이토카인 및 다중특이체 (예로, 이중특이적 또는 이중-결합 항체)에 변경을 가하여 적용한다.

[1725] 일 구현예에서, 본 발명은 생물학적 시료에서 PD-L1을 검출하기 위한 키트를 제공한다. 이 키트는 PD-L1 관련 질환을 스크리닝하는데 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 키트는 항체 또는 항원 결합 단편 및 시료에서 항체 또는 항원 결합 단편이 PD-L1에 결합하는지 여부를 결정하기 위한 수단을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 표지된다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 미표지된 일차 항체이고, 키트는 일차 항체를 검출하는 수단을 포함한다. 일 구현예에서, 검출하는 수단은 항-면역글로불린 항체인 표지된 이차 항체를 포함한다. 항체는 예를 들어 형광 색소, 효소, 방사성 핵종 및 방사선 불투과성 물질을 포함하는 임의의 적합한 마커로 표지될 수 있다. 적합한 항체 및 항원 결합 단편은 상기에 자세하게 기술되어 있다.

[1726] 일 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 PD-L1을 검출하는 키트가 제공된다. 일 구현예에서, 키트는 또한 사용설명서 및 PD-L1을 검출하기 위한 하나 이상의 시약을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 키트는 IHC에 대한 포르말린-고정 파라핀-포매된 (FFPE) 조직 시료 및/또는 IHC에 대한 하나 이상의 시약을 제조하기 위한 사용설명서와 함께, 본원에 기술된 항원 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 키트는 일차 항체 및 이에 특이적으로 결합하는 이차 항체로서 본원에 기술된 항원 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 키트는 표지가 플루오로세인 또는 로다민과 같은 형광성 표지 또는 양고추냉이 퍼옥시다아제 (HRP) 또는 알칼라인 포스파타제 (AP)와 같은 효소적 리포터를 포함하는, 본원에 기술된 표지된 항원 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 키트는 인산염 완충 식염수 (PBS)와 같은 완충액에서 적어도 약 1% 내지 약 5%, 또는 약 2% 내지 3%, 또는 약 2%의 내수 어류 피부 젤라틴 단백질 (CWF)을 포함하는 블로킹 시약을 포함한다. 일 구현예에서, 키트는 적어도 약 1, 2, 5 또는 10 mM 및 약 10, 15 또는 20 mM 까지의 농도로 약 5.5 내지 9, 또는 약 6의 pH에서의 시트르산 완충액, 예를 들어 시트르산 나트륨과 같은 항원 회수용 완충액을 포함한다.

[1727] 또 다른 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편 및 치료가 필요한 대상에게 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 PD-L1의 발현을 수반하는 질환을 치료하기 위한 키트를 제공한다. 또한 본원에서 제공되는 하나 이상의 항-PD-L1 항체 또는 단편과 같이, 본원에 개시된 약제학적 조성물의 하나 이상의 성분으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 약제학적 또는 진단적 팩 또는 키트가 제공된다. 선택적으로, 의약품 또는 생물학적 제제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태로 통보가 이러한 용기(들)와 연관될 수 있으며, 이 통보는 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 대한 기관의 승인, 예로 인증 번호를 반영한다.

[1728] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 조성물 및 조성물이 PD-L1의 발현 또는 과다발현을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 사용될 수 있음을 나타내는 패키지 삽입물 또는 라벨이 들어있는



용기를 포함하는 제조 항목이 제공된다. 일 구현예에서, PD-L1 매개성 질환 또는 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 키트가 제공되며, 상기 키트는 인간의 상기 질환 또는 상태를 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 임의의 구현예 또는 구현예의 조합으로 본원에 개시된 항체 또는 단편 (및 선택적으로 본원의 다른 곳에서 기술된 추가의 치료제)을 선택적으로 라벨 또는 사용설명서와 조합으로 포함하고, 선택적으로 상기 라벨 또는 사용설명서는 마케팅 인증 번호 (예로, FDA 또는 EMA 인증 번호)를 포함하고, 선택적으로 상기 키트는 항체 또는 단편을 포함하는 IV 또는 주사 장치를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 키트는 용기 또는 IV 백 내에 포함된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 용기 또는 IV 백은 무균 용기 또는 무균 IV 백이다. 다른 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 (무균) 용기 내에 포함되거나 (무균) IV 백 내에 포함된 약제학적 조성물로 제형화된다. 추가의 구현예에서, 키트는 사용설명서를 추가로 포함한다.

## 9. 실시예

### 실시예 1 - 항원 제조, 면역화 절차 및 하이브리도마 생성

다음의 예는 KyMouse™ 시스템 (예로, 국제특허출원 W02011/004192, W02011/158009 및 W02013/061098 참조)를 사용하여 항-인간 PD-L1 단일클론 항체 패널의 생성 및 확인에 대한 자세한 설명을 제공한다. 이를 위해, 많은 수의 인간 면역글로불린 유전자를 포함한 유전적으로 조작된 마우스를 마우스 배아 섬유모세포 (MEF) 세포 상에 디스플레이된 용해성 재조합 인간 PD-L1 또는 표면 발현된 인간 PD-L1로 면역화시켰다. 통상적인 복강내 주사뿐만 아니라 다수 부위 (RIMMS) 처방의 신속한 면역화를 포함한 다양한 면역화 처방이 설정되었고, 수 주에 걸쳐 동물을 추가 접종하였다 (아래의 자세한 방법 참조). 각 처방의 종료 시, 비장과 같은 이차 림프 조직 및 경우에 따라 림프절이 제거되었다. 조직을 단일 세포懸탁액으로 제조하고 SP2/0 세포와 융합시켜 안정한 하이브리도마 세포주를 생성하였다.

### 재료 및 방법

#### a) 인간 PD-L1을 발현하는 안정하게 형질감염된 MEF 및 CHO-S 세포의 생성:

전장의 인간 PD-L1 서열 (B7-H1로서도 역시 알려진 서열번호 1)을 포유동물 발현을 위해 코돈 최적화하고, 세포 계층 내의 안정한 통합을 용이하게 하는 3' 및 5' piggyBac 특이적 말단 반복 서열이 인접된 CMV 프로모터의 조절 하에 발현 벡터 내로 클로닝하였다 ("A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications"; Yusa K., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 108(4): 1531-6, 2011 Jan 25 참조). 또한, 발현 벡터는 안정한 세포주 생성을 용이하게 하는 퓨로마이신 선별 카세트를 포함하였다. 인간 PD-L1 발현 플라스미드를 piggyBac 트랜스포자제를 인코딩하는 플라스미드와 함께 제조사 지침에 따라 FreeStyle Max 형질전환 시약 (Invitrogen)을 사용하여 연구실에서 유래한 마우스 배아 섬유모세포 (MEF) 세포주 (이 세포주를 생성하는 데 사용된 배아는 C57/BL6 암컷 마우스와 교차시킨 129S5로부터 획득되었음) 및 CHO-S 세포 내에 공동-형질감염하였다. 형질감염 24시간 후에, 배지를 퓨로마이신으로 보충하고 적어도 2주 동안 성장시켜 3 내지 4일마다 완전한 배지를 교환하면서 안정한 세포주를 선별하였다. hPD-L1의 발현은 항-인간 PD-L1-PE 컨쥬게이션된 항체 (eBioscience)를 사용하여 유세포 측정법으로 평가 하였다. 완전한 MEF 배지는 10% v/v 우태아 혈청 (Gibco)이 보충된 돌베코 변형 이글 배지(Gibco)로 만들어졌다. 완전한 CHO-S 배지는 8 mM 글루타맥스 (Gibco)가 보충된 CD-CHO 배지 (Gibco)로 구성되었다. 형질감염된 CHO 세포를 스크리닝 목적으로 사용하였다 (실시예 2 참조).

#### b) 마우스 면역화를 위한 MEF 세포의 제조:

세포 배양 배지를 제거하고 세포를 1X PBS로 한 번 세척하였다. 세포를 조직 배양 표면으로부터 세포를 이완시키기 위해 트립신으로 5분 동안 처리 하였다. 완전한 MEF 배지를 첨가하여 세포를 수집하고 트립신 중화시켰다. 이어서 세포를 300g에서 10분 동안 원심분리하고 25 mL의 1X PBS로 세척하였다. 세포를 계수하고 1X PBS에서 적절한 농도로 재현탁하였다.

#### c) PD-L1으로 면역화

인간 카파 (HK) 경쇄 항체 (Lee *et al.*, Nature Biotechnology, 32, 6-363, 2014)를 생산하는 인간 면역글로불린 유전자를 포함하는 유전적으로 조작된 Kymouse™ HK 동물주를 인간 항-PD-L1의 생성을 위한 다양한 면역화 처방에 의해 면역화하였다.

마우스는 변형된 피하 면역화 절차를 사용한 용해성 재조합 hPD-L1 (R & D Systems, 156-B7, Fc 키메라)로 (RIMMS; 이후 변형된 Kilpatrick *et al.*, "Rapid development of affinity matured monoclonal antibodies using RIMMS"; Hybridoma. 1997 Aug; 16(4): 381-9, 본원에 이하 KM031이라고 지칭됨) 또는 피하 투여에 의해

자극-휴식-추가 접종 요법으로 용해성 재조합 hPD-L1을 사용하거나 (본원에 이하 KM032라고 지칭됨), 또는 수용성 재조합 hPD-L1 및 복강내로 투여된 hPD-L1을 발현하는 안정적으로 형질감염된 MEF 세포의 조합에 의해 (본원에 이하 KM033이라고 지칭됨) 면역화되었다. 시그마 아주반트 시스템은 모든 면역화에 사용되었으며 휴식 간격은 보통 2 및 3주 사이였다. 단백질을 면역원으로 사용하는 경우에는 CpG (Hokkaido System Science)도 역시 투여하였다. 일련의 또는 최종 혈액 시료로부터의 혈청을 ELISA 및 유세포 계측법으로 특이적 항체의 존재에 대해 분석하고, 역가 데이터를 하이브리도마 융합에 사용할 마우스를 선택하기 위해 (가능한 경우) 사용하였다. 자극-휴식-추가 접종 설정으로 MEF-PD-L1 세포 단독으로 또는 단백질 단독으로 면역화하는 추가의 처방 KM042이 수행되었지만, 6개 항체 중 hPD-L1에 결합하는 것으로 확인된 중화 항체는 확인되지 않았다.

[1740] d) 재조합 단백질의 클로닝 및 발현

[1741] PD-L1을 인코딩하는 DNA 서열을 합성 DNA 가닥으로 구입하고, Expi293 및 CHO 세포에서 일시적 발현을 위한 적절한 포유동물 발현 벡터 내에 클로닝하였다. 서열 목록은 입수가능한 경우 항원의 서열 및 정제/표지화를 위한 친화성 태그 (친한 문자 및 밑줄로 표시)를 나타내며, 서열번호 3 내지 6 참조.

[1742] e) 역 PD-L1 ELISA 프로토콜에 의한 혈청 역가의 측정

[1743] 마우스 혈청 시료의 역가를 역 PD-L1 ELISA 프로토콜을 사용하여 결정하였다. 항-마우스 IgG 포획 항체 (Southern Biotech) (PBS에 희석된 4 µg/mL, 50 µL/웰)를 4° C에서 96 웰 저-자동형광성, 고-단백질 결합 플레이트 (Costar)에 밤샘 동안 흡착시켰다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세 번 세척하여 과량의 IgG를 제거하고 실온에서 1시간 동안 PBS에서 1% w/v 소혈청 알부민 (BSA, 시그마)으로 웰을 차단한 후, 플레이트 PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세 번 세척하였다. 시약 희석제 (0.1% w/v BSA/PBS)에서 시료를 희석하여 마우스 혈청의 일련 10배 희석액을 제조하였다. 이어서 50 µL/웰의 이 적정을 ELISA 플레이트에 첨가하였다. 면역화로 인한 활성 수준의 변화를 결정하기 위해, 면역화 이전의 각 동물의 혈청을 시약 희석액에서 1/100로 희석하고 50 µL/웰을 ELISA 플레이트에 첨가하였다. 배양 후, 플레이트를 이전과 같이 세척하여 결합되지 않은 단백질을 제거하였다. 이어서 시약 희석액에서 100 ng/mL로 사용된 바이오틴화된 hPD-L1-his (연구실내 생성된 단백질, 서열번호 3, 설포-NHS-LC-바이오틴 (Thermo)를 사용하여 연구실내 표지됨, 50 µL/웰)을 플레이트에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세척하여 결합되지 않은 바이오틴화된 hPD-L1을 제거하고 남은 바이오틴화된 hPD-L1은 시약 희석제에서 1/10,000 희석된 스트렙타비딘-HRP (Sigma)를 첨가하여 검출하였다. 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 플레이트를 이전에 기술한 바와 같이 세척하고 50 µL TMB (Sigma)를 플레이트에 첨가하였다. 1M 황산 50 µL (Fluka Analytical)을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 엔비전 플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에서 450 nm에서의 OD를 측정하였다. 단지 한 마리의 마우스가 면역화되어 역가는 KM032의 경우에 수행되지 않았다. KM031의 경우, 역가는 최종 출혈에서만 수행되었다.

[1744] f) CHO-S 발현된 hPD-L1을 사용한 유세포 계측법에 의한 혈청 역가의 측정

[1745] FACS 완충액 (PBS + 1% w/v BSA + 0.1% w/v 소듐 아자이드)에 현탁시킨 hPD-L1을 발현하는 CHO-S 세포를 96-웰 V-바닥 플레이트 (Greiner)에 웰 당 10<sup>5</sup>개 세포의 농도로 배분하였다. 마우스 혈청의 적정을 준비하고, 시료를 FACS 완충액으로 희석시켰다. 25 µL/웰의 이 적정을 세포 플레이트에 첨가하였다. 면역화로 인한 활성 수준의 변화를 결정하기 위해, 면역화 전의 각 동물의 혈청을 FACS 완충액에서 1/100로 희석하고 세포에 25 µL/웰을 첨가하였다. 세포를 4° C에서 1시간 동안 배양하였다. 세포를 150 µL PBS로 두 번 세척하고, 각 세척 단계 후 원심분리하여 상청액을 흡인하였다 (300xg에서 3분 동안 원심분리). 항체 결합을 검출하기 위해, PE 염소-항-마우스 IgG (Jackson ImmunoResearch)를 FACS 완충액에서 1/500으로 희석하고 세포에 50 µL을 첨가하였다. 세포를 암소에서 4° C로 1시간 동안 배양한 후 상기와 같이 150 µL PBS로 두 번 세척하였다. 세포를 고정하기 위해 100 µL 2% v/v 파라포름알데히드를 첨가하고 세포를 4° C에서 30분 동안 배양하였다. 다음으로 세포를 300 x g에서 원심분리하여 펠렛으로 만들고 플레이트를 100 µL의 FACS 완충액에 재현 탁하였다. PE 신호 강도 (기하 평균)는 BD FACS 어레이 장비를 사용하여 유세포 계측법으로 측정하였다. 역가는 KM033의 경우에만 이 방법으로 수행되었다.

[1746] g) 마우스 조직 분리 및 준비

[1747] 최종 추가 접종 후, 마우스를 추려내고 면역화된 마우스로부터 비장을 절제하고, 1X PBS로 세척하고 추가 프로세싱 시까지 얼음에 보관하였다. 1x PBS (Invitrogen) 및 3% 열-불활성화된 FBS (Invitrogen)를 포함하는 완충액에서 조직을 준비하였다. 비장세포는 조직을 45 µm 여과기 (BD 팔콘)를 통해 매시 처리하여 분산시키고, 4° C에서 10 분 동안 700 g에서 원심분리하기 전에 30 mL 3% FBS/PBS 완충액으로 행구었다. 적혈구를 제거하기 위

해, 펠렛화된 비장세포는 4 mL 적혈구 세포 용해 완충액 (시그마)에 재현탁되었다. 배양 4분 후, 3% FBS/1 X PBS 완충액의 첨가에 의해 용해 반응을 중단시켰다. 45  $\mu$ m 여과기로 세포 덩어리를 여과하였다. 남아있는 비장 세포를 추가 절차를 위해 펠렛화하였다. KM031 및 KM032의 경우, 액생, 사타구니 및 장간막 림프절도 제거하고 추가의 프로세싱 시까지 얼음 상의 무균 1X PBS에 배치하였다. 림프절은 비장 세포와 별도로 프로세싱되었다. 림프절 세포는 상기와 같이 준비되었지만 적혈구 용해를 거치지 않았다. 남은 림프절 세포를 추가 절차를 위해 펠렛화하였다.

[1748] h) 하이브리도마 융합

[1749] 비장 세포와 림프절 세포를 KM031 및 KM032로부터 풀링하고 MACS<sup>®</sup> 분리 시스템을 사용하여 음성 선별 방법을 수행하였다. 간략하게, 림프절을 사용하는 곳에서 이들 세포는 적혈구 세포 용해 및 총 세포수를 결정한 후 해당 마우스로부터의 비장세포로 풀링하였다. 세포는 10<sup>7</sup>개 세포 당 100  $\mu$ L 3% FBS/PBS 완충액에 재현탁하고, 10<sup>7</sup>개 세포 당 10  $\mu$ L의 범용 B 세포 바이오틴-항체 콕테일 (Cat# 130-095-813) 및 10  $\mu$ L의 항-IgD-바이오틴 항체 (Cat# 130-096-979)를 첨가하여 4° C에서 10분 동안 배양하였다. 2 mL FBS/PBS 완충액을 첨가하고 세포를 700 g에서 10분 동안 회전시켰다. 상층액을 완전히 흡인하고 100  $\mu$ L의 신선한 완충액을 첨가한 다음 7  $\mu$ L 항-마우스 IgM 마이크로비드 (Miltenyi Biotec)와 함께 10<sup>7</sup>개 세포 당 30  $\mu$ L 항-바이오틴 마이크로비드 (Cat # 130-047-302)를 첨가하였다. 세포를 냉장고에서 15분 동안 배양하였다. 다음으로, 세포/마이크로비드 혼합물을 자성 MACS 분리기에 놓인 미리 습윤된 LD 컬럼 (Miltenyi Biotec)에 적용하고 3% FBS/PBS 완충액으로 세척하였다. 칼럼을 통해 유동한 미표지된 세포를 3% FBS/PBS 완충액에 수집하였다.

[1750] KM033 세포는 MACS<sup>®</sup> 분리 시스템을 사용하여 양성 선별 방법을 수행하였다. 적혈구 용해 후, 항-마우스 IgG1 (Cat # 130-047-101) 및 항-마우스 IgG2a+b 마이크로비드 (Cat# 130-047-201)를 첨가하기 전에 비장 세포를 10<sup>7</sup>개 세포 당 80  $\mu$ L 3% FBS/PBS 완충액에 재현탁하였고, 4° C에서 15분 동안 배양하였다. 다음으로, 세포/마이크로비드 혼합물을 자성 MACS 분리기에 놓인 미리 습윤된 LD 컬럼 (Miltenyi Biotec)에 적용하고 3% FBS/PBS 완충액으로 세척하였다. IgG 양성 세포를 3% FBS/PBS 완충액에서 표지된 칼럼-결합 분획으로 수집하였다.

[1751] 농축된 B 세포를 CpG (Hokkaido System Science)로 밤샘 동안 처리하고 (최종 농도 25  $\mu$ M), 다음날 BSA 융합 완충액 (0.3 M D-소비톨, 0.11 mM 아세트산 칼슘 하이드레이트, 0.5 mM 아세트산 마그네슘 테트라하이드레이트 수화물 및 0.1% BSA (v/w), pH 7.2로 조정됨)에 한 번 세척하였다. 세척된 세포를 200  $\mu$ L BSA 융합 완충액에 재현탁하고 세포 수를 측정하였다. SP2/0 세포를 동일한 방법으로 처리하였지만, BSA 융합 완충액으로 한 번이 아닌 두 번 세척하였다. B 세포는 BTX ECM 2001 전기 세포 조작기 (Harvard Apparatus)를 사용하여 전기융합에 의해 SP2/0 골수종 세포와 3 : 1의 비율로 융합되었다. 각각의 융합은 OPI (Sigma), 1 X L-글루타맥스 (Gibco), 20% FBS (Gibco, 하이브리도마를 위해 배치 테스트됨) 및 0.05 mM 2-머캅토에탄올이 보충된 회복 배지 (둘베코 변형된 이글 배지 (고 포도당, 페놀 레드 없음)에 방치된 다음, 1부 회수 배지 및 9부 반고체 배지 (ClonaCell-HY 하이브리도마 선별 배지 D, Stemcell Technologies)에 재현탁시키고 10 cm 페트리 접시 상에 접종하였다. 가시화된 콜로니를 12일 후 96-웰 플레이트 내로 집어내고, 스크리닝 전 2 내지 3일 동안 배양하였다.

[1752] 실시예 2 - 하이브리도마 상청액 스크리닝

[1753] 하이브리도마 클론의 생성 후, 하이브리도마 상청액을 순차적인 일차 및 이차 스크리닝에서 평가하고, 적절한 하이브리도마 클론을 인간 PD-L1에 대한 결합하는 항체 및 수용체 중화 활성의 판정기준에 따라 선별하였다. 기술된 연쇄 스크리닝에서, 9317개의 하이브리도마 클론을 테스트하고 120개를 일차 히트로서 확인하였다. 이후, 36개의 하이브리도마 클론을 이차 스크리닝 판정기준을 사용하여 검증하였다 (재료 및 방법 및 표 1의 세부사항 참조). 이차 스크리닝에 의해 확인된 클론 중에서 본 발명자는 네 개의 클론을 원하는 선별 판정기준에 따라 항체 후보 목록의 일부로 선별하였다 (실시예 3의 세부사항 참조).

[1754] 재료 및 방법

[1755] a) 일차 스크리닝 - 세포-발현된 인간 PD-L1에 대한 결합

[1756] 하이브리도마 세포로부터 수집된 상청액을 CHO-S 세포의 표면 상에 발현된 hPD-L1에 결합하는 분비된 항체의 능력에 대해 스크리닝하였다. CHO-S hPD-L1 결합을 결정하기 위해, 세포를 검정색-벽, 투명-바닥 조직 배양 처리된 384-웰 플레이트 (Costa)에서 10% FBS (Gibco)로 보충된 80  $\mu$ L F12 배지 (Gibco)에서 1 x 10<sup>4</sup>/웰로 도말하

였고, 밤샘 동안 37° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. 384 웰 분석 플레이트로부터 배양 배지를 제거하였다. 적어도 5 uL의 하이브리도마 상청액 또는 하이브리도마 유지 배지 (HMM)에서 2 µg/mL의 5 uL MIH1 또는 HMM 배지에 희석된 이소형 IgG1 대조군 항체 (일부 경우에 Cm7, 시그마 M9269라고 지칭함, 1 µg/mL의 최종 농도에서)를 각 웰에 첨가하였다. HMM은 1 x 글루타맥스 (Gibco), 20% v/v FBS (Gibco), 0.05 mM

[1757] -머캅토에탄올, 1 x HT 보충제 (Gibco) 및 1 x 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 진보된 DMEM (Gibco)로 구성되었다. 500 ng/mL IRDye 800CW 항-마우스 Ab (LICOR) 및 0.2 µm DRAQ5 (Biostatus)를 포함하는 45 µL FACS 완충액이 각 웰에 첨가되었다. DRAQ5는 배경 웰에 첨가되지 않았다. 플레이트를 4° C에서 1시간 동안 배양하였다. 상청액을 흡인하고 4% v/v 파라포름알데히드 25 uL을 첨가하여 플레이트를 실온에서 15분 동안 배양하였다. 플레이트를 100 µL PBS로 두 번 세척한 후 세척 완충액을 완전히 제거하였다. 형광 강도는 오딧세이 적외선 영상화 시스템 (LI-COR®)을 사용하여 스캐닝 플레이트에 의해 판독되었다. 항-마우스 결합 (800 nm의 채널)을 LI-COR® 추천 알고리즘에 따라 세포 수 (700 nm의 채널)로 정상화하였다. 백분율 효과는 하기 상술된 바와 같이 계산되었다 (공식 1). 총 결합은 0.2 µg/mL의 최종 검정 농도에서 기준 항체를 사용하여 정의하였다. 비특이적 결합은 0.2 µg/mL의 최종 검정 농도에서 마우스 IgG1 이소형 대조군 (시그마)을 사용하여 정의하였다. 히트 선별 판정기준은 검정 신호 및 스캔된 플레이트의 가시적 검사를 기초로 한다.

[1758] 공식 1: 일차 스크리닝 (LI-COR) 및 HTRF로부터 백분율 효과의 계산

[1759] 800% Resp 값 (LI-COR) 또는 665/620 nm 비율 (공식 2 참조) (HTRF)를 사용하여

$$\text{백분율 효과} = \frac{(\text{시료 웰} - \text{비-특이적 결합}) \times 100}{(\text{총 결합} - \text{비-특이적 결합})}$$

[1760]

[1761] 비-특이적 결합 = 이소형 대조군 마우스 IgG1을 포함하는 웰로부터의 값 총 결합 = 기준 항체를 포함하는 웰로부터의 값

[1762] b) 일차 스크리닝: 재조합 인간 PD-L1에 대한 결합

[1763] CHO-S 발현된 PD-L1에 대한 스크리닝과 병행하여, 하이브리도마 웰로부터 수집된 상청액을 재조합 단백질 (연구실 내에서 생산됨)로서 발현된 hPD-L1에 결합하는 분비된 항체의 능력에 대해 스크리닝하였다. 분비된 항체의 재조합 PD-L1에 대한 결합은 바이오틴화된 hPD-L1을 사용하는 HTRF® (균질한 시간-분해 형광, Cisbio) 검정 형식에 의해 확인되었다. 10 µL의 하이브리도마 상청액을 흰색 384 웰, 적은 부피, 비-결합 표면 폴리스티렌 플레이트 (Greiner)로 옮겼다. HTRF 분석 완충액 (PBS (시그마) + 0.53 M KF (시그마) + 0.1% w/v BSA (시그마))에 희석된 5 µL 230 nM 바이오틴화된 hPD-L1을 10 µL 하이브리도마 상청액 또는 3.3 nM 작동 농도로 희석된 10 µL 기준 항체와 함께 실온에서 1시간 동안 사전 배양하였다. 음성 대조군 웰의 경우, 10 µL HMM을 첨가하였다. 스트렙트아비딘 D2 (Cisbio) 및 유로피움 크립테이트 (Cisbio)로 표지된 염소 항-마우스 IgG (Southern Biotech)를 둘 다 HTRF 검정 완충액에 1/100 희석하고, 이 혼합물 5 vL를 모든 웰에 첨가하였다. 플레이트를 엔비전 플레이트 판독기 (Perkin Elmer)를 사용하여 620 nm 및 665 nm 방출 파장에서 시간 분해된 형광을 판독하기 전에 암소에서 2시간 동안 배양하도록 방지하였다. HTRF® 분석 기술에 대한 보다 세부사항은 Mathis (1995) Clinical Chemistry 41 (9), 1391-1397에서 찾을 수 있다.

[1764] 데이터는 각각의 공식 2 및 공식 1에 따라 각각의 시료에 대한 665/620 비율 및 백분율 효과를 계산함으로써 분석되었다.

[1765] 공식 2: 665/620 비율의 계산

[1766] 665/620 비율 = (시료 665/620 nm 값) X 10000

[1767] 일반적으로, 히트 선별 기준은 10% 이상의 백분율 효과를 기초로 하였다. 경우에 따라, 히트 선별은 20% 이상의 백분율 효과를 기초로 하였다.

[1768] 이차 스크린으로의 진행은 재조합 PD-L1 결합 히트 및 CHO 세포 상에 발현된 인간 PD-L1에 대한 결합로부터의 데이터를 기초로 하였다.

[1769] c) 이차 스크리닝: 세포 발현된 재조합 인간 PD-L1 또는 천연 발현된 hPD-L1에 대한 결합 및 결합 친화성



- [1770] 일차 스크린 선별 판정기준을 사용하여 선택된 웰이 본 발명자에 의해 설정된 요구되는 특성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 다수의 검정법이 수행되었다. 일차 스크리닝으로부터 히트로 선별된 하이브리도마 클론을 3일 동안 배양하고 하이브리도마 세포로부터 수집된 상청액을 테스트하여 일부 경우 CHO-S 발현된 hPD-L1 또는 일부 경우 ES2 세포에 결합하는지 여부를 평가하였다. 또한, 제조합 hPD-1 Fc를 중화시키는 능력, CHO-S hPD-L1 또는 ES2 세포에 대한 결합도 역시 평가하였다. SPR에 의해 인간 PD-L1에 대한 항체의 결합도 역시 테스트하였다.
- [1771] d) 세포 발현된 hPD-L1에 대한 결합 및 중화 및 PD-1에 대한 hPD-L1 결합
- [1772] 하이브리도마 상청액의 결합을 hPD-L1을 발현하는 CHO-S 세포 또는 ES2 세포에 결합하는 능력에 대해 테스트하였다. hPD-L1 (연구실내 생성됨)을 발현하는 CHO-S 세포 또는 hPD-L1을 천연 발현하는 ES2 세포 (ATCC CRL-1978)를 FACS 완충액으로 희석하고 96-웰 V-바닥 플레이트 (Greiner)에 웰 당 0.5 내지  $1 \times 10^5$  개 세포의 밀도로 배분하였다. 세포를 150  $\mu$ L PBS로 세척하고 300 g에서 3분 동안 원심분리하였다. 상청액을 흡인하고 150  $\mu$ L PBS를 첨가하였다. 이 세척 단계가 반복되었다.
- [1773] 50 nL의 하이브리도마 상청액 또는 정제된 하이브리도마 물질을 세척된 세포에 첨가하고, 500 ng/mL 인간 PD-1 Fc (연구실내, 서열번호 6)을 첨가하였다. 기준 항체를 2  $\mu$ g/mL으로 배지에 첨가하였다. 정제된 물질을 사용하는 경우, 세포에 첨가하기 전에 최고 농도 600 nM로부터 적정을 준비하였다. 상청액을 사용할 때, 맑은 상청액 및 세 번 일련의 2배 희석액을 세포에 첨가하였다. 세포를 4° C에서 30분 동안 배양하였다. 세포를 150  $\mu$ L FACS 완충액으로 두 번 세척하고, 각 세척 단계 후 3분 동안 300 g에서 원심분리하고 상청액을 흡인하였다.
- [1774] 항체 및 수용체 결합을 검출하기 위해, FACS 완충액에서 1/500으로 희석된 50  $\mu$ L 염소 항-인간 IgG-PE (Jackson ImmunoResearch) 및 APC 항-마우스 IgG (Jackson ImmunoResearch)를 세포에 첨가하였다. 세포를 암소에서 4° C로 30분 동안 배양하였다. 세포를 상기와 같이 두 번 세척하고 분석을 위해 FACS 완충액에 재현탁하였다. PE 및 APC 신호 강도 (기하 평균)는 BD FACS 어레이 장비를 사용하여 유세포 측정법으로 측정하였다. 데이터는 추가의 계산 없이 기하 평균값으로서 좌표화하였다.
- [1775] e) 표면 플라스몬 공명에 의한 친화력의 결정
- [1776] ProteOn XPR36 (BioRad) 어레이 SPR 기계에서 표지가 없는 표면 플라스몬 공명 (SPR) 분석을 수행하였다. GE 헬스케어사로부터의 항-마우스 IgG의 아민 커플링을 사용하여 GLC 바이오센서 칩에 항-마우스 IgG 포획 표면을 만들었다. 테스트 항체를 이 표면 상에 포획하고 인간 PD-L1 (연구실내)을 256 nM, 64 nM, 16 nM, 4 nM 및 1 nM에서 분석물로서 사용하였다. 검정법은 HBS-EP (Teknova H8022)를 사용하여 25°C 상에서 수행하였다. 완충액 단독만을 사용하여 결합 센서그램을 참조하였다. 데이터는 ProteOn XPR36 분석 소프트웨어에 내제된 1 : 1 모델을 사용하여 분석되었다. 일부 경우에는, 하이브리도마 상청액이 항체의 공급원으로 사용되었다. 다른 경우에, 항체를 분석 전에 하이브리도마 상청액으로부터 정제하였다 (하기 참조). 일부 경우에는 단백질 A/G 포획 표면이 사용되었다. 이것은 Biorbyt로부터의 단백질 A/G 아민 커플링을 사용하여 GLM 바이오센서 칩 상에 만들어졌다.
- [1777] f) 하이브리도마 상청액으로부터 항체의 정제
- [1778] 중력-유동 칼럼 내 단백질 G 레진을 먼저 물, 이어서 50 mM 수산화나트륨 또는 IgG 용출물 (Pierce)로 세척한 다음 조직 배양 등급 PBS로 평형화시켰다. 10% v/v 10x 조직 배양 등급 PBS를 포함하는 정화된 하이브리도마 상청액을 평형화된 단백질 G 컬럼에 여러 번 적용하였다. 레진을 조직 배양 등급 PBS로 세척하여 결합되지 않은 물질을 제거하였다. 이어서, 항체를 IgG 용출물 (Pierce)로 용출시키고, 용출된 분획을 pH 8.0에서 100 mM 최종 TRIS로 중화시켰다. 용출된 분획을 10 kDa 컷오프 원심분리 필터 유닛에서 원심분리에 의해 <1.5 mL로 농축시켰다. 이어서 조직 배양 등급 PBS를 첨가하고 시료를 <1.5 mL로 다시 농축시켰다. 단백질 농도는 IgG를 위한 나노드롭 본래의 물 흡광 계수를 사용하여 OD<sub>280</sub>에서 정량화하였다. 마지막으로, 시료를 SDS-PAGE 상에서 분석하여 순도를 평가하였다.



[1779] 표 1 - 하이브리도마 클론 스크리닝의 요약

| 실험 ID | 스크리닝된<br>하이브리도마의<br>수 | 선별된 일차<br>히트의 수 | 검증된 이차<br>히트의 수 | 선도 후보<br>mAb 의 수 |
|-------|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| KM031 | 1872                  | 41              | 4               | 0                |
| KM032 | 115                   | 14              | 6               | 1                |
| KM033 | 7330                  | 66              | 26              | 1                |

[1780]

[1781]

실시예 3 - 항체 후보 목록 선별 기준

[1782]

ES2 세포 상에 천연 발현된 hPD-L1에 대한 결합 및 ES2 세포에 대한 재조합 인간 PD-1 결합의 중화를 이 차적 스크린 히트 선별을 위한 판정기준으로 사용 하였다. 인간 PD-L1에 대한 높은 친화성 및 중화 능력의 조합에 의해 정화 및 추가 특성화로 진행되는 히트가 결정되었다.

[1783]

후보 목록 항체를 선별 및 특성화한 후, 전방 및 후방 프라이머의 혼합물을 사용한 RT-PCR을 사용하여 이들의 완전 인간 가변 도메인을 회수하였다. 항체를 인간 IgG1 골격으로 재구성하고 CHO-S 세포에서 일시적 발현 시스템을 사용하여 발현시켰다.

[1784]

재료 및 방법

[1785]

a) 하이브리도마 세포로부터의 RNA 분리

[1786]

총 RNA는 TRIzol™ 시약 (Invitrogen)을 사용하여 하이브리도마 세포로부터 추출하였다. 분리된 RNA의 양과 품질을 분광광도계로 분석하였다.

[1787]

b) RT-PCR에 의한 항체 가변 도메인 회수

[1788]

선별된 클론을 사용하여 총 RNA를 제조하였으며, 이 RNA는 중쇄 및 경쇄 V 부위를 회수하기 위해 RT-PCR 반응에 사용되었다. 마우스 IgG 특이적 역방향 프라이머 및 인간 Ig 선도 서열-특이적 정방향 프라이머 세트를 중쇄를 위해 사용하였다. 마우스 카파 불변 영역 특이적 역방향 프라이머 및 인간 카파-선도 서열 특이적 정방향 프라이머 세트를 카파 경쇄를 위해 사용하였다. RT-PCR 생성물을 아가로스 겔 전기영동에 의해 분리하고 예측된 크기의 DNA를 겔 정제하고 정방향 및 역방향으로 서열을 결정하였다. 대안적으로, RT-PCR 산물을 클로닝 벡터에 서브클로닝하고 개별 콜로니의 DNA를 서열 결정을 위해 제출하였다.

[1789]

실시예 4 - 최종 선도 패널의 선별

[1790]

재조합으로 발현된 항체를 SPR에 의해 분석하여 인간 PD-L1뿐만 아니라, 시노물거스 원숭이 PD-L1에 대한 결합을 검증하였다. 항체는 또한 수지상 세포 T-세포 혼합된 림프구 반응 (MLR)에서 IFN  $\gamma$  생산을 증진시키는 능력에 대해 테스트하였다 (도 1). MLR에서 일관된 면역 자극 효과를 갖는 항체 및 인간과 시노물거스 PD-L1에 대한 결합이 최종 선도 패널로서 선택되었다 - 이들을 클론 84G09 및 클론 1D05로 지정하였다. 도 1의 데이터는 단일 실험으로부터 나온다. 추가 5회의 실험을 시행하였고 유사한 결과를 보였다 (84G09는 5개의 실험 중 3개의 실험에서 활성을 보였으며, 1D05는 4개의 실험 중 3개의 실험에서 활성을 보였고, 1A01은 3개의 실험 중 1개이고, 8B09는 3개의 실험 중 0개에서 활성을 보였다). 한 가지 추가 실험은 실패하였다 (양성 대조군 포함).

[1791]

재료 및 방법

[1792]

a) 인간 불변 영역을 갖는 항체의 분석을 위한 표면 플라스몬 공명

[1793]

ProteOn XPR36 (BioRad) 어레이 SPR 기계에서 표지가 없는 표면 플라스몬 공명 (SPR) 분석을 수행하였다. GLC 바이오센서 칩 상에 항-인간 IgG 포획 표면을 아민 커플링에 의한 항-인간 Fc 항체 (Jackson Labs 09-005-008, 109-006-008 및 309-006-008)의 조합을 사용하여 생성하였다. 테스트 항체를 이 표면에 포획하였고 인간 PD-L1-his 및 시노물거스 원숭이 PD-L1-FLAG (연구실내, 서열번호 5)를 분석물로서 128 nM, 32 nM, 8 nM, 2 nM, 0.5 nM 및 0 nM에서 사용하였다. 데이터는 ProteOn XPR36 분석 소프트웨어에 내재된 1 : 1 모델을 사용하여 분석하였다. 데이터는 ProteOn XPR36 분석 소프트웨어에 내재된 1 : 1 모델을 사용하여 분석되었다.

[1794]

b) 수지상 세포-T-세포 MLR (혼합된 림프구 반응)

[1795]

수지상 세포는 단핵구 전구체로부터 생성되었다. 단핵구 전구체는 백혈구 감소 시스템 체임버 (NHSBT)로부터 피콜-파크 플러스 (GE Healthcare) 밀도 구배 원심분리를 사용하여 분리된 말초혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터 분리

되었다. 단핵구는 음성 선별 자성 분리 비드 (Miltenyi Biotec)를 사용하여 PBMC로부터 분리하였다. 단핵구는 96-웰 평면바닥 TC 플레이트에  $5 \times 10^4$ 개/웰 및  $1 \times 10^4$ 개/웰로 도말되었고, 10% v/v FBS 및 2nM 글루타민이 보충된 배양 배지 (진보된 RPMI (Gibco))로 100 ng/mL의 사이토카인 GM-CSF 및 IL-4 (둘 다 Peprtech)과 함께 7일 동안 배양하였다.

[1796] 7일 후, T-세포를 음성 선별 자성 분리 비드 (Miltenyi)를 사용하여 동종 PBMC로부터 정제하였다. 정제 후, 분리 완충액을 원심분리 및 흡인에 의해 제거하였다. 세포는 배양 배지에서  $1 \times 10^6$ 개 세포/웰로 재현탁하고, 100  $\mu$ L의 T-세포가 DC 단독 웰을 제외하고 모든 웰에 첨가되었다. 추가적인 배양 배지 100  $\mu$ L를 DC 단독 및 T-세포 단독 웰에 추가하였다. 항체의 일련 3배 희석액을 배양 배지 (최종 60 nM의 최고 농도)에서 제조하였다. 각 희석액 10  $\mu$ L를 세포에 첨가하였다.

[1797] 세포는 37°C에서 5일 동안 배양하였다 이 기간 후 IFN- $\gamma$  는 제조사의 지침에 따라 듀오세트 ELISA (R & D 시스템)으로 측정하였다.

[1798] 실시예 5 - 선도 항체의 심층 특성화

[1799] 선도 항체 84G09 및 1D05은 37°C에서 SPR, 중화 검정법에서 완전한 항체의 적정 및 PD-L2는 아니지만 PD-L1에 대한 결합의 검증을 포함하는 심층 특성화를 시행하였다. 혼탁된 림프구 반응에 의한 분석을 위해 항체를 또한 인간 IgG4 (PE) 불변 영역 (서열번호 199)을 갖도록 발현하였다. 선도 항체는 37°C에서 나노몰 이하의 친화성을 보유하고, PD-1 및 CD80 둘 다에 대한 PD-L1 결합의 강력한 중화를 나타낸다. 항체는 PD-L2와 교차반응하지 않고, 수지상 세포 상에서 천연 발현된 PD-L1과 결합하며, MLR에서 IFN $\gamma$  생산의 강력한 자극제이다.

[1800] a) 인간 PD-L1/PD-1 중화 검정법 (ELISA)

[1801] 1  $\mu$ g/mL로 희석된 PD-1 Fc (연구실내, 서열번호 6)를 4°C에서 밤샘 동안 96-웰, 낮은 자동-형광성 고 단백질 결합 플레이트 (Costar)에 흡착시켰다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세척하여 과량의 단백질을 제거하고 실온에서 1시간 동안 PBS에서 1% w/v 소혈청 알부민 (BSA, 시그마)으로 웰을 차단한 후, 플레이트를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. ELISA 검정 완충액 (PBS + 0.1% BSA)으로 희석된 96-웰 비-결합 플레이트에 항체 30  $\mu$ L 적정 (1/3 희석)을 첨가하였다. 30  $\mu$ L ELISA 검정 완충액을 첨가한 대조군 웰을 제외하고, 50 nM 작동 농도 (25 nM 최종 검정 농도 (FAC))에서 30  $\mu$ L 바이오티화된 PD-L1 his (연구실내, 서열번호 3)를 플레이트에 첨가하였다. 코팅된 플레이트로 50  $\mu$ L을 옮기기 전에 플레이트를 30분 동안 배양하였다. 코팅된 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양하였다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세척하여 과량의 단백질을 제거하였다. PD-L1 결합은 DELFIA 분석 완충액 (Perkin Elmer)에서 1/1000 희석된 스트렙타비딘으로 표지된 유로피움 (Perkin Elmer)을 사용하여 검출하였다. 플레이트를 TBS (트리스 완충 식염수)-트윈 (0.1% v/v)로 세척하였고, 50  $\mu$ L/웰의 DELFIA 증진 용액 (Perkin Elmer)을 플레이트에 첨가하였다. 시간-분해 형광은 엔비전 플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에 615 nm에서 측정하였다. 특이적 결합의 백분율은 공식 3을 사용하여 계산하였다. 네 개-매개변수 로지스틱 공식 (공식 4)을 사용하는 곡선 피팅에 의해 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였다. 결과는 도 2에 나타내고, 표 2에 요약된다.

[1802] 공식 3: 수용체 결합 (ELISA)의 백분율

[1803] 615 nm에서 형광을 기초로 함

$$\text{특이적 결합 \%} = \frac{\text{시료 값} - \text{비-특이적 결합}}{\text{총 결합} - \text{비-특이적 결합}} \times 100$$

[1804]

[1805] 총 결합 = 바이오티화 PD-L1 (항체 없음)비-특이적 결합 = 바이오티화 PD-L1 없음

[1806] 공식 4: 네 개-매개변수 로지스틱 계산

[1807]  $Y = \text{최하단} + (\text{최상단} - \text{최하단}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * \text{경사도}))}$

[1808] X = 농도의 대수.

[1809] Y = 특이적 결합 (공식 3)

[1810] 최상단 및 최하단 = Y (특이적 결합)와 동일한 단위의 플라토

[1811] X와 동일한 단위의 로그 IC<sub>50</sub>. Y는 최하단에서 시작하여 S자 모양으로 최상단으로 이동한다. 특이적 결합은 X가 증가하면서 감소한다.

[1812] c) CHO 인간 PD-L1/PD-1 또는 CD80 중화 검정법 (유세포 측정법)

[1813] 형질감염되지 않은 CHO-S 세포 (WT라고도 지칭됨) 또는 hPD-L1로 형질감염된 세포를 FACS 완충액으로 희석하고 96-웰 V-바닥 플레이트 (Greiner)에 웰 당 1 X 10<sup>5</sup>개 세포의 밀도로 50 μL씩 배분하였다. 1 μM 최종 검정 농도 (FAC), 1/2 일련 희석의 FACS 완충액으로부터의 적정으로서 바이오틴화된 인간 PD-1-Fc (연구실내 발현됨, 서열번호 6) 또는 CD80-Fc (R & D Systems)가 준비되었다. 항체 적정을 FACS 완충액에서 1/3 일련 희석으로서 300 nM 작동 농도, 150 nM FAC로부터 준비하였다. 바이오틴화 PD-1 또는 CD80을 FACS 완충액에서 60 nM 작동 농도, 30 nM FAC로 희석하였다. 플레이트를 300 x g 에서 3분 동안 원심분리하여 흡인된 상층액에 넣었다. 25 μL의 리간드와 25 μL의 항체 용액 (또는 50 μL의 리간드 적정)을 세포에 첨가하고 4°C에서 1시간 동안 배양하였다. 세포를 150 μL PBS로 세척하고 300 g에서 3분 동안 원심분리하였다. 상층액을 흡인하고 150 μL PBS를 첨가하였다. 이 세척 단계가 반복되었다. 결합된 CD80 또는 PD-1의 존재는 FACS 완충액에서 1/500으로 희석된 스트렙타비딘-AlexaFluor 647 (Jackson ImmunoResearch) 50 μL를 첨가하여 검출하였다. 세포를 암소에서 4°C로 30분 동안 배양하였다. 상기 기술된 바와 같이 세포를 세척하였다. 세포를 고정하기 위해 100 μL 2% V/V 파라포름알데히드를 첨가하고 세포를 4°C에서 30분 동안 배양하고 세포를 300 x g 에서 원심분리하여 펠렛화하고 플레이트를 100 μL FACS 완충액에 재현탁하였다. AlexaFluor 647 신호 강도 (기하 평균)는 BD FACS 어레이 장비를 사용하여 유세포 측정법으로 측정하였다. 결과는 도 3 및 도 4에 나타나고, 표 2에 요약된다.

[1814] 공식 5: 수용체 결합의 백분율 (유세포 측정법)

[1815] 기하 평균 형광을 기초로 함

[1816] 
$$\text{특이적 결합 \%} = \frac{\text{시료 값} - \text{비-특이적 결합}}{\text{총 결합} - \text{비-특이적 결합}} \times 100$$

[1817] 총 결합 = 바이오틴화 PD-1 또는 CD80 단독 (항체 없음)비-특이적 결합 = 리간드 스트렙타비딘 없는 AlexaFluor 647 단독

[1818] 표 2: PD-1 또는 CD80에 결합하는 PD-L1의 선도 항체 결합 및 중화의 요약

| 클론 ID | 인간 PD-L1<br>(37°C에서의<br>nM)                                      | 시노 PD-L1<br>(37°C에서의<br>nM)                                      | 수용체 중화 (n = 3 의 평균)                              |                                                  |                                                   |
|-------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|       |                                                                  |                                                                  | PD-L1/PD-1<br>중화 (FACS)<br>IC <sub>50</sub> (nM) | PD-L1/CD80<br>중화 (FACS)<br>IC <sub>50</sub> (nM) | PD-L1/PD-1<br>중화 (ELISA)<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
| 1D05  | 0.42<br>K <sub>on</sub> = 1.85 μM<br>K <sub>off</sub> = 0.779 mM | 0.43<br>K <sub>on</sub> = 1.89 μM<br>K <sub>off</sub> = 0.813 mM | 2.21                                             | 1.18                                             | 5.21                                              |
| 84G09 | 0.43<br>K <sub>on</sub> = 2.43 μM<br>K <sub>off</sub> = 1.05 mM  | 0.52<br>K <sub>on</sub> = 2.61 μM<br>K <sub>off</sub> = 1.35 mM  | 1.82                                             | 1.60                                             | 7.90                                              |
| 벤치마크  | 0.25                                                             | 4.79                                                             | 1.85                                             | 1.42                                             | 14.1                                              |

[1819]

[1820] d) PD-L1/PD-L2 결합

[1821] PD-L1-Fc (R & D Systems) 및 D-L2-Fc (R & D Systems)를 2 μg/mL로 희석하고 96-웰 고 단백질 결합 플레이트 (Greiner)에 4°C에서 밤샘 동안 50 μL/웰로 흡착시켰다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세척하여 과량의 단백질을 제거하고 250 μL/웰 피어스 무-단백질 차단 완충액 (Thermo, 37572)으로 1시간 동안 웰을 차단한 후, 플레이트를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. 바이오틴화된 항-PD-L1 항체 (연구실내) 또는 항-PD-L2 대조군 항체 (R & D Systems)를 차단 완충액으로 희석하고 3배 일련 희석을 10 μg/mL로부터 수행하였다. 100 μL 각 항체 희석액을 플레이트에 두 벌로 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 상기 기술한 바와 같이 세척하였다. 항체 결합은 DELFIA 검정 완충액 (Perkin Elmer)에서 1/1000 희석된 스트렙타비딘으로 표지된 유로피움 (Perkin Elmer)을 사용하여 검출하였다. 플레이트를 TBS (트리스 완충 식염수)-트윈 (0.1% v/v)로 세척하였고, 50 μL/웰의 DELFIA 증진 용액 (Perkin Elmer)을 플레이트에 첨가하였다. 시간-분해 형광은 엔비전 플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에 615 nm에서 측정하였다. 결과는 도 5에 나타낸다.

[1822] e) SPR 분석

[1823] 표지가 없는 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석은 검정이 37°C에서 수행되는 것을 제외하고는 실시예 4에 따라 수행되었다. 추가적으로, 37°C에서 검정을 실행하는 결과로 인해, 결합 센서그램의 최상의 기준화는 동일한 농도의 인간 PD-L1을 사용하는 음성 대조군 항체의 센서그램을 사용하는 것으로 밝혀졌다. 결과를 표 2에 나타낸다.

[1824] f) 혼합된 림프구 반응

[1825] 확장된 CD4<sup>+</sup> T-세포를 해동시키고, 검정 하루 전 밤샘 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 AIM V<sup>®</sup> 배지 (김코)에서 휴식하였다. 항-인간 PD-L1 단일클론 항체의 일련의 희석액을 AIM 배지에서 4 x 최종 농도로 제조하였다. 50 µL의 희석된 단일클론 항체를 96-웰, U- 바닥 플레이트에 첨가하였다. 50 µL AIM 배지에서 1 X 10<sup>4</sup>개의 미성숙 수지상 세포 (iDC) 및 100 µL AIM 배지에서 1 X 10<sup>5</sup>개 증식된 CD4<sup>+</sup> T-세포 (다이내믹스 인간 T-활성인자 CD3/CD28 (Life Technologies (Invitrogen/Applied Biosystems; 카탈로그 번호 11131D)를 제조사의 지침에 따라 사용하여 증식됨)가 각 웰의 항체 희석액에 첨가되었다. 대조군 웰은 200 µL AIM 배지에서 IgG 이소형 대조군 항체의 존재 및 부재 시 CD4<sup>+</sup> T-세포 단독, iDC 단독, CD4<sup>+</sup> T-세포 및 iDC를 포함한다. 반응 플레이트를 가습 배양기에서 5일 동안 배양 하였다 (37°C, 5% CO<sub>2</sub>). 검정 종료 시, 플레이트를 회전시키고 (3분 동안 528 x g), 가만히 피펫팅하여 웰로부터 상청액 100 µL를 수집하였다. 상청액은 제조사의 지침에 따라 인간 IFN γ 퀴터카인 ELISA 키트 (R & D 시스템)를 사용하여 분석하였다. 결과는 도 6에 나타낸다.

[1826] g) 1D05 및 84G09의 유전자 분절 사용의 서열 결정 및 특성화

[1827] 항체는 Source Bioscience에 의해 서열결정되었고 V-유전자는 생식계열 서열과 비교되었다.

[1828] 표 3 - 선도 항체의 V 부위 사용

| 항체 클론 ID | V 유전자      | D 유전자       | J 유전자    | CDRH3 길이 (aa) | 비 - 생식계열 CDRH3 (aa) | V 유전자        | J 유전자   | CDRL3 길이 (aa) | 비- 생식계열 CDRL3 (aa) |
|----------|------------|-------------|----------|---------------|---------------------|--------------|---------|---------------|--------------------|
| 1D05     | IGHV3-9*01 | IGHD3-10*01 | IGHJ5*02 | 16            | 6                   | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*1 | 9             | 0                  |
| 84G09    | IGHV3-9*01 | IGHD3-10*01 | IGHJ5*02 | 15            | 4                   | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*1 | 9             | 1                  |

[1829]

[1830] h) 천연 발현된 PD-L1에 대한 선도 항체의 결합

[1831] 84G09 및 1D05를 AlexaFluor647로 표지하고 단핵구 전구체로부터 유래한 수지상 세포를 염색하는데 사용하였다. 이것은 선도 항체가 인간의 수지상 세포에서 천연 발현되는 PD-L1과 결합하는 것을 보여준다. 결과는 도 7에 나타낸다.

[1832] 재료 및 방법

[1833] PBMC는 첨가물이 없는 RPMI 1640 배지에 현탁하고, 37°C에서 2시간 동안 조직 배양 플라스크에 부착시켰다. 부착되지 않은 세포를 제거하고 플라스크를 PBS로 세 번 세척하였다. PBS를 제거하고 100 ng/mL GM-CSF 및 IL-4 (둘 다 Peprotech)를 포함하는 RPMI 10% hiFBS (Gibco)로 교체하였다. 세포를 7일 동안 37°C에서 배양하고, 세포 스크레이퍼를 사용하여 플라스크로부터 제거하였다.

[1834] 세포를 FACS 완충액 (PBS 1% w/v BSA, 0.1% w/v 소듐 아자이드)에 재현탁하고 10<sup>5</sup>개 세포/웰로 도말하고, Fc γ R에 대한 항체 결합을 막기 위해 트루스테인 FcX (Biolegend)와 함께 10분 동안 배양하였다. AlexaFluor647로 표지된 항체를 최종 농도 5 µg/mL로 첨가하고 4°C에서 1시간 동안 배양하였다. 이어서 세포를 FACS 완충액으로 세 번 세척하고 4% 파라포름알데히드 (Affymetrix)에서 20분 동안 고정하였다. 고정 후, 세포를 이전과 같이 세 번 세척하고 유세포 계측법에 의한 분석을 위해 FACS 완충액에 재현 탁시켰다. MACSQuant 유세포 계측기 (Miltenyi Biotec)를 사용하여 데이터를 획득하고 FlowJo v10에서 분석하였다.



- [1835] 실시예 6 - 항원 제조, 면역화 절차 및 항원-특이적 B 세포 선별 및 V-부위 회수
- [1836] 추가적인 항-인간 PD-L1 단일클론 항체는 이전에 기술된 KyMouse™ 시스템을 사용하여 생성되었다. 유전적으로 조작된 HK 마우스를 용해성 재조합 인간 및 마우스 PD-L1 또는 마우스 배아 섬유모세포 (MEF) 상에 디스플레이된 표면 발현된 인간 및 마우스 PD-L1으로 면역화시켰다. 혈청 역가를 역 ELISA에 의해 수행하고, 가장 높은 역가를 갖는 마우스를 프로세싱을 위해 선별하였다. 각 처방의 종료 시, 비장과 림프절이 제거되었다. 조직을 단일 세포 현탁액으로 제조하고 항원-특이적 B 세포를 FACS로 분류하기 위해 염색하였다.
- [1837] 재료 및 방법
- [1838] a) 마우스의 면역화
- [1839] 마우스를 KM032에 대한 실시예 1 (본원에 이하 KM121라고 기술됨)에 기술된 절차에 따라 용해성 재조합 인간 PD-L1 또는 인간 및 마우스 PD-L1 단백질 (연구실내)의 조합으로 면역화시켰다. 또한 마우스를 KM033에 대한 실시예 1 (본원에 이하 KM122라고 기술됨)에 기술된 절차에 따라 인간 PD-L1 단백질 또는 인간 및 마우스 PD-L1 단백질을 발현하는 MEF 세포로 면역화시켰다. 인간 PD-L1 서열을 마우스 PD-L1 서열로 치환하고 항-인간 PD-L1 검출 항체를 항-마우스 PD-L1 검출 항체 (eBioscience)로 대체하여, 실시예 1에 따라 마우스 PD-L1을 발현하는 MEF 세포를 생성하였다.
- [1840] b) 역 PD-L1 ELISA 프로토콜에 의한 혈청 역가의 결정
- [1841] 마우스 혈청 시료의 역가를 다음의 변화를 제외하고는 실시예 1에 따른 역 PD-L1 ELISA 프로토콜을 사용하여 결정하였다. 연구실 내부에서 생성된 hPD-L1-his는 라이팅 링크 키트 (Innova Biosciences)를 사용하여 연구실 내에서 표지되고, 1 µg/mL의 시약 희석액 50 µL/웰로 사용하였다. 결합된 hPD-L1은 DELFIA 검정 완충액 (Perkin Elmer)에서 1/1000 희석된 스트렙타비딘-유로피움 (Perkin Elmer)의 첨가에 의해 검출되었다. 암소에서 실온으로 1시간 동안 배양한 후, 플레이트를 TBS (트리스 완충 식염수)-트윈 (0.1% v/v)을 사용하여 세척하였고, 50 µL/웰의 DELFIA 증진 용액 (Perkin Elmer)을 플레이트에 첨가하였다. 시간-분해 형광은 엔비전 플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에 615 nm에서 측정하였다. 형광 데이터는 유로피움 계수로 좌표화되었다.
- [1842] c) 항원-특이적 B 세포의 선별 및 V-영역의 회수
- [1843] 사용된 방법은 본원에 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 PCT W02015/040401의 실시예 1에 실질적으로 기술된 바와 같다. 간략하게, KM121 및 KM122 면역화 처방으로부터 격리된 비장세포 및 림프절 세포를 관심있는 세포 (CD19)를 선택하기 위한 마커를 포함하는 항체 각테일로 염색하는 반면, 불필요한 세포는 최종 선별된 집단으로부터 제외시켰다 (IgM, IgD, 7AAD). 특이적 항체를 생산하는 B 세포 - 인간 PD-L1 또는 인간과 마우스 PD-L1 둘 다와 결합하는 세포를 검출하기 위하여, CD19<sup>+</sup> B 세포를 인간 PD-L1 (서열번호 1) 및 마우스 PD-L1 (서열번호 325, 각각 AlexaFluor647 및 AlexaFluor488으로 연구실 내에서 라이팅 링크 키트를 사용하여 표지됨)로 추가로 표지하였다. 이들 세포는 FACS에 의해 용해 완충액으로 분류된 단일 세포였다. V-영역 서열은 RT-PCR 및 두 번 이상의 추가 PCR을 사용하여 회수한 다음, 마우스 IgG1 불변 영역에 가교 결합시키고 HEK293 세포에서 발현시켰다. HEK293 세포로부터의 상청액을 PD-L1 결합 항체의 존재에 대해 스크리닝하였다. 이 방법을 본원에서 이하 BCT라고 지칭한다.
- [1844] 실시예 7 - 상청액 스크리닝
- [1845] BCR 상청액을 HTRF로 스크리닝하고, 본 실시예에 기술된 바와 같이 SPR에 의해 세포-발현된 재조합 hPD-L1에 대한 결합 및 PD-1 결합의 중화에 대해 인간, 시노몰거스 및 마우스 PD-L1 재조합 단백질에 대한 결합의 친화성에 대해 추가로 스크리닝된 일차 히드를 선별하였다. 인간 및 일부 경우에는 시노몰거스 (시노몰거스) PD-L1에 대해 1 nM 이상의 친화성을 갖는 KM121 항체를 추가 특성화를 위해 계속 사용하였다. KM122의 경우, 세포-발현된 PD-L1에 대한 PD-1 결합을 중화하는 능력을 가진 항체가 인간 및 시노몰거스 PD-L1 모두에 높은 친화성 (<1 nM) 결합과 함께 진행되었다. 항체는 마우스 PD-L1에 결합하지 않았다.
- [1846] a) 일차 스크리닝 - 재조합 인간 PD-L1 (BCT 상청액)
- [1847] BCT 발현으로부터 수집된 상청액은 재조합 단백질로서 발현된 (연구실 내에서 생산됨) hPD-L1에 결합하는 분비된 항체의 능력에 대해 스크리닝되었다. 재조합 인간 및 마우스 PD-L1에 대한 분비된 항체의 결합은 FluoProbes® 647H (Innova Biosciences) 표지된 PD-L1 (본원에서 FluoProbes® 647로 표지된 인간 PD-L1 및 마우스 PD-L1 각각의 경우 647 hPD-L1 또는 647 mPD-L1라고 지칭됨)을 사용하여 HTRF® (균질한 시간-분해 형광성, Cisbio)



검정법 형식에 의해 확인되었다. 5  $\mu$ L의 BCT 상청액을 흰색 384-웰, 저-부피, 비-결합 표면 폴리스티렌 플레이트 (Greiner)로 옮겼다. HTRF 검정 완충액으로 희석된 25 nM 647 hPD-L1 또는 647 mPD-L1 5  $\mu$ L을 모든 웰에 첨가하였다. 기준 항체를 BCT 배지 (Gibco # A14351-01)에서 40 nM으로 희석하고 5  $\mu$ L를 플레이트에 첨가하였다. 음성 대조군 웰의 경우, BCT 배지에서 40 nM로 희석된 마우스 IgG1 (시그마 9269, 일부 경우에는 CM7이라고 지칭됨) 5  $\mu$ L를 첨가하였다. 인간 PD-L1에 대한 분비된 항체의 결합은 HTRF 검정 완충액에서 1/2000으로 희석된 유로피움 크립테이트 (Cisbio)로 직접 표지된 염소 항-마우스 IgG (Southern Biotech) 10  $\mu$ L를 첨가하여 검출하였다. 플레이트를 엔비전 플레이트 판독기 (Perkin Elmer)를 사용하여 620 nm 및 665 nm 방출 파장에서 시간 분해된 형광을 판독하기 전에 암소에서 2시간 동안 배양하도록 방지하였다.

[1848] 데이터는 각각의 공식 2 및 공식 1에 따라 각각의 시료에 대한 665/620 비율 및 백분율 효과를 계산함으로써 분석되었다.

[1849] KM121의 경우, 일차 히트는 30% 이상의 효과 백분율을 기초로 하여 선택되었지만 KM122 일차 히트의 경우 40% 이상의 효과 백분율을 기초로 하여 선택되었다.

[1850] 이차 스크리닝으로의 진행은 재조합 PD-L1 결합으로부터의 데이터에 기초하였다.

[1851] b) 이차 스크리닝 - 세포 발현된 hPD-L1에 대한 결합 및 PD-1에 결합하는 hPD-L1의 중화 (BCT 상청액)

[1852] BCT 상청액의 결합을 hPD-L1을 발현하는 CHO-S 세포에 결합하는 능력에 대해 테스트하였다. hPD-L1을 발현하는 CHO-S 세포 (연구실내 생성됨)를 FACS 완충액 (PBS 1% BSA 0.1% 소듐 아자이드)에서 희석하고, 96-웰, V-바닥 플레이트 (Greiner)에 웰 당 0.5 내지  $1 \times 10^5$  개 세포의 밀도로 배분하였다. 세포를 150  $\mu$ L PBS로 세척하고 300 g에서 3분 동안 원심분리하였다. 상청액을 흡인하고 150  $\mu$ L PBS를 첨가하였다. 이 세척 단계가 반복되었다.

[1853] 25  $\mu$ L BCT 맑은 상청액, 기준 항체 또는 BCT 배지에서 300 nM으로 희석된 대조군 항체를 세척된 세포에 첨가하였다. 30 nM 바이오틴화된 인간 PD-1 (연구실내) 25  $\mu$ L를 첨가하고 세포를 4° C에서 60분 동안 배양하였다. 150  $\mu$ L FACS 완충액을 첨가하고 상기 기술한 바와 같이 세포를 세척하였다. 바이오틴화된 PD-1 및 항-PD-L1 항체 결합을 검출하기 위해, 스트렙트아비딘-647 (Jackson ImmunoResearch)와 항-마우스 PE (Jackson ImmunoResearch)는 각각 FACS 완충액에 1/500 희석되었고 이 혼합물 50  $\mu$ L이 세포에 첨가되었다. 세포를 4° C에서 60분 동안 배양하였다. 세포를 150  $\mu$ L FACS 완충액으로 두 번 세척하고, 각 세척 단계 후 3분 동안 300 g에서 원심분리하고 상청액을 흡인하였다. 50  $\mu$ L 4% 파라포름알데히드를 첨가하여 밤샘 동안 세포를 고정시켰다. 세포를 상기와 같이 한 번 세척하고 분석을 위해 FACS 완충액에 재현탁시켰다. PE 및 APC 신호 강도 (기하 평균)는 BD FACS 어레이 장비를 사용하여 유세포 측정법으로 측정하였다. 데이터는 추가의 계산 없이 기하 평균값으로서 좌표화하였다.

[1854] KM121의 경우, 이차 히트를 인간 PD-L1에 결합하는 고친화성 (< 1nM)에 기초하여 선택하였다. KM122의 경우, 이차 히트는 인간 및 시노물거스 PD-L1에 결합하는 비슷한 고친화성 (< 1 nM) 및 세포-발현된 PD-L1에 대한 PD-1 결합을 중화하는 능력에 기초하여 선택하였다. 결과는 표 4에 요약되어 있다.

[1855] 표 4 - BCT 클론 스크리닝의 요약

| 실험 ID | 스크리닝된 BCT 상청액의 수 | 선별된 일차 히트의 수 | 검증된 이차 히트의 수 |
|-------|------------------|--------------|--------------|
| KM121 | 984              | 162          | 7*           |
| KM122 | 1312             | 263          | 45**         |

[1856] \* 이들 이차 히트 중 세 개는 일차 스크리닝에 포함되지 않았으며 SPR 및 중화에 의해서만 선별되었다.

[1858] \*\* 일차 스크리닝에서는 하나의 히트가 확인되었지만 이차 스크리닝의 경우 자료가 불충분하였다. 재발현 후, 클론은 1 nM 미만의 친화성으로 인간 및 시노물거스 PD-L1에 결합하는 것으로 나타났으며 진행되었다.

[1859] c) 표면 플라즈몬 공명에 의한 결합 분석

[1860] SPR 분석은 ProteOn XPR36 어레이 시스템에서 수행되었다. 항-마우스 IgG (GE Healthcare BR-1008-38)를 일차 아민 커플링에 의해 GLM 칩 상에 고정시켰다. 항체는 BCT 상청액에서 직접 포획되었다. 인간, 마우스 및 시노물

거스 PD-L1을 분석물로서 사용하여 단일 농도에서 포획된 항체를 통과시켰다. 결합 센서그램은 0 nM (예로, 완충액 단독) 주사로 이중 기준화되며, 데이터는 ProteOn 분석 소프트웨어에 내재된 1 : 1 모델을 사용하여 분석된다. 분석은 25°C에서 수행되고 HBS-EP를 전개 완충액으로서 사용한다.

[1861] 실시예 8 - 선별된 항체의 특성화

[1862] 선택된 히트를 인간 IgG1 불변 영역으로 재발현시키고 Source Bioscience에서 서열결정을 위해 보냈다. V-영역 사용은 표 5에 열거되어 있다. 이어서, ELISA에서 PD-L1/CD80 상호작용을 중화시키는 능력 및 PD-L1/PD-1 상호작용을 결정하기 위해 히트를 분석하였다. 모두 일곱 개의 KM121 히트가 PD-L1/CD80 상호작용을 중화시켰지만, 네 개의 항체는 PD-L1/PD-1을 중화시키지 않았다. 다섯 개의 KM122 히트 중 네 개는 PD-L1/PD-1 및 PD-L1/CD80 상호작용 둘 다를 중화하였다. 결과는 도 8과 9에 나타난다. PD-1 및 CD80 둘 다의 PD-L1과 상호작용을 중화하는 것으로 나타난 항체를 자가유래 단핵구-T-세포 공동-배양 검정에서 IFN $\gamma$ 를 증가시키는 능력에 대해 추가로 스크리닝하였다.

[1863] 재료 및 방법

[1864] a) PD-L1/PD-1 및 PD-L1/CD80 중화 ELISA

[1865] 2.5  $\mu$ g/mL로 희석된 CD80 (R&D Systems) 또는 PD-1 (연구실내)를 4°C에서 밤샘 동안 96-웰, 낮은 자동-형광성 고 단백질 결합 플레이트 (Costar)에 흡착시켰다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세척하여 과량의 단백질을 제거하고 실온에서 1시간 동안 PBS에서 1% w/v 소혈청 알부민 (BSA, 시그마)으로 웰을 차단한 후, 플레이트를 상기와 같이 PBS-트윈으로 세척하였다. ELISA 검정 완충액 (PBS + 0.1% BSA)으로 희석된 96-웰 비-결합 플레이트에 항체 60  $\mu$ L 적정 (3배 일련 희석)을 첨가하였다. 60  $\mu$ L ELISA 검정 완충액을 첨가한 대조군 웰을 제외하고, 16 nM 작동 농도 (8 nM FAC)에서 바이오티ن화된 PD-L1 (연구실내, 서열번호 3) 60  $\mu$ L를 플레이트에 첨가하였다. 코팅된 플레이트로 50  $\mu$ L을 옮기기 전에 플레이트를 30분 동안 배양하였다. 코팅된 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양하였다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세척하여 과량의 단백질을 제거하였다. PD-L1 결합은 DELFIA 분석 완충액 (Perkin Elmer)에서 1/1000 희석된 스트렙타아비딘으로 표지된 유로피움 (Perkin Elmer)을 사용하여 검출하였다. 플레이트를 TBS (트리스 완충 식염수)-트윈 (0.1% v/v)로 세척하였고, 50  $\mu$ L/웰의 DELFIA 증진 용액 (Perkin Elmer)을 플레이트에 첨가하였다. 시간-분해 형광은 엔비전 플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에 615 nm에서 측정하였다. 특이적 결합의 백분율은 공식 3에 정의된 바와 같이 계산하였다. 네 개-매개변수 로지스틱 공식 (공식 4)을 사용하는 곡선 피팅에 의해 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였다. 결과를 하기 표 4a에 나타낸다. KM121 항체의 수치는 세 번의 독립적인 실험의 평균이다. KM122의 수치는 단일 실험에서 나온 것이다. 완전한 곡선을 생성할 수 없어, ND는 결정되지 않은 IC<sub>50</sub> 값을 나타낸다.

[1866] 표 4a: PD-1 및 CD80과의 PD-L1 상호작용의 중화에 대한 IC<sub>50</sub> 값

| 처방    | 항체 클론 ID | PD-1/PD-L1<br>IC <sub>50</sub> (nM) | CD80/PD-L1<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| KM121 | 411B08   | 2.22                                | 1.60                                |
| KM121 | 411C04   | 2.45                                | 1.93                                |
| KM121 | 411D07   | ND                                  | 9.06                                |
| KM121 | 385F01   | 2.25                                | 1.76                                |
| KM121 | 386H03   | ND                                  | 0.74                                |
| KM121 | 389A03   | ND                                  | 13.18                               |
| KM122 | 416E01   | 1.72                                | 0.98                                |
| KM122 | 413G05   | 2.02                                | 1.10                                |
| KM122 | 414B06   | 1.84                                | 1.00                                |
| KM122 | 413F09   | ND                                  | ND                                  |
| KM122 | 413D08   | 1.20                                | 0.67                                |

[1867]

[1868] 단핵구-T-세포 공동 배양 검정법에서 활성을 가진 선택된 선도 항체를 25 및 37°C에서 SPR에 의해 분석 하였다 (실시예 9 참조). 선도 항체는 37°C에서도 PD-L1에 결합하는 나노몰 이하의 친화성을 보유하였다. 항체는 마우스 PD-L1과는 결합하지 않았다. 결과를 표 4b에 나타낸다.

[1869] 재료 및 방법

[1870] SPR 분석은 검정의 엄격성을 증가시키도록 분석이 37°C뿐만 아니라 25°C에서 수행되는 것을 제외하고는 실시예 4에 따라 수행되었다 인간, 시노몰거스 및 마우스 PD-L1 (his-태그화)은 연구실 내에서 생성되었다 (각각 서열번호 3, 5 및 326).

[1871] 표 4b - 선택된 선도 항체의 결합 친화성

| 클론 ID  | 온도    | 항원 | KD (nM)                                            |
|--------|-------|----|----------------------------------------------------|
| 413G05 | 25°C  | 인간 | 0.024<br>Kon = 2.57 $\mu$ M<br>Koff = 62.3 $\mu$ M |
| 414B06 | 25°C  | 인간 | 0.172<br>Kon = 4.09 $\mu$ M<br>Koff = 0.702 mM     |
| 416E01 | 25°C  | 인간 | 0.193<br>Kon = 2.34 $\mu$ M<br>Koff = 45.1 mM      |
| 413G05 | 25°C  | 시노 | 0.015<br>Kon = 2.66 $\mu$ M<br>Koff = 38.9 mM      |
| 414B06 | 25°C  | 시노 | 0.192<br>Kon = 3.78 $\mu$ M<br>Koff = 0.726 mM     |
| 416E01 | 25°C  | 시노 | 0.411<br>Kon = 2.44 $\mu$ M<br>Koff = 1.0 mM       |
| 413G05 | 37 °C | 인간 | 0.050<br>Kon = 4.67 $\mu$ M<br>Koff = 0.235 mM     |
| 414B06 | 37 °C | 인간 | 0.778<br>Kon = 5.88 $\mu$ M<br>Koff = 4.57 mM      |
| 416E01 | 37 °C | 인간 | 0.511<br>Kon = 4.34 $\mu$ M<br>Koff = 2.22 mM      |
| 413G05 | 37 °C | 시노 | 0.046<br>Kon = 4.31 $\mu$ M<br>Koff = 0.197 mM     |
| 414B06 | 37 °C | 시노 | 0.794<br>Kon = 5.02 $\mu$ M<br>Koff = 3.98 mM      |
| 416E01 | 37 °C | 시노 | 0.998<br>Kon = 4.03 $\mu$ M<br>Koff = 4.02 mM      |

[1872]

[1873] 실시예 9 - 자가유래 공동-배양 검정법에서 선도 항-PD-L1 항체의 테스트

[1874] 항-PD-L1 항체의 IFN  $\gamma$  생산에 미치는 효과는 동일한 공여자로부터의 정제된 말초 혈액 단핵구 및 CD45RO<sup>+</sup> 기억 T-세포의 공동-배양에서 분석된다. 간략하게, 단핵구는 자성 분리 비드 (Miltenyi Biotec)를 사용하여 음성 선택에 의해 분리된다. CD45RO<sup>+</sup> T-세포는 CD3<sup>+</sup> T-세포에 대한 일차 음성 선택 및 CD45RO<sup>+</sup> 세포에 대한 한 번의 양성 선별 (Miltenyi Biotec)에 의해 분리된다. 세포 하위집합은 항-CD3 (UCHT1, eBioscience)의 존재 시 RPMI 10% hiFBS에서 1 : 1 비율로 공동-배양되어 TCR 자극 및 조사 중인 항체를 제공한다. 상청액은 MSD (Meso Scale Discovery)에 의한 IFN  $\gamma$ 의 분석을 위해 4일 후에 가져왔다.

[1875] 실험은 IFN  $\gamma$  생산이 DELFIA<sup>®</sup> EU-N1 스트렙트아비딘 검출을 사용하여 R&D 시스템<sup>™</sup> 인간 IFN  $\gamma$  듀오세트<sup>®</sup> ELISA<sup>™</sup>으로 측정되는 것을 제외하고 기술된 바와 같이 수행되었다.

[1876] IFN  $\gamma$  표준 (pg/mL)의 반응을 615 nM에서의 상대적 형광 반응 대비 좌표화하였다. IFN  $\gamma$  농도는 공식 4에 의해 정의된 바와 같이 4개-매개변수 로지스틱 피팅을 사용하여 pg/mL의 표준 곡선으로부터 보간되었다. 항체-유도된 IFN  $\gamma$ 는 공식 6에 정의된 바와 같이 반응의 배경 수준을 나타내는 웰의 검정 신호와 비교하여 배수 유도로서 나타낸다. 각각의 플롯은 항체 농도 로그 (M) 대비 적어도 2명의 상이한 공여자를 갖는 개별 공여자에 대한 평균 배수 유도를 나타낸다. 결과는 도 22 및 37에 나타낸다.

[1877]

공식 6

[1878]

배수 유도 = 검정 반응 (pg/mL)/배경 반응 (pg/mL)

[1879]

배경 IFN 반응 = 항체가 없이 항-CD3 자극과 함께 단핵구-T-세포 공동-배양을 포함하는 웰로부터의 IFN 농도 (pg/mL).

[1880]

인간 IgG1 형식의 5가지 항체 모두는 자가 단핵구 및 항-CD3과 함께 4일 동안 공동-배양 후 T-세포에 의한 IFN  $\gamma$  생산의 특이적, 용량-의존적 증가를 유도하였다 (도 22a 및 도 22b 참조). 사이토카인 생산에서 가장 높은 증가를 유도한 두 가지 항체, 413G05 및 414B06을 SPR에 의한 반복 특성화를 위해 선택하였다 (실시예 8 참조). 인간 IgG4 (PE) 형식 (서열번호 199)의 항체 416E01은 또한 공동-배양 검정에서 IFN 생산의 특이적 용량-의존적 증가도 유도하였다. 이 항체는 또한 반복 SPR 분석을 위해 선택되었다.

[1881]

세 개의 선택된 항체를 실시예 4에서 선택된 두 개의 선도 항체 (1D05 및 84G09)와 함께 분석하고, 시판되는 효과기가 벤치마크 항체가 되었다. 항체는 인간 IgG1로 형식화되었다. 모든 항체는 이 분석에서 용량-의존적 IFN  $\gamma$  생산을 유도하였다 (도 37 및 표 22).

[1882]

표 5: 선도 항체를 위한 V-유전자 사용

| 처방    | 항체 클론 ID | V 유전자       | D 유전자       | J 유전자    | CDHR3 길이 (aa) | 비-생식계열 CDRH3 (aa) | V 유전자        | J 유전자    | CDRL3 길이 (aa) | 비-생식계열 CDRL3 (aa) |
|-------|----------|-------------|-------------|----------|---------------|-------------------|--------------|----------|---------------|-------------------|
| KM121 | 411B08   | IGHV3-7*01  | IGHD4-11*01 | IGHJ4*02 | 12            | 7                 | IGKV1D-12*02 | IGKJ3*01 | 9             | 1                 |
| KM121 | 411C04   | IGHV3-7*01  | IGHD4-11*01 | IGHJ4*02 | 12            | 6                 | IGKV1D-12*02 | IGKJ3*01 | 9             | 1                 |
| KM121 | 411D07   | IGHV4-4*02  | IGHD3-10*01 | IGHJ4*02 | 8             | 1                 | IGKV4-1*01   | IGKJ2*04 | 8             | 2                 |
| KM121 | 386H03   | IGHV4-4*02  | IGHD3-10*01 | IGHJ4*02 | 8             | 2                 | IGKV4-1*01   | IGKJ2*04 | 8             | 1                 |
| KM121 | 389A03   | IGHV4-39*01 | IGHD6-13*01 | IGHJ1*01 | 13            | 6                 | IGKV4-1*01   | IGKJ1*01 | 9             | 1                 |
| KM121 | 385F01   | IGHV3-7*01  | IGHD4-11*01 | IGHJ4*02 | 12            | 7                 | IGKV1D-12*02 | IGKJ3*01 | 9             | 1                 |
| KM122 | 413D08   | IGHV3-33*01 | IGHD5-18*01 | IGHJ6*02 | 11            | 3                 | IGKV1-17*01  | IGKJ1*01 | 9             | 1                 |
| KM122 | 413G05   | IGHV3-11*01 | IGHD1-20*01 | IGHJ6*02 | 16            | 5                 | IGKV1D-12*02 | IGKJ4*01 | 9             | 1                 |
| KM122 | 413F09   | IGHV3-23*04 | IGHD5-18*01 | IGHJ4*02 | 16            | 8                 | IGKV1-9*d01  | IGKJ5*01 | 9             | 3                 |
| KM122 | 414B06   | IGHV3-7*01  | IGHD5-24*01 | IGHJ4*02 | 12            | 6                 | IGKV1D-12*02 | IGKJ3*01 | 9             | 0                 |
| KM122 | 416E01   | IGHV3-23*04 | IGHD6-13*01 | IGHJ4*02 | 14            | 10                | IGKV1D-12*02 | IGKJ5*01 | 9             | 2                 |

[1883]

[1884]

표 22 - 단핵구 - T 세포 공동-배양 실험으로부터의 데이터의 요약.

| 항체 명칭  | 평균 EC <sub>50</sub> (nM) | 평균 배수 증가 INF |
|--------|--------------------------|--------------|
| 1D05   | 0.21                     | 3.04         |
| 84G09  | 0.081                    | 3.60         |
| 413G05 | 0.082                    | 2.85         |
| 414B06 | 0.012                    | 3.33         |
| 416E01 | 0.064                    | 2.23         |
| 벤치마크 2 | 0.057                    | 2.30         |

[1885]

[1886]

실시예 10 - PD-L1 및 TIGIT를 표적하는 이중특이적 FIT-Ig 분자

[1887]

이중특이적 FIT-Ig 구조물은 국제특허출원 W02015/103072 (EpiMab 생체체료제의 명칭, 본원에 참고문헌으로 통합됨)의 실시예 1에 기술된 바와 실질적으로 제작되었다.

[1888]

국제특허출원 W02015/103072의 도 1에 기술된 바와 같은 FIT-Ig 구조를 갖는 이중특이적 구조물을 전체 DNA 중 구조물 1 DNA 50%, 구조물 2 DNA 25%, 구조물 3 DNA 25%의 벡터 비율로 CHO 세포에서 일시적 형질감염으로 발현 시켰다. 이중특이적 분자는 표준 단백질 A 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이와 관련하여, 구조물 1은 국제특허출원 W02015/103,072의 도 1의 VL<sub>A</sub>-CL-VH<sub>B</sub>-CH1-CH2-CH3로 이루어진 폴리펩타이드 사슬이다. 구조물 2는 국제특허출원 W02015/103,072의 도 1의 VH<sub>A</sub>-CH1로 이루어진 폴리펩타이드 사슬이고, 구조물 3은 국제특허출원 W02015/103,072의 도 1의 VL<sub>B</sub>-CL로 이루어진 폴리펩타이드 사슬이다.

[1889]

SPR 분석을 사용하여 이중특이체의 다양한 팔의 친화성을 결정하였고, 모체 단일특이적 항체는 친화성이 이중특이적 분자에서 변경되었는지 여부를 결정하는데 사용되었다. 항원의 순차적인 결합을 사용하여 이중특이적 구조물이 이중특이체의 양팔에 결합할 수 있는지 여부를 테스트하였다.



표 6 - 이중특이적 항체 구조물 및 대조군 단일특이적 항체

| 전체 명칭                 | 약칭      | 미가공 가변 도메인 <sup>1</sup> | 추가 도메인 <sup>2</sup> |
|-----------------------|---------|-------------------------|---------------------|
| 1D05/연구실내 항-TIGIT     | 이중특이체 1 | 1D05 (항-PD-L1)*         | Kymab TIGIT         |
| 연구실내 항-TIGIT/1D05     | 이중특이체 2 | Kymab TIGIT             | 1D05 (항-PD-L1)*     |
| 도구 항-TIGIT/도구 항-PD-L1 | 이중특이체 3 | 도구 항-TIGIT              | 도구 항-PD-L1          |
| 도구 항-PD-L1/도구 항-TIGIT | 이중특이체 4 | 도구 항-PD-L1              | 도구 항-TIGIT          |
| 1D05                  | 항체 1    | 연구실내 항-PD-L1*           | 항체 없음               |
| Kymab TIGIT           | 항체 2    | 연구실내 항-TIGIT            | 항체 없음               |
| 도구 PD-L1              | 항체 3    | 도구 항-PD-L1              | 항체 없음               |
| 도구 TIGIT              | 항체 4    | 도구 항-TIGIT              | 항체 없음               |

\* 1D05는 서열번호 33의 VH 서열 및 서열번호 43의 VL 서열 및 서열번호 205의 중쇄 불변 영역을 가진다.

<sup>1</sup> "미가공 가변 도메인"은 국제특허출원 W02015/103072의 도 1에서 VH<sub>B</sub> 및 VL<sub>B</sub>에 의해 형성된 항원-결합 부위에 해당한다

<sup>2</sup> "추가 도메인"은 국제특허출원 W02015/103072의 도 1에서 VHA 및 VLA에 의해 형성된 항원-결합 부위에 해당한다

#### a) 역학적 분석

항-인간 IgG 포획 표면은 일차 아민 커플링에 의해 GLC 칩 상에 고정화된 3개의 항-인간 Fc 항체 (Jackson Labs 109-005-008, 109-006-008 및 309-006-008)의 혼합에 의해 생성되었다. 대조군 단일특이적 항체 또는 이중특이적 항체 구조물을 이 표면에 포획하였고 인간 PD-L1 또는 TIGIT를 0 nM (예로, 완충 용액 만)을 사용하여 512 nM, 128 nM, 32 nM, 8 nM 및 2 nM에서 분석물로서 사용 하였고, 결합 센서그램을 이중 기준화하는 데 사용하였다. 분석은 25°C에서 BS-EP를 전개 완충액으로서 사용하였다. 센서그램은 ProteOn 분석 소프트웨어에 내재된 1 : 1 모델에 맞추었다.

표 7 - TIGIT 결합

| 전체 명칭                 | 약칭      | K <sub>a</sub> | K <sub>d</sub> | KD (nM) |
|-----------------------|---------|----------------|----------------|---------|
| 1D05/연구실내 항-TIGIT     | 이중특이체 1 | 2.38E+06       | 2.65E-03       | 1.11    |
| 연구실내 항-TIGIT/1D05     | 이중특이체 2 | 1.12E+06       | 2.02E-03       | 1.8     |
| 도구 항-TIGIT/도구 항-PD-L1 | 이중특이체 3 | 2.10E+06       | 3.69E-03       | 1.75    |
| 도구 항-PD-L1/도구 항-TIGIT | 이중특이체 4 | 3.22E+06       | 2.98E-03       | 0.93    |
| 1D05                  | 항체 1    | Nbs            | nbs            | nbs     |
| Kymab TIGIT           | 항체 2    | 1.58E+06       | 2.27E-03       | 1.44    |
| 도구 PD-L1              | 항체 3    | Nbs            | nbs            | nbs     |
| 도구 TIGIT              | 항체 4    | 3.16E+06       | 5.42E-03       | 1.72    |



[1899] 표 8 - PD-L1 결합

| 전체 명칭                 | 약칭      | Ka       | Kd       | KD (nM) |
|-----------------------|---------|----------|----------|---------|
| 1D05/연구실내 항-TIGIT     | 이중특이체 1 | 6.03E+05 | 1.61E-04 | 0.27    |
| 연구실내 항-TIGIT/1D05     | 이중특이체 2 | 1.04E+06 | 2.14E-04 | 0.21    |
| 도구 항-TIGIT/도구 항-PD-L1 | 이중특이체 3 | 1.25E+06 | 1.22E-04 | 0.1     |
| 도구 항-PD-L1/도구 항-TIGIT | 이중특이체 4 | 7.36E+05 | 1.57E-04 | 0.21    |
| 1D05                  | 항체 1    | 9.71E+05 | 3.36E-04 | 0.35    |
| Kymab TIGIT           | 항체 2    | Nbs      | nbs      | nbs     |
| 도구 PD-L1              | 항체 3    | 1.05E+06 | 2.08E-04 | 0.2     |
| 도구 TIGIT              | 항체 4    | Nbs      | nbs      | nbs     |

[1900]

[1901]

b) 이중특이적 결합

[1902]

역학적 분석을 위해 제작된 동일한 항-인간 IgG 포획 표면을 사용하여, 이중특이적 항체 구조물을 이 표면에 포획하였고, 재조합 PD-L1 또는 TIGIT를 0 nM (예로, 완충 용액 만)을 사용하여 512 nM, 128 nM, 32 nM, 8 nM 및 2 nM에서 분석물로서 사용 하였고, 결합 센서그램을 이중 기준화하는 데 사용하였다. 검정은 PD-L1을 주사한 다음 TIGIT를 주사하여 분석물 주사 간의 재생이 없이 수행되었고, TIGIT 이후에 PD-L1로도 이어졌다. 이중 기준화된 512 nM에 대한 센서그램을 도 10 및 도 11에 나타낸다.

[1903]

알파스크린<sup>®</sup>에 의한 PD-L1 및 TIGIT에 결합하는 이중특이적 FIT-Ig 분자의 특성화

[1904]

알파스크린<sup>®</sup> 결합 검정법은 PD-L1/TIGIT FIT-Ig 분자의 이중특이적 결합을 평가하기 위해 개발되었다. 검정법은 스트렙타비딘 공여체 비드 및 항-FLAG 수용체 비드 (둘 다 Perkin Elmer, 6760613) 로 각각 검출되는 바이오틴화된 His-PD-L1 (서열번호 3) 및 His-FLAG-TIGIT (서열번호 539)를 사용하여 설정하였다. 인간 IgG1 (시그마 I5154) 및 모체 단일특이적 항체를 단독으로 또는 조합하여 음성 대조군으로서 사용하였고, 항-His 항체 (Qiagen 34660)를 양성 대조군으로 사용하였다.

[1905]

FIT-Ig 분자가 TIGIT 및 PD-L1 코팅된 비드의 근접성을 명확하게 구분할 수 있는지 조사하기 위해 두 가지 프로토콜을 만들었다. 항체는 알파스크린<sup>®</sup> 검출 비드 (방법 1)를 첨가하기 전에 PD-L1 및 TIGIT 단백질과 함께 배양하거나 각각의 TIGIT 및 PD-L1 단백질 (방법 2)로 미리 코팅된 검출 비드와 함께 배양하였다. 방법 2는 이중특이적 항체에 의한 세포 모집을 모방하도록 설계되었다.

[1906]

i) 방법 1

[1907]

이중특이적 항체, 모체 단일특이적 항체 및 대조군 항체를 150 nM의 완충액 (PBS pH 7.4 (Gibco) 및 0.1% w/v BSA (Sigma))에서 제조하고 1 : 3 일련 희석에 따라 8개 지점에서 희석하였다. 항체의 일련 희석액 5  $\mu$ L를 384-웰 알파스크린<sup>®</sup> 검정 플레이트 (Perkin Elmer 6005350)에서 50 nM 완충액에서 5  $\mu$ L의 바이오틴화된 His-PD-L1 및 5  $\mu$ L의 His-FLAG-TIGIT에 혼합하였다. 모체 단일특이적 항체는 또한 조합하여 테스트할 300 nM에서 시작하여 상기 기술한 바와 같이 제조 하였다. 첫 번째 항체 2.5  $\mu$ L를 동일한 부피의 두 번째 항체에 첨가한 후, 모체 단일특이적 항체의 각 조합 5  $\mu$ L를 검정 플레이트에서 50 nM 완충액으로 5  $\mu$ L의 바이오틴화된 His-PD-L1 및 5  $\mu$ L의 His-FLAG-TIGIT에 혼합하였다. 검정 플레이트를 실온에서 1시간 동안 항은 배양한 후 0.1 g/L의 항-FLAG 수용체 비드 5  $\mu$ L를 암소에서 실온에 추가로 첨가하였다. 마지막으로, 0.1 g/L의 스트렙타비딘 공여체 비드 5  $\mu$ L를 검정 플레이트에 2시간 30분 동안 첨가 하였다. 엔비전 플레이트 판독기 (Perkin Elmer)를 사용하여 680/615 nm의 여기/방출 파장으로 검정 플레이트를 판독하였다. 측정된 형광 계수 (알파 신호)를 항체 적정에 대한 프리즘에서 좌표화하였다. 결과는 도 25에 나타낸다. PD-L1 및 TIGIT에 대한 FIT-Ig 분자의 결합은 항체 농도가 10 nM까지 증가한다. 단일특이적 모체 항체 및 이소형 대조군의 경우는 결합이 전혀 관찰되지 않는다.

[1908]

i) 방법 2

[1909]

완충액 (PBS pH 7.4 (Gibco 14190169) 및 0.1% w/v BSA (Sigma))에서 0.05 g/L로 제조된 스트렙타비딘 공여체 비드를 바이오틴화된 His-PD-L1 (서열번호 3)와 25 nM로 코팅하였고, 25 nM의 His-FLAG-TIGIT (서열번호 539)를 사용하여 완충액에서 0.05 g/L로 항-FLAG 수용체 비드를 표지하였다. 수여체 및 공여체 비드 모두를 암

소에서 실온에 1시간 동안 배양하였다.

- [1910] 이중특이적 항체, 모체 단일특이적 항체의 단독 및 조합으로 및 대조군 항체를 300 nM의 완충액에서 제조하고 1 : 3 일련 희석에 따라 8개 지점에서 희석하였다. 항체의 일련 희석액 5  $\mu$ L를 384-웰 알파스크린<sup>®</sup> 검정 플레이트 (Perkin Elmer 6005350)에서 10  $\mu$ L의 사전 코팅된 공여체 비드 및 10  $\mu$ L의 사전 코팅된 수여체 비드에 혼합하였다. 검정 플레이트를 암소에서 4시간 동안 실온으로 배양한 후, 방법 1에 기술된 바와 같이 판독하였다. 측정된 형광 계수 (알파 신호)는 항체 적정에 대한 프리즘에 좌표화되었다. 결과는 도 26과 나타낸다. PD-L1 및 TIGIT에 대한 FIT-Ig 분자의 결합은 항체 농도가 20 nM까지 증가한다. 단일특이적 모체 항체 및 이소형 대조군의 경우는 결합이 전혀 관찰되지 않는다.
- [1911] d) 유세포 측정법에 의한 PD-L1 및 TIGIT에 결합하는 이중특이적 FIT-Ig 분자의 특성화
- [1912] FIT-Ig 분자가 TIGIT 및 PD-L1을 발현하는 세포의 모집을 촉진하는 능력을 평가하기 위해 유세포 측정법 프로토콜이 개발되었다. 이 목적으로, 인간 PD-L1로 형질감염된 CHO 세포를 661 nm에서 최대를 방출하는 CellTrace<sup>™</sup> 원적외선 (Invitrogen C34572)로 염색한 반면, 인간 TIGIT로 형질감염된 HEK 세포는 450 nm에서 최대를 방출하는 CellTrace<sup>™</sup> 보라색 (Invitrogen C34571)으로 염색하였다.
- [1913] CHO 인간 PD-L1 및 HEK 인간 TIGIT 세포를 수확하고, 계수하고, 세척하고, mL 당 1 백만 개의 세포로 PBS (Gibco 14190169)에 재현탁시켰다. CellTrace<sup>™</sup> 원적외선 및 CellTrace<sup>™</sup> 보라색 염료는 1 : 2000으로 희석하고 제조사의 권장사항에 따라 암소에서 37° C에서 20분 동안 세포와 함께 배양하였다. 이어서 추가적인 5분 배양 단계를 위해 완충액 (PBS (Gibco 14190169), 1% BSA (시그마), 0.1% 소듐아자이드 (Severn Biotech 40-2010-01))을 과량으로 첨가하였다. 세포를 회전시키고, 0.5 mL/mL의 완충 용액에 재현탁하고, 결합 프로토콜을 진행하기 전에 적어도 10 분 동안 37° C에서 배양하였다. 염색되지 않은 세포는 보관되고, 게이팅 전략을 설정하는 데 사용되었다.
- [1914] 이중특이적 항체 및 인간 IgG1을 150 nM 완충액에서 준비하고 1 : 3 일련 희석에 따라 8개 지점에서 희석하였다. 50  $\mu$ L의 각 항체의 일련 희석, CellTrace<sup>™</sup> 원적외선으로 표지된 50  $\mu$ L의 CHO 인간 PD-L1 세포 및 CellTrace<sup>™</sup> 바이올렛으로 표지된 50  $\mu$ L의 HEK 인간 TIGIT는 96-웰 V-바닥 PS 플레이트 (Greiner 651901)에 첨가되었다. 정량 플레이트를 가만히 교반 (450 rpm)하면서 실온에서 1시간 동안 배양한 후 어튼 NxT 유동 세포계측기 (Thermo Fisher)를 사용하여 판독하였다. CellTrace<sup>™</sup> 바이올렛을 보라색 레이저를 사용하여 여기시켰고, 440/50 대역 통과 필터로 VL1 채널에서 검출되었다. CellTrace<sup>™</sup> 원적외선은 적색 레이저를 사용하여 여기되었고 RL1 채널에서 670/14 대역 통과 필터로 검출되었다. 시료 수집은 시료를 볼텍싱하지 않고 수행되었다. FlowJo<sup>®</sup> 소프트웨어로 FCS 파일을 분석하였다. 단일 셀 및 듀플렛은 전방 및 측분산 플롯에 기초하여 게이팅되었다.
- [1915] 데이터 분석은 4개의 상이한 게이트를 확인하였다: 염색되지 않은 CHO 인간 PD-L1 및 염색되지 않은 HEK 인간 TIGIT에 상응하는 이중 음성 사분면; 단일 염색에 양성인 두 개의 사분면 (VL1 또는 RL1 채널에서); 및 FIT-Ig 분자에 의해 모집된 염색된 CHO 인간 PD-L1 및 염색된 HEK 인간 TIGIT로 구성된 이중 염색 (VL1 및 RL1 채널 둘 다에서)에 양성인 사분면. 이중 양성 세포의 백분율을 항체 적정에 대한 프리즘 내에 좌표화하였다. 결과는 도 27에 나타낸다. 이중 양성 세포의 백분율은 FIT-Ig 분자의 농도로 1 nM까지 증가한다.
- [1916] 표적에 대한 테스트 분자의 단일특이적 결합은 590 nm에서 최대를 방출하는 R-피코에리트린 (PE)으로 표지된 단일특이적 항체를 사용하여 염색된 세포 상에서 검증되었다. PE 표지된 항체 1, 항체 2 및 인간 IgG1을 완충액에서 150 nM으로 희석시켰다. 50  $\mu$ L의 각 항체는 50  $\mu$ L의 염색된 CHO 인간 PD-L1 및 50  $\mu$ L의 염색된 HEK 인간 TIGIT와 96-웰 V-바닥 PS 플레이트 (Greiner 651901)에서 혼합되었다. 실온에서 1시간 배양 후, 세포를 200  $\mu$ L/웰의 PBS로 3번 세척하고 150  $\mu$ L/웰의 완충액에 재현탁하였다. 검정 플레이트를 어튼 NxT 유동 세포계측기 (Thermo Fisher)를 사용하여 판독하여 형광을 기록하였다. CellTrace<sup>™</sup> 바이올렛 및 원적외선은 상기 언급된 바와 같이 검출되었다. PE는 노란색 레이저를 사용하여 여기되었고 585/16 대역 통과 필터로 YL1 채널에서 검출되었다. YL1 채널의 기하 평균값은 염색된 CHO 인간 PD-L1 또는 염색된 HEK 인간 TIGIT에 대한 단일특이적 결합을 결정하는데 사용되었다.
- [1917] 실시예 11 - 항-PD-L1-IL-2 면역사이토카인 구조물의 생성 및 발현
- [1918] 면역글로불린은 야생형 IL-2 (서열번호 301) 또는 처음 9개 아미노산에서 결실을 포함하는 IL-2 (서열번호 324

에 융합된 서열번호 303 내지 323 참조)를 항-PD-L1 항체 1D05의 경쇄 (서열번호 45 참조)에 융합시킴으로써 생성되었다. 이들은 1D05 중쇄의 IgG1 효과기-무력화 변이체 (서열번호 205)와 쌍을 이루었다. 1D05 중쇄에 융합된 야생형 IL-2를 대조군 (서열번호 302)으로 사용하기 위해 생성하고 1D05의 변형되지 않은 경쇄 (서열번호 45)와 쌍을 이루SEQ었다. 22개의 면역 세포주가 성공적으로 발현되고 추가로 특성화되었다. 하나의 경쇄 구조물, 1D05 D1은 성공적으로 발현되지 않았다.

[1919] 재료 및 방법

[1920] 항-PD-L1 (항체 1D05) 면역사이토카인 (경쇄에 C-말단 IL-2 융합)을 인코딩하는 DNA 서열을 합성 DNA 가닥으로 구입하고 골든 게이트 클로닝 전략을 사용하여 pTT5 발현 벡터 내에 클로닝하였다. 1D05의 중쇄 서열은 진한 문자로 표시된 야생형 (서열번호 299)으로부터 변화된 무력화 IgG1 변이체인 불변 영역을 포함한다. 항체 1D05의 경쇄는 카파 불변 영역 (서열번호 300)의 C-말단에 융합된 전장의 야생형 IL-2 서열 (밑줄)을 갖는다. 적절한 올리고 뉴클레오타이드 프라이머를 사용하여 오버랩 PCR을 사용하여 IL-2의 N-말단의 변이체를 생성시켰다 (서열번호 300 참조. IL-2는 서열에 밑줄로 표시되고 변화되는 영역은 진한 글씨로 표시됨). 변이체 서열은 골든 게이트 방법을 사용하여 pTT5 발현 벡터 내로 클로닝되었다. 야생형 및 변이체 구조물을 발현을 위해 Expi293™ 세포에 형질감염시켰다.

[1921] 실시예 12 - 스크리닝을 위한 IL-2R 형질전환체 세포의 생성

[1922] 높은 친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 및 중간 친화성 ( $\beta\gamma$ ) IL-2 수용체 상에서 면역사이토카인 활성을 구별하기 위해, IL-2R 형질전환체를 생성하였다. 내인성 공통  $\gamma$  사슬을 발현하는 TF-1 세포는  $\beta$  또는  $\alpha$  및  $\beta$  수용체 서브유닛으로 형질감염되어 IL-2에 대한 반응성을 부여하였다. 이어서 면역사이토카인에 대한 증식성 반응을 이들 세포를 사용하여 분석하였다 (실시예 13 참조).

[1923] 재료 및 방법

[1924] 높은 친화성 ( $\alpha\beta\gamma$ ) 및 중간 친화성 ( $\beta\gamma$ ) IL-2R을 통한 신호전달을 구별하기 위해 두 개의 제조합 세포주가 생성되었다. 백혈병 세포주 TF-1 (유럽 인증된 세포 배양 컬렉션)는 과립구-대식세포 콜로니-자극인자 (GM-CSF) 또는 인터루킨-3 (IL-3)에 대한 완전한 성장 의존성을 나타낸다. 생성된 첫 번째 세포주는 전장의 인간 IL-2R $\beta$  (CD122)로만 형질감염시켰다. 두 번째 세포주는 전장의 인간 IL-2Ra (CD25)를 첫 번째 세포주에 형질감염함으로써 생성되었다.

[1925] 형질감염된 서열을 포유동물 발현을 위해 코돈 최적화하고, 세포 계능 내의 안정한 통합을 용이하게 하는 3' 및 5' piggyBac 특이적 말단 반복 서열이 인접된 CMV 프로모터의 조절 하에 발현 벡터 내로 클로닝하였다 ("A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications"; Yusa K., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 108(4): 1531-6, 2011 Jan 25 참조). 또한, 각 서브유닛의 발현 벡터는 안정한 세포주 생성을 용이하게 하는 상이한 선별 카세트를 포함하였다.  $\beta$  서브유닛은 퓨로마이신 (Sigma)을 사용하고,  $\alpha$  서브유닛은 제네티신 (Gibco)을 사용하여 선별되었다.  $\alpha$  서브 유닛은 이미  $\beta$  서브 유닛을 발현하는 세포 내에 형질전환되었다.

[1926] 발현 플라스미드를 제조사의 지침에 따라 Lonza 4-D 뉴클레오펙터 형질감염 X 키트 시스템을 사용하는 전기천공법에 의해 TF1 세포주 내로 piggyBac 트랜스포자제를 인코딩하는 플라스미드와 함께 형질 감염시켰다. 형질감염 24시간 후에, 완전한 배지를 적절한 선별로 보충하고 적어도 3주 동안 성장시켜 3 내지 4일마다 배지를 교환하면서 안정한 세포주를 선별하였다. 제조합 인간 서브유닛의 발현은 항-인간 CD122 (IL-2R $\beta$ ) APC 컨쥬게이트된 항체 (eBioscience) 및 항-인간 CD25 (IL-2R $\alpha$ ) PE 컨쥬게이션된 항체 (eBioscience)를 사용하여 유세포 계측법에 의해 평가하였다. 내인성 공통  $\gamma$  사슬 발현은 항-인간 CD132 (공통  $\gamma$  사슬) PE 컨쥬게이션된 항체 (eBioscience)로 검증되었다. 발현이 낮을수록 CD122<sup>+</sup> 세포는 FACS (형광 활성화 세포 선별법)로 분류하고 선별 하에 배양하였다. 형질감염 후  $\alpha$  사슬의 균일한 발현이 있었기 때문에 이들 세포는 분류되지 않았다.

[1927] 완전한 TF1 배지는 RPMI 배지 1640 (Gibco) 및 GM-CSF (2 ng/mL)로 구성되고 10% v/v 열 불활성화 우태아 혈청 (hiFBS, Gibco)으로 보충되었다. 일단 IL-2에 대한 반응성이 확인되면, 형질전환된 세포주는 RPMI 1640, 10% hiFBS 및 5 ng/mL 제조합 인간 IL-2에서 ( $\alpha\beta$ ) 또는 ( $\beta$ ) 제네티신이 있거나 없이 유지되었다.

[1928] 실시예 13 - 면역사이토카인 구조물의 L-2R을 통한 신호전달하는 능력의 평가

[1929] 면역사이토카인은 IL-2의  $\beta$  서브유닛 또는  $\alpha$  및  $\beta$  서브유닛 둘 다로 형질감염된 TF1 세포주의 증식을 유도하는 이들의 능력에 대해 평가하였다. 세포를 배양 동안 사이토카인이 결핍시킨 다음 각 면역사이토카인의 적정으

로 자극하였다. CellTiter-Glo<sup>®</sup>가 존재하는 ATP의 정량에 기초하여 3일 후에 생존한 세포의 수를 결정하는 데 사용되었다. IL-2Rβ γ 상의 면역사이토카인의 광범위한 활성 범위가 있고, 유리 IL-2 등물량과 비교하여, 최대의 IL-2 결실은 증식에서 가장 큰 감소를 보인다. α β γ 활성화에 미치는 효과는 현저하지 않지만, 다시 가장 큰 IL-2 결실과 함께 증식의 가장 큰 감소가 관찰된다. IL-2의 처음 몇 개의 N-말단 아미노산의 결실은 사이토카인 활성의 미세한 조정을 가능하게 한다. 예시적인 실험은 도 12a 및 b에 나타난다.

[1930] 재료 및 방법

[1931] IL-2R 형질감염된 TF1 세포는 RPMI+ 10% 우태아 혈청 (배양 배지)에서 IL-2 (Peprotech) 5 ng/mL의 첨가와 함께 일상적으로 배양되었고, β 형질전환된 세포주의 경우는 5 ng/mL의 IL-2 및 α β 형질전환된 세포주의 경우는 350 μg/mL의 제네티신 (Gibco)으로 배양되었다. 면역사이토카인 구조물을 테스트하기 전에, 세포를 원심분리에 의해 수확하고 흡인하여 상청액을 제거하였다. 세포를 PBS로 세척하여 사이토카인 및 항생제를 제거하였다. 세포를 보충물이 없이 10<sup>5</sup>개 세포/mL로 신선한 배양 배지에 재현탁하고 밤샘 동안 배양기로 두었다.

[1932] 세포를 원심분리에 의해 수확하고 흡인하여 상청액을 제거하였다. 세포를 완전한 배지에 재현탁시키고, 30 μL의 세포 용액을 1250개 세포/웰의 초기 세포 농도를 달성하기 위해 플레이트 (흰색 벽의 조직 배양 처리된 384-웰 플레이트) 웰에 첨가하였다.

[1933] IL-2 리간드는 배양 배지에서 300 ng/mL 최종 검정 농도 (FAC) (600 ng/mL 작동)로부터 일련 네 배 희석액으로 준비하였다. 면역사이토카인 구조물은 α β γ 세포주 상의 테스트를 위해 0.1 μg/mL (세 배 희석) 및 α β γ 세포주 상에서 10 μg/mL (세 배 희석)로부터 적정되었다. 30 μL의 적정을 세포 플레이트에 첨가하였다. 웰을 조절하기 위해 IL-2가없는 배지 30 μL를 첨가하였다. 증발 효과를 감소시키기 위해, 플레이트의 최외곽 행/열은 배양 배지 80 μL로 채웠다. 플레이트는 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 3일 동안 배양하였다. 배양 기간 후 TF-1 세포의 증식을 30 μL의 Cell Titre Glo (Promega)를 모든 웰에 첨가하여 평가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 배양한 다음, 초민감성 발광 필터를 사용하여 판독하였다.

[1934] 공식 7: TF-1 증식 검정법으로부터 배경 대비한 배수의 계산

[1935] 배경 대비 배수 = 시료 RLU / 배경 대비 평균 RLU

[1936] 
$$\text{fold over background} = \frac{\text{sample RLU}}{\text{mean over background RLU}}$$

[1937] RLU = 상대적 발광 단위

[1938] 배경 대비 배수로서 표현된 데이터. 세포를 포함하고 있지만 사이토카인은 포함하지 않은 웰로서 배경이 정의되었다

[1939] 실시예 14 - PD-L1에 대한 면역사이토카인의 결합

[1940] PD-L1에 결합하는 면역사이토카인 구조물의 능력을 확인하기 위해 표면 플라스몬 공명이 사용되었다. 경쇄 상의 IL-2의 존재는 결합에 유해한 영향을 미치지 않는다 (표 9). 다양한 IL-2 활성을 가진 네 개의 구조물이 추가의 특성화를 후보 목록에 올랐다. 이들은 1D05 D1-9 ICK, 1D05 D1-8 ICK, 1D05 D9-2 ICK 및 1D05 D9-7 ICK이었다.

[1941] **표 9: PD-L1에 대한 1D05 결합의 친화성은 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 IL-2의 항체와의 융합에 의해 영향을 받지 않는다. 표시된 데이터는 단일 실험에서 나온다.**



| 시료 명칭            | KD (nM) |
|------------------|---------|
| 1D05             | 0.171   |
| 1D05 HC-IL2      | 0.240   |
| 1D05 LC-IL2      | 0.207   |
| 1D05 IC45 (D5-9) | 0.203   |
| 1D05 IC46 (D1-9) | 0.195   |
| 1D05 IC64 (D5-7) | 0.214   |
| 1D05 D1-2        | 0.187   |
| 1D05 D1-3        | 0.199   |
| 1D05 D1-4        | 0.186   |
| 1D05 D1-5        | 0.203   |
| 1D05 D1-6        | 0.211   |
| 1D05 D1-7        | 0.178   |
| 1D05 D1-8        | 0.190   |
| 1D05 D9          | 0.205   |
| 1D05 D9-8        | 0.225   |
| 1D05 D9-7        | 0.200   |
| 1D05 D9-6        | 0.211   |
| 1D05 D9-4        | 0.175   |
| 1D05 D9-3        | 0.171   |
| 1D05 D9-2        | 0.189   |
| 1D05 D2-6        | 0.201   |
| 1D05 D3-7        | 0.203   |
| 1D05 D4-8        | 0.208   |
| 벤치마크             | 0.099   |

[1942]

[1943]

재료 및 방법

[1944]

표면 플라스몬 공명에 의한 면역사이토카인의 분석

[1945]

ProteOn XPR36 (BioRad) 어레이 SPR 기계에서 표지가 없는 표면 플라스몬 공명 (SPR) 분석을 수행하였다. GE 헬스케어사로부터의 항-인간 IgG의 아민 커플링을 사용하여 GLC 바이오센서 칩에 항-인간 IgG 포획 표면을 만들었다. 테스트 항체를 이 표면 상에 포획하고 인간 PD-L1 (연구실내)을 64 nM, 16 nM, 4 nM, 1 nM 및 0.25 nM에서 분석물로서 사용하였다. 검정법은 HBS-EP (Teknova H8022)를 사용하여 25°C 상에서 수행하였다. 완충액 단독만을 사용하여 결합 센서그램을 참조하였다. 데이터는 ProteOn XPR36 분석 소프트웨어에 내재된 1 : 1 모델을 사용하여 분석되었다.

[1946]

실시에 15 - 면역사이토카인의 PD-L1 및 PD-1/CD80의 상호작용을 중화시키는 능력의 평가

[1947]

IL-2 분자와 항체의 융합이 중화 능력을 방해하지 않도록 하기 위해, 후보 목록의 면역사이토카인을 중화 ELISA에서 테스트하였다. 후보 목록의 면역사이토카인은 PD-L1과 PD-1 사이 및 PD-L1과 CD80 사이의 상호작용을 중화시키는 능력이 야생형 항체와 차이가 없었다. 결과는 도 13 및 표 10에 나타낸다. 표의 수치는 세 번의 독립적인 실험의 평균값이다.

[1948]

표 10: 세 번의 독립적인 실험의 평균으로서 표현된 중화 ELISA 데이터의 요약

| 클론               | PD1-PD-L1 중화 IC <sub>50</sub> (nM) | CD80-PD-L1 중화 IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1D05             | 1.41                               | 0.882                               |
| 1D05 LC-IL-2     | 0.833                              | 0.505                               |
| 1D05 IC46 (D1-9) | 1.75                               | 1.07                                |
| 1D05 D1-8        | 1.16                               | 0.745                               |
| 1D05 D9-2        | 1.55                               | 0.947                               |
| 1D05 D9-7        | 1.15                               | 0.70                                |
| 하이브리드 대조군        | N/A                                | N/A                                 |

[1949]



- [1950] 재료 및 방법
- [1951] a) PD-L1/PD-1 또는 PD-L1/CD80 중화 ELISA
- [1952] 2.5  $\mu\text{g/mL}$ 로 희석된 CD80 (R&D Systems) 또는 PD-1 (연구실내)를 4° C에서 밤샘 동안 96-웰, 낮은 자동-형광성 고 단백질 결합 플레이트 (Costar)에 흡착시켰다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세척하여 과량의 단백질을 제거하고 실온에서 1시간 동안 PBS에서 1% w/v 소혈청 알부민 (BSA, 시그마)으로 웰을 차단한 후, 플레이트를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. ELISA 검정 완충액 (PBS + 0.1% BSA)으로 희석된 96-웰 비-결합 플레이트에 항체 60  $\mu\text{L}$  적정 (100 nM로부터의 3배 일련 희석)을 첨가하였다. 60  $\mu\text{L}$  ELISA 검정 완충액을 첨가한 대조군 웰을 제외하고, 16 nM 작동 농도 (8 nM FAC)에서 바이오틴화된 PD-L1 (연구실내, 라이팅 링크 바이오틴화 키트로 표지됨) 60  $\mu\text{L}$ 를 플레이트에 첨가하였다. 코팅된 플레이트로 50  $\mu\text{L}$ 을 옮기기 전에 플레이트를 30분 동안 배양하였다.
- [1953] 코팅된 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양하였다. PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세척하여 과량의 단백질을 제거하였다. PD-L1 결합은 DELFIA 분석 완충액 (Perkin Elmer)에서 1/1000 희석된 스트렙타비딘으로 표지된 유로 피움 (Perkin Elmer)을 사용하여 검출하였다. 플레이트를 TBS (트리스 완충 식염수)-트윈 (0.1% v/v)로 세척하였고, 50  $\mu\text{L}$ /웰의 DELFIA 증진 용액 (Perkin Elmer)을 플레이트에 첨가하였다. 시간-분해 형광은 엔비전 플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에 615 nm에서 측정하였다. 특이적 결합의 백분율은 공식 3에 정의된 바와 같이 계산하였다.
- [1954] 특이적 결합 백분율 (공식 3)으로부터 네 개-매개변수 로지스틱 공식 (공식 4)을 사용하는 곡선 피팅에 의해 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였다.
- [1955] 실시예 16 - 항-PD-L1 항체의 탈면역화
- [1956] 항-PD-L1-면역사이토카인에 기초한 불리한 면역학적 반응의 가능성을 줄이기 위해, T-세포 에피토프 분석 소프트웨어에 의해 결정된 바와 같이, 예상되는 낮은 면역원성 잠재력을 갖는 일련의 1D05 항체 돌연변이체 (서열번호 47 내지 51)가 생성되었다. 돌연변이는 단일 또는 조합으로 일 수 있다. 돌연변이체는 256 nM의 인간 PD-L1 분석물을 첨가하여 실시예 14에 기술된 바와 같이 SPR에 의해 야생형 분자와 동일한 친화성으로 PD-L1을 결합시키는 능력에 대해 평가하였다. 조사 중인 돌연변이는 밀줄과 진한 문자로 표시되어 서열번호들 47 내지 51에 포함된다. VH 구조를 돌연변이 (서열번호 47 및 48)는 결합에 미치는 유해한 효과를 가지지 않는다. CDRH2 (서열번호 50)의 V의 A로의 돌연변이는 결합에 해로우며, 대안의 돌연변이가 분석될 것이다 (V의 Y로, 서열번호 298). 결과를 표 11에 나타낸다.
- [1957] 실시예 17 - NOD/SCID: 이종이식 T- 세포 모델에서 항-PD-L1 항체에 의한 종양 성장의 억제
- [1958] NOD/SCID: 이종이식 T-세포 모델에서 hIgG1 LAGA (서열번호 205) 형식의 선도 항체 1D05에 의한 흑색종 종양 성장의 억제가 입증되었다. T-세포는 흑색종 세포주인 A375의 존재 시 20일 동안 IL-2 및 IL-7의 존재 하에 증식되었다. T-세포를 신선한 A375 세포와 함께 피하로 이식한 다음, 항체를 1시간 후에 복강내로 투여하였다. 종양의 크기와 동물의 생존을 관찰하였다. 항체 1D05로 처리된 마우스의 종양은 이소형 대조군로 처리된 동물에서보다 작았다. 1D05-처리된 마우스의 생존 시간도 역시 증가하였다.
- [1959] 재료 및 방법
- [1960] 효능 연구는 스튜어트 등에 개략된 방법을 사용하는 NOD/SCID 마우스의 T-세포/이종이식 모델을 사용하여 수행하였다 (Stewart R *et al.* Cancer Immunol. Res., 2015 Sep; 3(9): 1052-62). 백혈구 감소 시스템 체임버는 NHSBT로부터 획득하였다. HLA-A2 양성 공여자는 PE-표지된 항-인간 HLA-A2 (Biolegend, Clone: BB7.2)을 사용하여 분획화되지 않은 혈액을 염색하여 선택되었다.

[1961] 표 11 - 1D05 항체를 선도하는 탈면역화 돌연변이

| 중쇄                                                                         | 경쇄                               | KD (nM) |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------|
| 1D05-IgG1 무력화 (LAGA)<br>서열번호 299                                           | 1D05 카파 (서열번호 45)                | 0.29    |
| VH (서열번호 47)에서 1D05 V의<br>A 로의 변화, IgG1 무력화 (LAGA,<br>서열번호 205)            | 1D05 카파 (서열번호 45)                | 0.33    |
| VH (서열번호 48)에서 1D05 F의<br>S 로의 변화, IgG1 무력화 (LAGA,<br>서열번호 205)            | 1D05 카파 (서열번호 45)                | 0.23    |
| VH (서열번호 342)에서 1D05 V의<br>A 로의 및 F의 S 로의 변화, IgG1<br>무력화 (LAGA, 서열번호 205) | 1D05 카파 (서열번호 45)                | 0.23    |
| 1D05-IgG1 무력화 (LAGA)<br>서열번호 299                                           | 1D05 카파, V의 A 로의 변화<br>(서열번호 50) | 2.66    |
| VH (서열번호 47)에서 1D05 V의<br>A 로의 변화, IgG1 무력화 (LAGA,<br>서열번호 205)            | 1D05 카파, V의 A 로의 변화<br>(서열번호 50) | 2.8     |
| VH (서열번호 48)에서 1D05 F의<br>S 로의 변화, IgG1 무력화 (LAGA,<br>서열번호 205)            | 1D05 카파, V의 A 로의 변화<br>(서열번호 50) | 1.94    |
| VH (서열번호 342)에서 1D05 V의<br>A 로의 및 F의 S 로의 변화, IgG1<br>무력화 (LAGA, 서열번호 205) | 1D05 카파, V의 A 로의 변화<br>(서열번호 50) | 1.94    |

[1962]

[1963]

적혈구를 용해시킨 다음, 4% PFA로 고정한 후, 어튼 유세포 계측기로 획득하였다. PBMC는 피콜을 통한 밀도 구배 원심분리에 의해 분리되었다. 이어서 일차 인간의 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T-세포는 EasySep 인간 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T-세포 농축 키트 (Stemcell Technologies, Cat 19052 and 19053)를 사용하여 분리하였다. 이어서 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T-세포는 재조합 인간 IL-2 및 IL-7 (PeproTech)의 존재 시 미토마이신 C 처리된 A375 세포의 단일층 (10일째, T-세포를 신선한 A375 단일층 상에 다시 도말함)에서 20일 동안 분리하여 배양하였다. 20일째에 세포를 "미스터 프로스티"(Nalgene)에서 hiFBS/10% DMSO 90%로 -80°C에 냉동시키고 사용할 때까지 액체 질소에 저장되었다. 생체 내 실험을 시작하기 전날 세포를 해동하고 배양하였다.

[1964]

이식 당일에 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T-세포를 1 : 1의 비율로 계수하여 다함께 혼합하였다. 다음으로 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 혼합물을 A375 종양 세포에 첨가하고 마우스의 후방 오른쪽 옆구리에 피하로 주사하였다. 처리군은 세포 주입 1시간 후 항체 또는 이소형 대조군 (모두 10 mg/kg으로 복강내 투여)의 첫 용량을 투여받았다. 동물들은 이식 후 3, 6, 8 및 10일째 추가 용량을 받았다. 연구 종료 시까지 이차원으로 측정하는 디지털 캘리퍼스를 사용하여 일주일에 세 번 종양 발달을 모니터링하였다. 표준 체적 ( $L \times W^2$ )/2 (L은 종양의 더 큰 직경, W는 더 작은 직경)을 사용하여 종양 부피 (mm<sup>3</sup>)를 추정하였다. 마우스는 종양이 평균 직경 12 mm가 될 때까지 또는 연구 프로토콜에 요약된 무통 종결점 중 하나에 도달할 때까지 연구를 계속하였다. 무통 종결점 생존을 통계는 카프란-마이어 방법을 사용하여 프리즘으로 계산되었다. 이 접근법은 PD-L1 치료가 생존을 향상과 관련되는지 여부를 결정하는 데 사용되었다.

[1965] 표 12: 처리군

| 실험군 | 동물 수 | 세포주                                                                                                  |
|-----|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | 9    | 2x10 <sup>6</sup> 개 A375 세포                                                                          |
| 2   | 9    | 1 : 6 비율의 T-세포: A375 세포 (2x10 <sup>6</sup> 개 A375 세포)                                                |
| 3   | 8    | 10 mg/kg 이소형 대조군 hIgG1<br>1 : 6 비율의 T-세포: A375 세포 (2x10 <sup>6</sup> 개 A375 세포)                      |
| 4   | 8    | 10 mg/kg 항-PD-L1 1D05 hIgG1 LAGA (서열번호 205)<br>1 : 6 비율의 T-세포: A375 세포 (2x10 <sup>6</sup> 개 A375 세포) |

[1966]

[1967] CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T-세포가 종양 세포와 공동-주사되는 실험군과 비교할 때 이소형 대조군을 사용한 치료는 종양 발생에 영향을 미치지 않았다. 항-PDL1 항체 1D05로 처리하는 것은 이소형 대조군과 비교할 때 종양 발달을 지연시켰다. 이것은 도 14에 나타낸다.

[1968] 종양과 함께 주입된 T-세포를 가진 모든 군은 종양 단독 처리군과 비교했을 때 연구 시간이 증가하였다. 이소형 대조군을 사용한 치료는 연구 시간에 아무런 영향을 미치지 않았지만, 항-PDL1 항체 1D05를 사용한 치료는 이소형 대조군을 포함한 다른 모든 군과 비교했을 때 연구 시간이 길어졌다. 결과는 도 15에 나타낸다.

[1969] 실시예 18 - 시노몰거스 원숭이에서 면역사이토카인의 단일 용량 연구

[1970] 가장 적절한 동물 모델에서 약력학 및 약물동력학 (PK) 매개변수를 평가하기 위해 수컷 시노몰거스 원숭이는 1 mg/kg의 면역사이토카인 (ICK)의 단일 용량을 투여받았다. 동물은 독성의 임상적 소견으로 나타났으며, PK의 분석, 사이토카인의 생성 및 백혈구 하위집합의 특성화를 위해 7일 동안 혈액 시료를 채취하였다. 연구의 실생활 단계, 혈액학, 유세포 계측법 및 사이토카인 분석은 Envigo UK에서 수행되었다 (연구 번호 GF13YC). 약물동력학 분석은 연구실 내에서 수행되었다.

[1971] 재료 및 방법

[1972] 2년 이상의 수컷 시노몰거스 원숭이를 연구에 사용하였고 연구 시작 7일 및 4일 전에 체중을 기록하였다. 면역사이토카인 구조물을 50 mM 아세트산 나트륨 pH 5.5에서 1 mg/mL로 제형화하고 생리학 적 식염수로 0.2 mg/mL로 희석하여 5 mL/kg/시간의 속도로 정맥 내 주입하였다. 혈압 및 체온을 투여 전, 투여 종료 후 1 시간 및 4시간 쯤에 모니터링하였다. 동물들은 나쁜 건강의 징후에 대해 매일 2회 관찰되었다. 이 연구는 두 단계로 수행되었고, 다음 네 개의 추가 구조와 함께 용량 수준과 PK 시점을 보장하기 위해 1D05 HC IL-2 ICK 및 1D05 LC D9-7 ICK의 초기 용량이 적합하였고, 다음으로 1D05 LC D9-7 ICK의 투약이 반복되었다 (표 1 참조). 1D05 LC D9-7 ICK의 단계 2의 투약은 구조물 명칭 옆에 (2)로 표시된다.

[1973] 표 13: 처리군 및 동물 수

| 단계 | 동물  | 테스트 항목               |
|----|-----|----------------------|
| 1  | 134 | 1D05 HC IL-2 ICK     |
| 1  | 135 | 1D05 LC D9-7 ICK     |
| 2  | 136 | 1D05 LC IL-2 ICK     |
| 2  | 137 | 1D05 LC D9-7 ICK (2) |
| 2  | 138 | 1D05 LC D9-2 ICK     |
| 2  | 139 | 1D05 LC D1-8 ICK     |
| 2  | 140 | 1D05 LC D1-9 ICK     |

[1974]

[1975] 혈액학적 분석을 위해, 공복시 혈액 시료를 치료 전, 치료 후 2, 5 및 7일째 EDTA 처리된 튜브에 가져왔다. 임상적인 혈액학적 매개변수는 Bayer Advia 120에 의해 측정되었다. 결과는 도 16 및 17에 나타낸다.

[1976] 사이토카인 및 용해성 CD25의 분석을 위해, 혈액 시료를 전처리 및 처리 후 3일째 EDTA- 처리된 튜브에 채취하고 10분 동안 2000 g에서 원심분리하여 혈장을 추출하였다. 시료를 다중복합체 MSD (사이토카인) 또는 시판되는 ELISA (용해성 CD25)에 의해 분석될 때까지 동결시켰다. 결과는 도 18과 19에 나타낸다.

[1977] 면역 표현형 분석을 위해, 혈액 시료는 치료 전 및 치료 후 5일 동안 EDTA-처리된 튜브로 채취하였다. 혈액 시료를 직접 컨쥬게이션된 단일클론 항체의 각테일로 염색한 다음 적혈구를 용해시키고 분석하기 전에 1% 포름알

데히드를 포함한 인산 완충 식염수에 재현탁하여 시료를 고정시켰다. 결과는 도 20과 나타낸다.

[1978] PK 분석을 위해, 혈액 시료를 치료 전, 치료 종료 (EOI), EOI 후 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40 및 48시간 동안 및 단계 2의 경우 72시간 및 96시간으로 연장 시 미처리된 튜브에 채취하고, 혈액을 응고시켜 혈청을 만든 다음 2000g에서 10분 동안 원심분리하였다. 혈청 시료를 드라이아이스로 냉동시켜 Kymab으로 옮겼다. 결과는 도 21과 나타낸다.

[1979] 혈청 시료의 약물동력학 분석

[1980] a) 항-PD-L1 항체의 검출을 위한 PK 검정

[1981] PBS (Sigma, P3813-10PAK)에서 2 µg/mL로 희석한 인간 PD-L1 Flag His (서열번호 505, 집안) 50 µL/웰을 96-웰 고 단백질 결합 형광 플레이트 (Greiner)에 4° C에서 밤샘 동안 흡착시켰다. 300 µL/웰 PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 3번 세척하여 과량의 단백질을 제거하고 실온에서 1시간 동안 PBS에서 1% w/v 소혈청 알부민 (BSA, 시그마)으로 웰을 차단한 후, 플레이트를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. 항체를 풀링된 시노몰거스 혈청 (Seralab, CYN5SRM)에서 10,000 ng/mL 내지 9.77 ng/mL (1/2 희석)로 희석하여 블랭크를 포함한 12개의 표준을 얻었다. 표준, 품질 대조군 및 시료를 ELISA 분석 완충액 (PBS + 0.1% BSA)에서 50분의 1 MRD (최소 필요한 희석)로 희석하고 코팅된 96-웰 고 결합 플레이트에 50 µL/웰로 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 플레이트를 PBS-트윈으로 3번 세척하였다. 1 µg/mL의 바이오틴화된 염소 항-인간 IgG (Southern Biotech) 50 µL를 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 플레이트를 PBS-트윈으로 3번 세척하였다. PD-L1 결합은 DELFIA 분석 완충액 (Perkin Elmer)에서 1/1000 희석된 스트렙타비딘으로 표지된 유로피움 (Perkin Elmer)을 사용하여 검출하였다. 플레이트를 TBS (트리스 완충 식염수)-트윈 (0.1% v/v)로 세척하였고, 50 µL/웰의 DELFIA 증진 용액 (Perkin Elmer)을 플레이트에 첨가하였다. 시간-분해 형광은 엔비전 플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에 615 nm에서 측정하였다. 농도는 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 내 개-매개변수 로지스틱 공식 (공식 4)을 사용하여 피팅 표준 곡선으로부터 보간하여 결정하였다. 결과 도 21a 및 도 21b에 나타낸다.

[1982] b) 미가공 면역사이토카인 (IL-2에 융합된 항체)의 검출을 위한 PK 검정

[1983] PBS (Sigma, P3813-10PAK)에서 3 µg/mL로 희석한 인간 PD-L1 Flag His (서열번호 505, 집안) 50 µL/웰을 96-웰 저 자동-형광 고 단백질 결합 플레이트 (Costa)에 4° C에서 밤샘 동안 흡착시켰다. 300 µL/웰 PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 3번 세척하여 과량의 단백질을 제거하고 실온에서 1시간 동안 PBS에서 1% w/v 소혈청 알부민 (BSA, 시그마)으로 웰을 차단한 후, 플레이트를 PBS-트윈으로 3번 세척하였다. 항체를 풀링된 시노몰거스 혈청 (Seralab, CYN5SRM)에서 50,000 ng/mL 내지 617.3 ng/mL로 희석하여 블랭크를 포함한 10개의 표준을 얻었다. 표준, 품질 대조군 및 시료를 ELISA 분석 완충액 (PBS + 0.1% BSA)에서 20분의 1 MRD로 희석하고 코팅된 96-웰 고 결합 플레이트에 50 µL/웰로 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 플레이트를 PBS-트윈으로 3번 세척하였다. 2 µg/mL의 바이오틴화된 항-인간 IL-2 (PeproTech) 50 µL를 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 플레이트를 이전에 기술한 바와 같이 세척하였다. 결합은 DELFIA 분석 완충액 (Perkin Elmer)에서 1/1000 희석된 스트렙타비딘으로 표지된 유로피움 (Perkin Elmer)을 사용하여 검출하였다. 플레이트를 TBS (트리스 완충 식염수)-트윈 (0.1% v/v)로 세척하였고, 50 µL/웰의 DELFIA 증진 용액 (Perkin Elmer)을 플레이트에 첨가하였다. 시간-분해 형광은 엔비전 플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에 615 nm에서 측정하였다. 농도는 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 내 개-매개변수 로지스틱 공식을 사용하여 피팅 표준 곡선으로부터 보간하여 결정하였다. 결과는 도 21c 및 도 21d에 나타낸다.

[1984] 결과 요약

[1985] 투약 후 명백한 IL-2 매개성 독성 (발열, 혈관 누출, 설사)의 징후는 관찰되지 않았다. 림프구 수는 상이한 면역사이토카인 구조물로의 연구 기간 동안 증가하였다. 가장 큰 절단을 가진 구조물은 최저 수준의 림프구 증식을 유도하였다; 1D05 LC D9-7 ICK 및 전장의 IL-2가 유의적인 증식을 유도하였던 반면, 7일 동안 1D05 LC D1-9 ICK 또는 1D05 LC D1-8 ICK에서는 거의 증식이 관찰되지 않았다. 일부 구조물로의 2일째에 관찰된 림프구 감소 증은 혈액 순환에서 림프구 변연화를 나타낸다. 이것은 5일째에 볼 수 있는 리바운드 림프구 증가로 이어진다 (도 16).

[1986] 면역사이토카인 구조물의 투여는 유의한 빈혈을 유발하지 않았다 (도 17). 헤모글로빈, 헤마토크리트 및 적혈구 수준의 약 20% 감소가 7일째에 가장 활성이 큰 구조물 (1D05 HC IL-2 ICK, 1D05 LC IL2 ICK 및 1D05 LC D9-7 ICK)로 및 약 10% 감소가 다른 구조물들로 관찰되었다. 이것은 IL-2 중쇄 면역사이토카인에 대한 연구의 일화적



증거와 부합한다. 혈소판 감소증 (감소된 혈소판 계수)은 관찰되지 않았다.

[1987] IL-2는 투약 후 3일째에 강하게 증가하여 활성화된 T-세포에 의한 생산을 나타낸다. 그러나, 이 검정법은 인간 IL-2에 대해 교차-반응성일 가능성이 있으므로 면역사이토카인을 검출할 수도 있다. IL-8 수준의 하향 조절 경향이 있었지만 (도 18), 투약 후 다른 사이토카인들에 대한 명확한 상향 또는 하향 조절이 없었다. T-세포 활성화의 바이오마커인 용해성 CD25의 수준은 면역사이토카인을 투약한 3일 후에 크게 증가하였다 (도 19). 용해성 CD25의 수준은 실시예 13에 기술된 면역사이토카인의 생체의 자극 활성화와 상관 관계가 있었다.

[1988] 면역사이토카인을 투약하면 혈액에서 활성화된 T-세포 수가 증가한다 (도 20). 1D05 LC IL-2 ICK를 투약했을 때 총 CD4+ 및 CD8+ 세포 수가 증가하지만 전처리 수준과 비교하여 CD69+ (초기 활성화) 및 CD25+ (이후 활성화) 하위집합이 크게 증가한다. 세포 수의 증가는 절단된 구조물의 경우 덜 두드러진다. B 세포, NK 세포 또는 호중구 수가 유의하게 변화하지 않았으며, 단핵구 수가 적당히 증가하였다. 시료의 응고로 인해 1D05 LC D9-7 ICK를 투여한 동물에 대한 데이터는 입수가능하지 않다.

[1989] 경쇄 (LC) 융합은 마우스의 이전 데이터와 일치하는 중쇄 (HC) 융합보다 긴 반감기를 갖는다 (Gillies SD, Protein Engineering, Design and Selection, 26: 10: 561-569, 2013). 1D05 LC IL-2 ICK의 반감기는 약 8시간이었고, 절단된 IL-2 구조물의 반감기는 약 2배 더 길었다 (도 21a 및 21b). 전장의 IL-2와 비교하여 절단된 IL-2를 가진 면역사이토카인의 증가된 반감기는 IL-2 수용체에 대한 감소된 결합을 반영할 수 있다.

[1990] 미가공 사이토카인 예로 IL-2에 융합된 항체 (도 21c 및 도 21d)는 변형된 검정법을 사용하여 검출하였다. 이 결과는 분자의 IL-2 부분이 생체내에서 융합된 채로 유지되고 절단되지 않는 것을 보여준다.

[1991] 실시예19 - 시노몰거스 원숭이에서 연장된 단일 용량 연구

[1992] 림프구 증가의 지속 기간을 확인하고 T-세포 하위 집합의 보다 자세한 분석을 얻으려면 연장된 단일 용량 연구가 수행될 것이다 (연구 번호 HQ52PV). 암컷 시노몰거스 원숭이에 실시예 18에 따라 1 mg/kg 면역사이토카인을 투여하고 적어도 14일 동안 모니터링한다. 1, 3, 7, 10 및 14일째 및 전처리에서 사이토카인을 분석할 것이다. 혈액학 측정은 2, 5, 7, 10 및 14일째 및 전처리에서 수행될 것이다. 용해성 CD25의 검출은 3, 7 및 10일째 및 전처리에서 수행될 것이다. CD127은 조절 T-세포 (CD3+ CD4+ CD25<sup>hi</sup> CD127<sup>lo</sup>)의 검출을 허용하기 위해 면역 표현형 패널에 추가 될 것이며, 분석은 1, 5, 7, 10 및 14일째에 수행될 것이다. PK 분석은 이전과 같이 수행될 것이다. 처리군은 표 14에 나타낸다.

[1993] **표 14: 처리군 및 동물 수**

| 단계 | 동물  | 테스트 항목           |
|----|-----|------------------|
| 3  | 378 | 1D05 LC IL-2 ICK |
| 3  | 379 | 1D05 LC D9-7 ICK |
| 3  | 380 | 1D05 LC D9-2 ICK |
| 3  | 381 | 1D05 LC D1-8 ICK |
| 3  | 382 | 1D05 LC D5-9 ICK |

[1994]

[1995] 투약 후 명백한 IL-2 매개성 독성 (발열, 혈관 누출, 설사)의 징후는 관찰되지 않았다. 림프구 수는 모든 면역사이토카인 구조물로 7일째에 최고조에 달하였다. 가장 큰 절단을 가진 구조물은 최저 수준의 림프구 증식을 유도하였다; 1D05 LC D9-7 ICK 및 전장의 IL-2가 가장 큰 증식을 유도하였던 반면, 1D05 LC D1-8 ICK에서는 가장 적은 증식이 관찰되었다. 일부 구조물로 2일째에 관찰된 림프구 감소증은 혈액 순환에서 림프구 변연화를 나타낸다. 이것은 리바운드 림프구 증가로 이어진다 (도 28). T-세포 활성화의 바이오마커인 용해성 CD25의 수준은 면역사이토카인을 투약한 3일 후에 피크에 도달하였다 (도 29). 용해성 CD25의 수준은 실시예 13에 기술된 면역사이토카인의 생체의 자극 활성화와 상관관계가 있었다.

[1996] 면역사이토카인 구조물의 투여는 유의한 빈혈을 유발하지 않았다 (도 30). 면역사이토카인 구조물에서 헤모글로빈, 헤마토크릿, 적혈구 수준이 10 내지 20% 감소가 관찰되었다. 헤모글로빈 수준은 1D05 LC D1-8 ICK가 투여된 동물의 전체 시간 경과에 걸쳐 낮게 유지되었다. 경미한 혈소판 감소증이 5일째에 가장 활성이 큰 두 개의 구조체에서 관찰되었지만, 이 시점 이후에 수준이 회복되었다. IL-2는 투여 후 3일째에 강하게 증가하여 활성화된 T-세포에 의한 생산을 나타낸다. 그러나, 이 검정법은 인간 IL-2에 대해 교차-반응성일 가능성이 있으므로 이들 수준은 면역사이토카인의 존재를 반영한다. 투약 후 임의의 다른 사이토카인에 대한 명확한 상향 조절 또는 하향 조절은 없었다 (도 31).



- [1997] 실시예 18에서 이전에 관찰된 바와 같이, 1D05 LC IL-2 ICK의 반감기는 약 8시간이었고, 절단된 IL-2 구조물의 반감기는 절단의 크기와 상관 관계가 있었다 (도 32). 최장 절단을 포함하는 면역사이토카인 구조물 D1-8은 약 24시간의 가장 긴 반감기를 가졌다. 전장의 IL-2와 비교하여 절단된 IL-2를 가진 면역사이토카인의 증가된 반감기는 IL-2 수용체에 대한 감소된 결합을 반영할 수 있다.
- [1998] CD4+ 및 CD8+ T-세포의 증식은 도 33에 나타낸다. 자동화된 세포 계수에서 관찰된 바와 같이, 증식 정도는 IL-2 절단의 크기와 상관 관계가 있고, 1D05 LC ICK D9-7을 투여한 동물에서 둘 다의 T-세포 하위집합의 최대 증식이 관찰되었다.
- [1999] 실시예 20 - 세포 내인성으로 발현된 hPD-L1에 대한 결합 및 PD-1 및 CD80에 대한 hPD-L1 결합의 중화
- [2000] 선도 항체는 PD-L1/PD-1 상호작용 및 PD-L1/CD80 상호작용의 중화뿐만 아니라 hPD-L1을 내인성으로 발현하는 ES2 세포에 결합하는 능력을 테스트한다. 내인성으로 hPD-L1을 발현하는 ES2 세포 (ATCC)를 FACS 완충액 (PBS 1% BSA 0.1% 소듐 아자이드)에서 희석하고, 세 개의 96-웰, V-바닥 플레이트 (Greiner)에 웰 당 0.5 내지  $1 \times 10^5$  개 세포의 밀도로 배분한다. 세포를 150  $\mu$ L PBS로 세척하고 300 g에서 3분 동안 원심분리한다. 상청액을 흡인하고 150  $\mu$ L PBS를 첨가한다. 이 세척 단계가 반복된다.
- [2001] 플레이트 1 (PD-L1 결합)에, FACS 완충액에 희석된 선도 항체, 기준 항체 또는 대조군 항체 25  $\mu$ L이 세척된 세포에 첨가된다. FACS 완충액 25  $\mu$ L를 첨가하고 세포를 4° C에서 60분 동안 배양한다. 150  $\mu$ L FACS 완충액을 첨가하고 상기 기술한 바와 같이 세포를 세척한다. 항-PD-L1 항체 결합을 검출하기 위해, 항-인간 PE (Jackson ImmunoResearch)를 FACS 완충액에서 1/500으로 희석하고 이 혼합물 50  $\mu$ L를 세포에 첨가한다. 세포를 4° C에서 60분 동안 배양한다. 세포를 150  $\mu$ L FACS 완충액으로 두 번 세척하고, 각 세척 단계 후 3분 동안 300 g에서 원심분리하고 상청액을 흡인한다. 50  $\mu$ L 4% 파라포름알데히드를 첨가하고 4° C에서 밤샘 배양하여 세포를 고정시킨다. 세포를 상기와 같이 한 번 세척하고 분석을 위해 FACS 완충액에 재현탁시킨다. PE 신호 강도 (기하 평균)는 벡트만 쿨터 Cytoflex 장비를 사용하여 유세포 계측법으로 측정한다. 데이터는 추가의 계산 없이 기하 평균값으로서 좌표화된다.
- [2002] 플레이트 2 (PD-1 중화)에, FACS 완충액에 희석된 선도 항체, 기준 항체 또는 대조군 항체 25  $\mu$ L이 세척된 세포에 첨가된다. 바이오틴화된 인간 PD-1 (연구실내, Fc-태그화, 서열번호 6) 25  $\mu$ L를 첨가하고 세포를 4° C에서 60분 동안 배양한다. 바이오틴화는 라이팅 링크 컨쥬게이션 키트 (Innova Biosciences)를 사용하여 연구실내에서 제조사의 지침에 따라 수행된다. 150  $\mu$ L FACS 완충액을 첨가하고 상기 기술한 바와 같이 세포를 세척한다. 바이오틴화된 PD-1을 검출하기 위해, 스트렙트아비딘-Alexa Fluor 647 (AF647, Jackson ImmunoResearch)을 FACS 완충액에서 1/500으로 희석하고 이 혼합물 50  $\mu$ L를 세포에 첨가한다. 세포를 4° C에서 60분 동안 배양한다. 세포를 150  $\mu$ L FACS 완충액으로 두 번 세척하고, 각 세척 단계 후 3분 동안 300 g에서 원심분리하고 상청액을 흡인한다. 상기와 같이 분석을 위해 세포를 고정하고, 세척하고, 재현탁시킨다. APC 신호 강도 (기하 평균)는 유세포 계측법으로 측정된다. 데이터는 추가의 계산 없이 기하 평균값으로서 좌표화된다.
- [2003] 플레이트 3 (CD80 중화)에, FACS 완충액에 희석된 선도 항체, 기준 항체 또는 대조군 항체 25  $\mu$ L이 세척된 세포에 첨가된다. 바이오틴화된 인간 CD80 (Fc 태그화, R & D 시스템, 140-B1) 25  $\mu$ L를 첨가하고 세포를 4° C에서 60분 동안 배양한다. 다른 모든 단계는 플레이트 2에 따라 수행된다.
- [2004] 대안적으로, 결합 및 중화를 동시에 검출하기 위해, hPD-L1을 발현하는 ES2 세포를 FACS 완충액에서 희석하고, 두 개의 96-웰, V-바닥 플레이트 (Greiner)에 웰 당 0.5 내지  $1 \times 10^5$  개 세포의 밀도로 배분한다. 세포를 150  $\mu$ L PBS로 세척하고 300 g에서 3분 동안 원심분리한다. 상청액을 흡인하고 150  $\mu$ L PBS를 첨가한다. 이 세척 단계가 반복된다.
- [2005] FACS 완충액에 희석된 선도 항체, 기준 항체 또는 대조군 항체 25  $\mu$ L이 세척된 세포에 첨가된다. 25  $\mu$ L의 바이오틴화된 인간 PD-1 (R & D 시스템, 8986-PD-100, his-태그화) 또는 CD80 (R & D 시스템, 9050-B1-100, his-태그화)을 첨가하고 세포는 4° C에서 60분 동안 배양한다. 150  $\mu$ L FACS 완충액을 첨가하고 상기 기술한 바와 같이 세포를 세척한다. 바이오틴화된 PD-1 또는 CD80 및 항-PD-L1 항체 결합을 검출하기 위해, 스트렙트아비딘-AF647 및 항-인간 PE를 각각 FACS 완충액에서 1 : 500로 희석하고 이 혼합물 50  $\mu$ L를 세포에 첨가한다. 세포를 4° C에서 60분 동안 배양한다. 세포를 150  $\mu$ L FACS 완충액으로 두 번 세척하고, 각 세척 단계 후 3분 동안 300 g에서 원심분리하고 상청액을 흡인한다. 상기와 같이 분석을 위해 세포를 고정하고, 세척하고, 재현탁시킨다. PE 및 APC 신호 강도 (기하 평균)는 유세포 계측법으로 측정된다. 데이터는 추가의 계산 없이 기하 평균값으로서 좌표화된다. 대안적으로, APC (R & D Systems)에 컨쥬게이션된 항-his 태그 항체를 사용하여 PD-1 또는 CD80

을 검출하거나 PD-1 및 CD80을 AF647로 직접 표지할 수 있다.

[2006] 실시예 21 - 리포터 세포 생체검정법에서 선도 항-PD-L1 항체의 테스트

[2007] 세포에서 PD-L1/PD-1 상호작용을 중화시키는 항-PDL1 항체의 능력은 생체발광 세포 기반의 검정법 (Promega®)을 사용하여 결정될 것이다. PD-L1 및 TCR 활성화를 촉진하도록 고안된 세포 표면 단백질로 형질감염된 PD-L1 aAPC/CHO-K1 세포를 PD-1 발현 JurkaT-세포와 함께 공동-배양한다. 이들 세포는 또한 NFAT 유도된 루시페라제 반응 요소를 제시한다. PD-1-PD-L1 상호작용을 차단할 수 있는 항체의 존재 시 두 세포 유형의 공동-배양은 TCR 신호전달과 NFAT-매개성 루시페라제 활성을 활성화한다.

[2008] 분석은 제조사의 권장사항에 따라 실행된다. 간략하게, PD-L1 aAPC/CHO-K1 세포를 10% hiFBS가 보충된 Ham F12 배지에서 밤샘 배양한다. 다음날 배지를 제거하고, 효과기 PD-1 JurkaT-세포와 항-PD-L1 항체를 검정 플레이트에 1% hiF가 보충된 RPMI 1640로 37° C에서 6시간 동안 첨가한다. 엔비전 플레이트 판독기에서 발광 설정을 사용하여 Bio-Glo™과 10분 동안 배양한 후 플레이트를 판독한다. 항체-유도된 루시페라제 활성은 공식 8에 의해 정의된 바와 같이 반응의 배경 수준을 보여주는 웰의 검정 신호와 비교하여 배수 유도로서 표현된다. EC<sub>50</sub> 값은 네 개-매개변수 로지스틱 피팅 (공식 4)을 사용하여 계산된다.

[2009] 공식 8

[2010] 배수 유도 = 시료 웰/기저 루시페라제 반응

[2011] 기저 루시페라제 반응 = PD-L1 CHO-K1 세포 및 PD-1 JurkaT-세포를 포함하는 웰로부터의 값

[2012] 실시예 22 - hPD-L1 발현 마우스에서 선도 항체의 약물동력학 연구

[2013] 항체 당 8마리의 마우스인 인간 PD-L1을 발현하는 마우스에서 인간 IgG1 효과기 작동 형식의 (예로, 야생형 IgG1, 서열번호 341의 불변 영역을 갖는) 항체 10 mg/kg을 복강내 투여한다. 혈액 시료는 전처리 및 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 192, 336, 508 및 672시간째 채취한다. 혈청을 준비하고 분석할 때까지 시료를 동결한다. 다음의 예외를 제외하고는 실시예 18에서 항체 검출에 대해 기술된 방법에 따라 시료를 분석할 것이다. C57BL/6 마우스로부터의 혈청을 표준 곡선 및 블랭크를 제조하기 위한 운반체로서 사용할 것이다. 최소 필요한 희석은 투여된 용량이 더 크기 때문에 실시예 18과 다를 것이고, 이것은 경험적으로 결정될 것이다.

[2014] 실시예 23 - 인간이 아닌 영장류의 선도 항체의 약물동력학적 연구

[2015] 항체 당 세 마리의 마우스인 수컷 시노몰거스 원숭이에서 인간 IgG1 효과기 작동 형식의 (예로, 야생형 IgG1, 서열번호 341의 불변 영역을 갖는) 항체 10 mg/kg을 정맥내 투여한다. 혈액 시료는 전처리 및 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 192, 336, 508 및 672시간째 채취한다. 혈청을 준비하고 분석할 때까지 시료를 동결한다. 실시예 18에서 항체 검출에 대해 기술된 방법에 따라 시료를 분석할 것이다. 최소 필요한 희석은 투여된 용량이 더 크기 때문에 실시예 18과 다를 것이고, 이것은 경험적으로 결정될 것이다.

[2016] 실시예 24 - 마우스 B 세포에서의 선도 항체 활성화: T-세포 하이브리도마 검정.

[2017] IL-2의 유도를 평가하기 위한 마우스 B 세포 : T-세포 하이브리도마 공동-배양 검정법에서 항체를 테스트 하였다. 1% 우태아 혈청 (Gibco)이 보충된 DMEM (Gibco)에서 제조된 인간 PD-L1 (서열번호 1) 형질감염된 LK35.2 마우스 B-림프구 하이브리도마 세포 (ATCC) 50  $\mu$ L를 10  $\mu$ M 오브알부민<sub>323-329</sub> 펩타이드 (Thermo Scientific)로 처리하였고, 2 X 10<sup>4</sup>개 세포/웰의 밀도로 96-웰 조직 배양 처리된 플레이트 (Costar)에 분주하였다. 이어서, 오브알부민 펩타이드 로딩된 세포를 1% 우태아 혈청이 보충된 DMEM에서 9개 농도 지점에 대해 30 nM으로부터 1 : 3 일련 적정으로 mAb<sup>2</sup>™ 형식의 항-PD-L1 항체 또는 항-ICOS/PD-L1 이중특이적 항체 50  $\mu$ L과 혼합하였다.

[2018] 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1 시간 배양에 이어서, 마우스 T-헬퍼 하이브리도마 세포주 DO-11-10 (National Jewish Health) 100  $\mu$ L를 1% 우태아 혈청 (Gibco)가 보충된 DMEM (김코)에서 밤샘 동안 배양하고 2 X 10<sup>4</sup>개 세포/웰로 검정 플레이트에 첨가하였다. LK35.2/DO-11-10 공동-배양을 37°C 5% CO<sub>2</sub>에서 밤샘 동안 배양한 후 상청액을 마우스 IL-2를 평가하기 위해 수집하였다. 세포 자극 각테일 (eBioscience)의 1 또는 0.1 X 작동 스톱으로 처리한 세포를 마우스 IL-2 생산에 대한 양성 대조군으로 사용하였다.

[2019] 마우스 IL-2 정량화는 정량 검출 시약으로서 스트렙트아비딘-유로피움 (DELFLIA<sup>®</sup>)를 포함하도록 변형되고, 제조사의 프로토콜에 따라 마우스 IL-2 듀오세트 ELISA 키트 (R & D 시스템)를 사용하여 수행하였다. 간략하게, 검정 플레이트를 1 µg/mL의 PBS에서 제조된 제공된 포획 항체로 4°C에서 밤샘 동안 코팅하였다. 플레이트를 PBS-트윈 (0.1% v/v)으로 세 번 세척한 후 실온에서 1시간 동안 PBS에서 1% w/v 소혈청 알부민 (BSA, 시그마) 200 µL를 첨가하였다. 50 µL 세포 상청액을 이전에 기술한 바와 같이 수행된 세척 단계에 따라 검정 플레이트에 첨가하였다. 1시간 배양한 후, PBS에서 0.1% w/v BSA로 제조된 200 µg/mL의 제공된 검출 항체 50 µL를 첨가하고 플레이트를 추가로 배양하였다. 플레이트를 상기 기술한 바와 같이 세척하고, DELFLIA<sup>®</sup> 검정 완충액 (Perkin Elmer)의 스톱 용액에서 1 : 500으로 희석시킨 DELFLIA<sup>®</sup> Eu-N1 스트렙트아비딘 50 µL를 모든 웰에 1시간 동안 첨가하였다. 50 µL DELFLIA<sup>®</sup> 증진 용액 (Perkin Elmer)을 추가하기 전에 DELFLIA 세척 완충액 (0.5 M 트리스 HCL (Gibco), 1% 트윈 v/v (Sigma))을 사용하여 추가적인 세척 단계를 수행하였다. 플레이트를 실온에서 5분 동안 배양하고 광으로부터 보호한 후 엔비전 플레이트 판독기 (Perkin Elmer) 상에서 DELFLIA<sup>®</sup> 시간 분해 형광에 대한 적절한 설정을 사용하여 615 nm에서 판독하였다. 마우스 IL-2의 농도는 테스트 시료와 함께 실행되는 표준 곡선으로부터 보간되었다. 공식 9를 사용하여 최종 좌표화된 값을 계산하였으며, 배경 신호는 50 µL의 배지 단독으로 처리된 공동-배양 세포의 검정 신호를 사용하여 계산하였다. 결과는 도 23에 나타낸다. 모든 항체는 이 공동-배양 시스템에서 IL-2 생산을 강력하게 증진시킨다.

[2020] 공식 9 = 마우스 IL-2 (pg/mL) - 배경

[2021] 표 15: 마우스 T 세포 하이브리도마 검정법에서 PD-L1 항체에 의한 IL-2 유도의 EC<sub>50</sub> 값

| 항체 명칭  | EC <sub>50</sub> (nM) |      |      |
|--------|-----------------------|------|------|
|        | n=1                   | n=2  | n=3  |
| 1D05   | 0.33                  | 0.21 | 0.21 |
| 84G09  | 0.24                  | 0.14 | 0.17 |
| 413G05 | 0.29                  | 0.11 | 0.29 |
| 414B06 | 0.59                  | 0.30 | 0.18 |
| 416E01 | 0.19                  | 0.15 | 0.14 |
| 벤치마크 2 | 0.26                  | 0.13 | 0.13 |

[2022]

[2023] 표 16: 마우스 T-세포 하이브리도마 검정법에서 ICOS/PD-L1 이중특이적 mAb<sup>2</sup>™ 항체에 의한 IL-2 유도의 EC<sub>50</sub> 값

| 이중특이적 항체 명칭           | EC <sub>50</sub> (nM) |       |       |
|-----------------------|-----------------------|-------|-------|
|                       | n=1                   | n=2   | n=3   |
| ICOS/PD-L1 이중특이체 1    | 0.386                 | n/a   | 0.888 |
| 하이브리드 대조군/PD-L1 이중특이체 | 0.247                 | 0.311 | 0.162 |
| ICOS/PD-L1 이중특이체 2    | 0.338                 | 0.217 | 0.229 |
| PD-L1 벤치마크            | 0.122                 | 0.128 | 0.123 |

[2024]

[2025] 실시예25 - 활성화된 DC- T-세포 혼합 림프구 반응에서 선도 항체의 테스트단핵구 분리 키트 및 MACS™ 자성 분리 시스템 (Miltenyi Biotec)을 이용한 음성 선별 방법으로 단핵구를 저온 보존된 PBMC로부터 분리하였다. 단핵구를 10% hiFBS 및 100 ng/mL GM-CSF 및 IL-4 (둘 다 Peprotech)를 포함하는 RPMI 1640 배지에 재현탁시켰다. DC를 활성화하기 위해 대장균 055:B5 (Sigma)로부터의 100 ng/mL 지질다당류를 첨가하기 전에 TC 처리되지 않은 6-웰 플레이트 (Greiner)에서 5일 동안 세포를 배양하여 DC의 분화를 유도하였다. 세포를 24시간의 활성화 후 수확하고 PBS로 한 번 세척하여 LPS를 제거하고 RPMI 10% hiFBS에 10<sup>6</sup> 개/mL로 재현탁하였다. 동종 CD3+ T-세포는 상기와 같은 범용 T-세포 분리 키트 및 MACS 시스템을 사용하여 동결 보존된 PBMC로부터 분리되어 및 10% RPMI hiFBS에서 2 X 10<sup>6</sup> 개/mL로 재현탁하였다. 선택된 항체의 10 nM로부터 (1 : 3) 일련 희석액을 RPMI 10% hiFBS에서 제조하고 50 µL를 96-웰 평면 바닥 TC 플레이트에 세 번로 첨가하였다. DC (100 µL) 및

T-세포 (50  $\mu$ L)를 플레이트에 첨가하고 5일 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. 상청액은 IL-2 측정을 위해 3일 후, IFN $\gamma$ 의 측정을 위해 5일 후에 제거하였다. 상청액은 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였다. 사이토카인 생산이 DELFIA® EU-N1 스트렙타비딘 검출을 사용하여 R&D 시스템 인간 IFN $\gamma$  및 IL-2듀오세트®로 측정되었다. 결과는 도 24와 나타낸다.

[2026] 실시예 26 - 시노물거스 원숭이에서 면역사이토카인의 다중-용량 연구

[2027] 두 개의 면역사이토카인 1D05 D9-7 ICK 및 1D05 D1-8 ICK (실시예 14에 기술된 바와 같음)의 약리학 및 독성은 시노물거스 원숭이의 다중-용량 연구에서 평가될 것이다. 수컷 어린 원숭이는 두 개의 상이한 처방에 따라 1 mg/kg/용량으로 투약된다: 처방 1 - 0일 및 14일째에 투약된 동물; 처방 2 - 0, 2, 14 및 16일째에 투약된 동물. 처리군 당 두 마리의 동물을 투약하고 28일 동안 모니터링할 것이다. 처리군은 표 17에 나타낸다.

[2028] 표 17: 다중-용량 연구를 위한 처리군

| 처리군 | 구조물           | 처방 | 처리군 당 동물 |
|-----|---------------|----|----------|
| 1   | 1D05 D9-7 ICK | 1  | 2        |
| 2   | 1D05 D9-7 ICK | 2  | 2        |
| 3   | 1D05 D1-8 ICK | 1  | 2        |
| 4   | 1D05 D1-8 ICK | 2  | 2        |

[2029]

[2030] 심박수, 체온, 호흡 속도 및 혈압은 투약 후 1시간 및 4시간째에 측정된다. 체중은 매일 모니터링될 것이다. 사이토카인은 2, 5, 7, 10, 14, 16, 19, 21, 24 및 28일째 및 전처리 시 분석될 것이다. 혈액학 측정은 2, 5, 7, 10, 14, 16, 19, 21, 24 및 28일째 및 전처리 시 수행될 것이다. 용해성 CD25의 검출은 3, 7, 10, 17, 21 및 24일째 및 전처리 시 수행될 것이다. 면역 표현형 검사는 실시예 19에 기술된 패널에 따라 7, 10, 14, 24 및 28일에 및 전처리 시를수행될 것이다. 약물동력학 (PK) 분석을 위한 시료는 전처리 시, 주입 종료 시점, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 72 및 96시간에 다음과 같은 시점에서 각 주입에서 채취될 것이다.

[2031] 실시예 27 - 동종유전자 종양 모델에서의 면역사이토카인 효능 연구

[2032] 효과 연구는 CT-26 마우스 종양 모델을 사용하여 대용물 면역사이토카인 활성을 변형되지 않은 항체와 비교하고 효과기 기능의 역할을 평가하도록 수행할 것이다. 이식 당일, BALB/c 마우스를 1 X 10<sup>5</sup>개 CT-26 세포/동물로 마우스의 후면 오른쪽 옆구리에 피하로 주사한다. 처리군은 종양 세포 이식 6시간 후 항체 또는 적절한 대조군 (모두 10 mg/kg으로 복강내 투여)의 첫 용량을 투여받고, 총 두 주 동안 매주 3회 투약될 것이다. 연구 종료 시까지 이차원으로 측정하는 디지털 캘리퍼스를 사용하여 일주일에 세 번 종양 발달을 모니터링할 것이다. 종양 부피 (mm<sup>3</sup>)는 표준 공식 (L x W<sup>2</sup>)/2을 사용하여 추정될 것이다 (L은 종양의 더 큰 직경이고 W는 더 작은 직경임). 마우스는 종양이 평균 직경 12 mm가 될 때까지 또는 연구 프로토콜에 요약된 무통 종결점 중 하나에 도달할 때까지 연구를 계속한다. 무통 종결점 생존을 통계는 카프란-마이어 방법을 사용하여 프리즘으로 계산될 것이다.

[2033] 표 18: 효능 연구를 위한 처리군

| 실험군 | 동물 수 | 치료                                                          |
|-----|------|-------------------------------------------------------------|
| 1   | 10   | 10 mg/kg 하이브리드 대조군 huIgG1 <sub>L</sub> AGA (불변 영역 서열번호 205) |
| 2   | 10   | 10 mg/kg 하이브리드 대조군 huIgG1 <sub>L</sub> AGA IL-2             |
| 3   | 10   | 10 mg/kg 항-PD-L1 huIgG1 <sub>L</sub> AGA                    |
| 4   | 10   | 10 mg/kg 항-PD-L1 huIgG1 <sub>L</sub> AGA IL-2               |
| 5   | 10   | 10 mg/kg 항-PD-L1 huIgG1 (불변 영역 서열번호 340)                    |
| 6   | 10   | 10 mg/kg 항-PD-L1 huIgG1 IL-2                                |

[2034]

[2035] 28 - T- 세포: 흑색종 세포주 이종이식 모델에서 면역사이토카인 효능 연구

[2036] 효능 연구는 스튜어트 등에 개략된 방법을 사용하는 NOD/SCID 마우스의 A375 세포주 이종이식 모델을 사용하여 수행할 것이다 (R. Stewart *et al.* 간략하게 HLA-A2 양성 공여자는 PE 표지된 항-인간 HLA-A2 항체 (Biolegend)를 사용하여 전혈을 염색하고 적혈구 세포 용해 및 유세포 계측법에 의해 분석하여 선택한다. 이어



서 일차 인간의  $CD4^{+}$  또는  $CD8^{+}$  T-세포는 EasySep 인간  $CD4^{+}$  및  $CD8^{+}$  T-세포 농축 키트 (Stemcell Technologies, Cat 19052/3)를 사용하여 분리할 것이다. 이어서  $CD4^{+}$  및  $CD8^{+}$  T-세포는 IL-2 및 IL-7의 존재 시 미토마이신 C 처리된 A375 세포의 단일층에서 20일 동안 분리하여 배양한다. T-세포는 10일째에 A375의 신선한 피더층에 도말된다. 20일째에, 세포는 동결 보존되고 필요할 때까지 액체 질소에 저장된다. 이식하기 전날 T-세포를 해동시키고 배지 + 사이토카인에서 밤샘 동안 배양한다. 이식 당일에  $CD4^{+}$  및  $CD8^{+}$  세포를 계수하여 1 : 1 비율로 함께 혼합한다. T-세포를 1 : 6 비율로 신선한 A375 종양 세포와 혼합하고 마우스의 후면 오른쪽 옆구리에 피하로 주사한다. 처리군은 T-세포 및 종양 세포 이식 1시간 후 항체, 면역사이토카인 또는 적절한 대조군 (모두 10 mg/kg으로 복강내 투여)의 첫 용량을 투여받을 것이다. 연구 종료 시까지 이차원으로 측정하는 디지털 캘리퍼스를 사용하여 일주일에 세 번 종양 발달을 모니터링할 것이다. 종양 부피 ( $mm^3$ )는 표준 공식  $(L \times W^2)/2$  을 사용하여 추정될 것이다 (L은 종양의 더 큰 직경이고 W는 더 작은 직경임). 마우스는 종양이 평균 직경 12 mm가 될 때까지 또는 연구 프로토콜에 요약된 무통 종결점 중 하나에 도달할 때까지 연구를 계속한다. 무통 종결점 생존율 통계는 카프란-마이어 방법을 사용하여 프리즘으로 계산될 것이다. 이 접근법은 개선된 생존과 연관되는 치료를 결정하는 데 사용될 것이다. 후속 연구들은 면역글로불린 구조물을 상이한 IL-2 활성으로 비교할 것이다.

[2037]

표 19: 효능 연구를 위한 처리군

| 실험군 | 동물 수 | 치료                                                                                     |
|-----|------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | 10   | $2 \times 10^6$ 개 A375 세포                                                              |
| 2   | 10   | $CD4^{+}/CD8^{+}$ T-세포: A375 세포                                                        |
| 3   | 10   | 10 mg/kg 하이브리드 대조군<br>$CD4^{+}/CD8^{+}$ T-세포: A375 세포                                  |
| 4   | 10   | 10 mg/kg 하이브리드 대조군 IL-2<br>$CD4^{+}/CD8^{+}$ T-세포: A375 세포                             |
| 5   | 10   | 200,000 IU 재조합 인간 IL-2<br>$CD4^{+}/CD8^{+}$ T-세포: A375 세포 ( $2 \times 10^6$ 개 A375 세포) |
| 6   | 10   | 10 mg/kg 1D05<br>$CD4^{+}/CD8^{+}$ T-세포: A375 세포 ( $2 \times 10^6$ 개 A375 세포)          |
| 7   | 10   | 10 mg/kg 1D05 LC IL-2<br>$CD4^{+}/CD8^{+}$ T-세포: A375 세포 ( $2 \times 10^6$ 개 A375 세포)  |

[2038]

실시에 29 - 효과기 기능의 리포터 검정에서 선도 항체의 활성

[2039]

선택된 항체의 항체-의존성 세포 매개된 세포독성 (ADCC) 활성을 ADCC 리포터 생체검정법 사용하여 평가하였다. 인간 PD-L1을 내인성으로 발현하는 ES2 세포 (ATCC CRL-1978)를 ADCC-작동 항체의 존재 시 농도-의존적 방식으로 루시페라제를 생산하는 효과기 세포 (인간  $Fc\gamma RIIIa$  수용체를 안정적으로 발현하는 조작된 Jurkat-세포 - V158, Promega)와 함께 공동-배양하였다. 용해성 루시페라제 활성은 루시페라제가 발광성 기질을 발광성 생성물로 변형시키면서 생성된 발광을 측정함으로써 평가된다.

[2040]

검정 바로 직전에, 표적 세포 (ES2)를 원심분리하고 RPMI 1640 + 10% 초저 IgG FBS (Thermo Fisher Scientific)에 재현탁하고 384-웰 흰색 바닥 플레이트에 30,000개 세포/웰 (10  $\mu$ L/웰)로 도말하였다. Jurkat NFAT 루시페라제 리포터 (효과기) 세포를 RPMI 1640 + 10% 초저 IgG FBS에 재현 탁하고 웰 당 10,000개 세포 (10  $\mu$ L/웰)로 표적 세포에 첨가하였다. RPMI 1640 + 10% 초저 IgG FBS에서 2.2 nM로부터 항체를 3배 일련 희석을 11회 하여 표적 세포 (10  $\mu$ L/웰)에 첨가하였다. 플레이트는 37° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤샘 동안 배양한 후 발광 원성 BioGlo 기질을 웰에 직접 첨가하고 (30  $\mu$ L/웰), 발광을 엔비전 (Perkin Elmer) 플레이트 판독기 상에서 정량하였다.

[2041]

미가공 데이터 (엔비전 판독됨)의 상대적 광도 유닛 (RLU) 값은 다음 공식을 사용하여 유도 배수로 정상화되었다.

[2042]



[2043] 공식 10:

$$\text{유도 배수} = \frac{\text{RLU (유도성)} - \text{RLU (배경)}}{\text{RLU (배경)}}$$

[2044]

[2045] 데이터는 그래프패드 프리즘에서 4개-매개변수 로지스틱 피팅을 사용하여 좌표화되고 대표적인 실험은 도 34에 나타낸다. 결과는 표 20에 요약된다. 테스트된 모든 항체는 발광성을 유도하여, 모두가 ADCC에 의한 표적 세포의 살상을 유도하는 능력을 갖는 것을 시사한다. EC<sub>50</sub> 값은 일반적으로 유사하지만 416E01은 최고 최대의 발광 수준을 유도한다.

[2046] 표 20: 리포터 세포 검정으로부터의 데이터 요약

| 항체 명칭  | EC <sub>50</sub> (pM) |       |       | 최대 유도 배수 |       |       |
|--------|-----------------------|-------|-------|----------|-------|-------|
|        | n=1                   | n=2   | n=3   | n=1      | n=2   | n=3   |
| 1D05   | 24.14                 | 21.53 | 34.71 | 13.70    | 16.69 | 25.04 |
| 84G09  | 24.95                 | 15.30 | 25.90 | 16.33    | 22.21 | 33.82 |
| 413G05 | 21.92                 | 20.87 | 27.52 | 13.22    | 16.41 | 23.45 |
| 414B06 | 19.08                 | 15.02 | 24.24 | 10.94    | 20.15 | 31.51 |
| 416E01 | 79.98                 | 10.58 | 22.86 | 32.11    | 33.76 | 60.16 |
| 벤치마크 2 | 24.81                 | 10.56 | 24.93 | 19.55    | 31.88 | 43.23 |

[2047]

[2048] 실시예 30 - 세포-발현된 시노물거스 PD-L1에 대한 선도 항체의 결합

[2049] 시노물거스 PD-L1로 형질감염된 CHO-S 세포를 FACS 완충액 (PBS + 1% w/v BSA + 0.1% w/v 소듐 아자이드)에 의석시키고 96-웰 V-바닥 플레이트 (Greiner)에 웰 당  $1 \times 10^5$  개 세포의 농도로 배분하였다. 항체 적정을 FACS 완충액에서 1/3 일련 희석으로서 133 nM 작동 농도로부터 준비하였다. 플레이트를 300 x g 에서 3분 동안 원심분리하여 흡인된 상층액에 넣었다. 웰 당 50 µL의 항체 적정을 세포에 첨가하고 4°C에서 1시간 동안 배양하였다. 세포를 150 µL PBS로 세척하고 300 g에서 3분 동안 원심분리하였다. 상층액을 흡인하고 웰 당 150 µL PBS를 첨가하였다. 이 세척 단계가 반복되었다. 결합된 항체의 존재는 FACS 완충액에서 1/500으로 희석된 항-인간 IgG AlexaFluor 647 (Jackson ImmunoResearch)을 웰 당 50 µL로 첨가하여 검출하였다. 세포를 암소에서 4°C로 1시간 동안 배양하였다. 이전에 기술된 바와 같이 세포를 세척하였다. 세포를 고정하기 위해 웰 당 50 µL의 4% V/V 파라포름알데히드를 첨가하고 세포를 4°C에서 20분 동안 배양하고 세포를 300 x g 에서 원심분리하여 펠렛화하고 플레이트를 75 µL PBS 완충액에 재현탁하였다. 기하 평균은 벡크만 쿨터 CytoFLEX 장비를 사용하여 유세포 계측법으로 측정한다. Alexa Fluor 647은 637 nm 레이저를 사용하여 여기되었고 적색 채널에서 660/20 대역 통과 필터로 검출되었다. 데이터는 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 분석되었으며 도 35에 나타낸다. 모든 항체는 세포에서 발현되는 시노물거스 PD-L1에 결합한다.

[2050] 실시예 31 - CHO-발현된 hPD-L1에 대한 결합 및 PD-1 및 CD80에 대한 hPD-L1 결합의 중화

[2051] 형질감염되지 않은 CHO 세포 (WT라고도 지칭됨) 또는 인간 PD-L1을 발현하는 hPD-L1로 형질감염된 세포를 FACS 완충액 (PBS, 1% BSA, 0.1% 소듐 아자이드)으로 희석하고 세 개의 96-웰 V-바닥 플레이트 (Greiner)에 웰 당  $1 \times 10^5$  개 세포의 밀도로 배분하였다. 세포를 150 µL PBS로 세척하고 300 g에서 3분 동안 원심분리한다. 상층액을 흡인하고 150 µL PBS를 첨가한다. 이 세척 단계가 반복된다.

[2052] 플레이트 1 (PD-L1 결합)에, 선도 항체, 기준 항체 또는 대조군 항체 적정을 FACS 완충액에서 150 nM 작동 농도로부터 1/3 일련 희석으로서 제조하였다. FACS 완충액에서 희석된 항체 50 µL를 세척된 세포에 첨가하고 4°C에서 60분 동안 배양한다. 150 µL FACS 완충액을 첨가하고 상기 기술한 바와 같이 세포를 세척한다. 항-PD-L1 항체 결합을 검출하기 위해, 항-인간 PE (Jackson ImmunoResearch)를 FACS 완충액에서 1/500으로 희석하고 이 혼합물 50 µL를 세포에 첨가한다. 세포를 4°C에서 60분 동안 배양한다. 세포를 150 µL FACS 완충액으로 두 번 세척하고, 각 세척 단계 후 3분 동안 300 g에서 원심분리하고 상층액을 흡인한다. 100 µL 4% 파라포름알데히드를 첨가하고 4°C에서 30분 동안 배양하여 세포를 고정시킨다. 세포를 상기와 같이 한 번 세척하고 분석을 위해 100 µL FACS 완충액에 재현탁시킨다. PE 신호 강도 (기하 평균)는 벡크만 쿨터 Cytoflex 장비를 사용하여 유세포 계측법으로 측정한다. 데이터는 추가의 계산 없이 기하 평균값으로서 좌표화된다.

[2053] 플레이트 2 (PD-1 중화)에, 1  $\mu$ M 최종 검정 농도 (FAC), 1/2 일련 희석의 FACS 완충액으로부터의 적정으로 바이오티화된 인간 PD-1-Fc (연구실내 발현됨, 서열번호 6)가 준비되었다. 선도 항체, 기준 항체 또는 대조군 항체 적정을 FACS 완충액에서 1/3 일련 희석으로서 300 nM 작동 농도, 150 nM FAC로부터 준비하였다. 바이오티화 PD-1을 FACS 완충액에서 60 nM 작동 농도, 30 nM FAC로 희석하였다. 25  $\mu$ L PD-1과 25  $\mu$ L의 항체 용액 (또는 50  $\mu$ L의 PD1 적정)을 세포에 첨가하고 4°C에서 1시간 동안 배양하였다. 바이오티화는 라이팅 링크 컨쥬게이션 키트 (Innova Biosciences)를 사용하여 연구실 내에서 제조사의 지침에 따라 수행된다. 150  $\mu$ L FACS 완충액을 첨가하고 상기 기술한 바와 같이 세포를 세척한다. 바이오티화된 PD-1을 검출하기 위해, 스트렙트아비딘-Alexa Fluor 647 (AF647, Jackson ImmunoResearch)을 FACS 완충액에서 1/500으로 희석하고 이 혼합물 50  $\mu$ L를 세포에 첨가한다. 세포를 4°C에서 60분 동안 배양한다. 세포를 150  $\mu$ L FACS 완충액으로 두 번 세척하고, 각 세척 단계 후 3분 동안 300 g에서 원심분리하고 상청액을 흡인한다. 상기와 같이 분석을 위해 세포를 고정하고, 세척하고, 재현탁시킨다. APC 신호 강도 (기하 평균)는 백크만 쿨터 CytoFLEX 장비를 사용하여 유세포 측정법으로 측정한다. 데이터는 수용체 결합의 백분율로 좌표화된다.

[2054] 플레이트 3 (CD80 중화)에, 1  $\mu$ M 최종 분석 농도 (FAC), 1/2 일련 희석의 FACS 완충액으로부터의 적정으로 바이오티화된 인간 CD80 (Fc 태그화, R & D 시스템, 140-B1)이 준비되었다. 선도 항체, 기준 항체 또는 대조군 항체 적정을 FACS 완충액에서 1/3 일련 희석으로서 300 nM 작동 농도, 150 nM FAC로부터 준비하였다. 바이오티화 CD80을 FACS 완충액에서 60 nM 작동 농도, 30 nM FAC로 희석하였다. 25  $\mu$ L CD80과 25  $\mu$ L의 항체 용액 (또는 50  $\mu$ L의 CD80 적정)을 세포에 첨가하고 4°C에서 1시간 동안 배양하였다. 다른 모든 단계는 플레이트 2에 따라 수행된다.

[2055] 공식 11: 수용체 결합의 백분율 (유세포 측정법)

[2056] 기하 평균 형광을 기초로 함

$$\text{특이적 결합 \%} = \frac{\text{시료 값} - \text{비-특이적 결합}}{\text{총 결합} - \text{비-특이적 결합}} \times 100$$

[2057]

[2058] 총 결합 = 바이오티화 PD-1 또는 CD80 단독 (150 nM FAC에서의 하이브리드 대조군)

[2059] 비-특이적 결합 = PDL1 결합 없음, (150nM FAC에서 벤치마크 2)

[2060] 결과는 도 36 및 표 21에 나타난다. 모든 선도 항체는 PD-L1의 PD-1 및 CD80 둘 다와의 상호작용을 중화시킨다.

[2061] 표 21: PD-L1과 PD-1 및 CD80 상호작용의 중화의 요약

| 항체 명칭  | PD-1 IC <sub>50</sub> (nM) |      | CD80 IC <sub>50</sub> (nM) |      |
|--------|----------------------------|------|----------------------------|------|
|        | n=1                        | n=2  | n=1                        | n=2  |
| 1D05   | 1.27                       | 1.46 | 1.15                       | 1.46 |
| 84G09  | 0.89                       | 1.41 | 1.11                       | 1.41 |
| 413G05 | 1.07                       | 1.17 | 1.09                       | 1.17 |
| 414B06 | 0.95                       | 1.22 | 1.26                       | 1.22 |
| 416E01 | 0.81                       | 0.89 | 1.04                       | 0.89 |
| 벤치마크 2 | 1.36                       | 1.46 | 1.27                       | 1.46 |

[2062]

[2063] 실시예 32 - 일차 NK 세포 ADCC 검정법에서 선도 항체의 효과기 기능

[2064] ADCC (항체-의존성 세포-매개된 세포독성)를 통해 PD-L1 발현하는 표적 세포를 살상하는 항체의 활성을 인간 일차 NK 세포를 효과기로서 ES2를 PD-L1<sup>+</sup> 표적 세포로서 사용하여 DELFIA 세포독성 검정법 (Perkin Elmer)으로 측정한다.

[2065] 이 방법은 신속하게 세포막을 투과하는 형광 증진 리간드 (BATDA)의 아세톡시메틸 에스테르로 표적 세포를 로딩하는 것에 기초한다. 세포 내에서 에스테르 결합은 가수분해되어 더 이상 막을 통과하지 않는 친수성 리간드 (TDA)를 형성한다. 세포 분해 후, 리간드가 방출되고, BATDA와 함께 높은 형광 및 안정한 킬레이트 (EuTDA)를 형성하는 유로피움을 첨가함으로써 검출될 수 있다. 측정된 신호는 세포 용해의 정도와 직접 상관 관계가 있다

- [2066] ES2 세포는 검정 배지 (Gibco로부터, RPMI + 10% 초저 IgG FBS)에서  $10^6$ 개/mL로 재현탁되고, 37° C에서 30분 동안 BATDA 시약 (Perkin Elmer) 5  $\mu$ L/mL로 로딩된다. 다음으로 MJ 세포는 50 mL PBS (5분 300 g)로 3번 세척하고, 세포로부터 BATDA 자발적 방출을 줄이도록 2 mM 프로베네시드 (Life technologies)가 보충된 검정 배지에  $8 \times 10^5$ /mL로 재현탁하였다. 검정 배지에서 최종 재현탁한 직후에 ES2 세포로부터의 상청액을 배경 대조군으로 사용한다.
- [2067] PD-L1 항체 및 이소형 대조군의 7회 3배 일련 희석액을 4  $\mu$ g/mL (4 X 최종 농도)로부터 2 mM 프로베네시드를 더한 검정 배지로 준비한다. NK 세포는 제조사의 지침에 따라 인간 NK 세포 분리 키트 (Miltenyi Biotec)을 사용하여 신선한 PBMC에서 음성적으로 분리하고, 검정 배지+ 2 mM 프로베네시드에서  $4 \times 10^6$ 개/mL로 재현탁한다. 50  $\mu$ l의 희석된 Ab, 50  $\mu$ l의 BATDA 로딩된 표적 세포, 50  $\mu$ l의 NK 세포 및 50  $\mu$ l의 검정 배지 + 2 mM 프로베네시드 (최종 부피 200  $\mu$ l/웰)를 각 웰에 첨가하여 효과기 : 표적 비율 5 : 1를 얻는다. ES 세포 단독 또는 ES 세포 + 델피아 용해 완충액 (Perkin Elmer)을 포함하는 웰을 사용하여 자발적 및 최대 방출을 각각 결정한다.
- [2068] 세포를 37° C, 5% CO<sub>2</sub>에서 4시간 동안 배양한 후 플레이트를 500 x g에서 5분 동안 원심분리하고 무-세포 상등액 50  $\mu$ L를 DELFIA 마이크로적정 플레이트 (Perkin Elmer)에 옮긴다. 200  $\mu$ L의 델피아 유로피움 용액 (Perkin Elmer)을 상청액에 첨가하고 실온에서 15분 동안 배양하였다. 다음으로 엔비전 판독기 (PerkinElmer)로 형광 신호를 정량화하였다.
- [2069] 배경 계수는 모든 실험 계수로부터 차감된다. 특이적 방출은 다음 공식에 따라 계산된다.
- [2070] 공식 12: \_\_\_\_\_
- $$\text{특이적 방출\%} = \frac{(\text{실험적 방출} - \text{자발적 방출}) \times 100}{(\text{최대 방출} - \text{자발적 방출})}$$
- [2071] \_\_\_\_\_
- [2072] *참고문헌의 통합*
- [2073] 특허, 특허 출원, 논문, 교과서 등을 포함하여 본원에서 인용된 모든 참고문헌 및 이들 참고문헌이 이미 인용된 한도 내에서 이의 전문이 본원에 참고문헌으로 통합된다.
- [2074] *등가물*
- [2075] 전술한 명세서에는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있게 하기에 충분한 것으로 고려된다. 전술한 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 소정의 바람직한 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명은 많은 방식으로 실시될 수 있고 본 발명은 첨부된 청구범위 및 이의 임의의 등가물에 따라 해석되어야 할 것으로 이해된다.
- [2076] 본 명세서에 설명된 상세한 구성, 관점, 예, 조항 및 구현예는 설명을 위해 도시된 것이지만 본 발명의 제한이 아님을 이해할 것이다. 본 발명의 임의의 부분은 달리 문맥으로부터 자명하지 않는 한, 본 발명의 임의의 다른 부분과 조합하여 해석될 수 있다.

서열 목록

| 서열번호 | 명칭              | 설명                                                                                                | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Human PD-L1     | NCBI number: NP_054862.1 (ECD highlighted in <b>BOLD</b> , cytoplasmic domain <u>underlined</u> ) | NRIFAVFIKMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDLAA<br>LIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAALQI<br>TDVKIQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVTSE<br>HELTCQAGGYPKAEVWITSDDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLRIN<br>TTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERTHLVLGALLQLGVA<br>LLEIRLRKGRMDYKKCGIODNSKOSDTHLEET<br>KGVWSCHLELVATATGVHSMFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDL<br>TSLIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAAL<br>RTDVKIQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVIT<br>SEHELTCQAGGYPKAEVWITSDDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLR<br>INTTANEFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERI                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2    | Cyno PD-L1      | NCBI number: XP_014973154.1 (ECD highlighted in <b>BOLD</b> )                                     | NRIFAVFIKMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDLAA<br>LIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAALQI<br>TDVKIQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVTSE<br>HELTCQAGGYPKAEVWITSDDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLRIN<br>TTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERTHLVLGALLQLGVA<br>LLEIRLRKGRMDYKKCGIODNSKOSDTHLEET<br>KGVWSCHLELVATATGVHSMFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDL<br>TSLIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAAL<br>RTDVKIQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVIT<br>SEHELTCQAGGYPKAEVWITSDDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLR<br>INTTANEFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERI                                                                                                                                                                                                                                   |
| 3    | Human PD-L1 His | Human PD-L1 ECD with C-terminal His tag                                                           | NRIFAVFIKMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDLAA<br>LIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAALQI<br>TDVKIQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVTSEHELTCQAGGYPKAEVWITS<br>DDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPE<br>LPLAHPNERIHHHHHH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4    | Human PD-L1 Fc  | Human PD-L1 ECD with C-term Fc fusion (in bold)                                                   | NRIFAVFIKMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDLAA<br>LIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAALQI<br>TDVKIQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVTSEHELTCQAGGYPKAEVWITS<br>DDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPE<br>LPLAHPNERI <b>TEGREPKSCDKHTICPPCAPPELLGGPSVFLFPPKQDTLM</b><br><b>ISR</b> PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKRPREOYNSTIR<br>VWSYLTVLHDDWLGKEVKCKVSNKALPAPIEKTSKAAGPREPOVYT<br>LPPSRDELTKNOVSLICLVGGEYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTIPVLD<br>SDGSFELYSKLTVDKSRWDOOGNIVSCSYNHEALHNHTOKSLSPGK<br>KGVWSCHLELVATATGVHSMFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDL<br>TSLIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAALRTDVKIQDAG<br>VYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVTSEHELTCQAGGYPKAEVWITS<br>DDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLRINTTANEFYCTFRRLDPEENHTAEL<br>VPELPLAHPNERI <b>DYKDDDDK</b> |
| 5    | Cyno PD-L1 FLAG | Cynomolgus PD-L1 ECD with N-term FLAG tag                                                         | NRIFAVFIKMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDLAA<br>LIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAALQI<br>TDVKIQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVTSE<br>HELTCQAGGYPKAEVWITSDDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLRIN<br>TTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERTHLVLGALLQLGVA<br>LLEIRLRKGRMDYKKCGIODNSKOSDTHLEET<br>KGVWSCHLELVATATGVHSMFTVTVPKDLVVEYGSNMITECKFPVEKQDL<br>TSLIVVEMEDKNIQFVHGGEEDLKVQHSYRQRRALLKDQSLGNAAL<br>RTDVKIQDAGVYRCMISYGGADYKRTIVKVNAPYKINQRLVDPVIT<br>SEHELTCQAGGYPKAEVWITSDDHQVLSGKTTTNSKREKLFNVVSTLR<br>INTTANEFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERI                                                                                                                                                                                                                                   |



|    |                                        |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | Human PD-1 Fc                          | Human PD-1 full length sequence derived from cDNA as human Fc fusion                                     | MGWSCIIILVATATGVHSIDSPRRWNPPTSPALVITEGDNATFTCSFNTSE<br>SPVLWVWRSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRRFVITQLPNGRDHMSVARR<br>NDSGTILCGAISLAPKAQIKESLRAELR/TERAEVPTAHPSPRPAGQKLENLY<br><b>FOGIEGRMDEPKSCDKITHTCPCPAPPELLGSPSVLEPPKPKDTLMISRT<br/>PEVTQVYWDVSHEDPEPKENWYVDGVEVHNAAKTKPREQVNSTYRYS<br/>YLVTLHODWLNKREYKCKVSNKALPAPIREKTSIAKGGPREPQVYTLAP<br/>SRDELTKNOVSLTCLVKGFPSDIAVEWESINGQPENNYKTTPPVLDSDG<br/>SEFLYSKLTVDKSRWQGNVWSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP</b><br>GTFDDYA                                                                                                                       |
| 7  | 84G09 – CDRH1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 84G09 using IMGT                                                      | ISWKSNIIL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 8  | 84G09 – CDRH2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 84G09 using IMGT                                                      | ARDITGSSGYGWFPD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 9  | 84G09 – CDRH3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 84G09 using IMGT                                                      | DYAMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 10 | 84G09 – CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 84G09 using Kabat                                                     | GISWKSNIITGYADSVKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 11 | 84G09 – CDRH2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 84G09 using Kabat                                                     | DITGSGSYGWFPD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 12 | 84G09 – CDRH3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 84G09 using Kabat                                                     | EVQLVDSGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDYAMHWVROTPGKGLEWVSGISWIK<br><b>SNITGYADSVKGRFTISRDAKNSLYIQMNSLR</b> AEDTALYTCARDITGSSGYGWFD<br>PMWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 13 | 84G09 – Heavy chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>84G09 (mutations from germline<br>are shown in bold letters) | CAAGAA <del>AA</del> AGCTTGCCGCCACCATGAGATTGGGCTGAGCTGGATTITTCCTTTT<br>GGCTATTTAAAGAGTGTCCAGTGAAGTACATTGGTGGAGTCCGGGGGAG<br>GCTTGATACAGCTGGCAGGTCCTTGAGACTCTCTGTGACGCTCTGGATTCA<br>CCTTGATGATTATGCCATGACACTGGGTCCGACAAACTCCAGGAAAGGGCTGG<br>AGTGGGTCTCAGGTATAGTTGGAAGAGTAAATATAGCTATGCGGACTCTG<br>TGAAGGGCCGATTCAACATCTCAGAGACAGCCCAAGAACTCCCTGATCTGC<br>AAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCCTGTGATTAATTGCGAAGATA<br>TAAAGGTTTCGGGAGATTATGCTGTGACCCCTGGGGCCAGGAAACCTTG<br>GTACCGTCTCTCAGCA <del>AA</del> AGCAGACCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCTG<br>AATCTGCTAA <del>AA</del> ACTCAGCCTCG |
| 14 | 84G09 – Heavy chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>84G09                                                      | EVQLVDSGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDYAMHWVROTPGKGLEWVSGISWIK<br>SNITGYADSVKGRFTISRDAKNSLYIQMNSLR <b>AEDTALYTCARDITGSSGYGWFD</b><br>PMWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 15 | 84G09 – (full heavy<br>chain sequence) | Amino acid sequence of 84G09<br>heavy chain (mutations from                                              | EVQLVDSGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDYAMHWVROTPGKGLEWVSGISWIK<br>SNITGYADSVKGRFTISRDAKNSLYIQMNSLR <b>AEDTALYTCARDITGSSGYGWFD</b><br>PMWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|    |                                   |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                   | germline are shown in bold letters)               | ALTSVHTFPANLQSSGLYSLSNVTVFSSSLGRTKTYTCNV/DHKPSNTNVDKRVESK<br>YGPPECPAPERFEGGPSVFLFPPPKDITLMISRTREVTCVWVDSQEDPEVQFNW<br>YVDGEVHNAKTGREQFNSTRVVSVLTVLHQDWLNKEVKCVSNKGLPSIE<br>KTSKAKGQPREPOVYTLPPSQEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSLSL<br>GK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 16 | 84G09 – full heavy chain sequence | Nucleic acid sequence of 84G09 heavy chain        | GAACTGCGAGCTGGTGGAACTCTGGCGGCGGACTGTGTGACAGCTTGCGAGATGCCCT<br>GAGACTGTCTTGTCGGGCTCGGGCTTCACCTTGACGACTACGCTATGCACTG<br>GGTGCACAGACCCCTTGCGAAGGGCTGTGMAATGGGTGTCCGGCATCTCTGGA<br>AGTCCACATCATGGCTACGCGGACTCGTGMAAGGCGCGTTACACATCTCC<br>GGGACAAAGCAAGAACTCCCTGTACTGTGAGATGAACAGCTTGCGGGCCGAGG<br>ACACCCCTGTACTACTGCGCCAGAGACATCAACCGCTCCGGCTCTACGGAT<br>GGTTGGATCTTTGGGGCCAGGGCACTCTGTGACCGTGTCTCTGCAGCAACA<br>AAGGCCCTCTGTCTCTGTGGCCCTTCAGCAAGTCCACTTGTGGCGAA<br>CAGCCGCTCTGGGCTGCTGTGAAGGACTTCCCCGAGCTGTGACGGTGT<br>CTTGGAACTTGGCCCTGTACCAAGCGAGTGCACACTTCCCTGCTGCTGCTG<br>AGTCTTCGGGCTGTACTTCTGTCTCGTGTGTGACGGTGTCTTCAGCTCTT<br>GGGCACCCAGACTACTTGTCAAGTGAACCAAGCCCTCAACACAAAGGT<br>GGACAAAGAGTGAACCAAGTCTTGCACAAAGCCACACCTGTCCCCCTTG<br>TCTGCCCTTGAACTGCTGGGGGACTTCCGTGTCTGTTCGCCCAAGCC<br>CAAGGACCCCTGATGATCTCCGAGACCCCGAAGTGAAGTGTGGTGTGTGA<br>TGTGTCCACAGAGACCTGAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGAGAGGGGTGA<br>AGTGCACAAAGCCCAAGACCAAGCTTGAAGAGGAACGTACAACTCACTAACCG<br>GGTGTGTCCGTGTGACCGTGTGTGACCAAGATTGGCTGAACGGCAAGAGAT<br>ACAAGTGCAAAGGTGTCAACAAAGGCCCTGTGCCCCCATGAAAGAACATCT<br>CCAAGGCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCAGAGTGTACACTGCCCCCTAGCA<br>GGGAGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCTGTGACTGTCTGTGTGAAGGCTTCT<br>ACCCCTCGATATGCGGTGGAATGGGAATCCACGGCCAGCTTGAGAACAACT<br>ACAAGACACACCCCCCTGTGTGACTCGAGCGCTCATTTCTTGTGTACAGCAA<br>GCTGACGTGAGCAAGTCCCGTGGCAGAGGGAACGTGTCTCTGCTCGGT<br>GATGCACGAGGCCCTTGCAACCACTACACCCAGAACTCTGTCTCTGAGCCC<br>CGGCACAG |
| 17 | 84G09 – CDR1.1 (IMG1)             | Amino acid sequence of CDR1.1 of 84G09 using IMG1 | QSISSY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 18 | 84G09 – CDR1.2 (IMG1)             | Amino acid sequence of CDR1.2 of 84G09 using IMG1 | VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



|    |                                    |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | 1D05 – CDRH3 (IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH3 of 1D05 using IMG1                                                   | AKDNKGGSTYGWFDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 30 | 1D05 – CDRH1 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1 of 1D05 using Kabat                                                  | DYAMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 31 | 1D05 – CDRH2 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2 of 1D05 using Kabat                                                  | GISWIRIGIYADSVKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 32 | 1D05 – CDRH3 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3 of 1D05 using Kabat                                                  | DMKGGSTYGWFDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 33 | 1D05 – Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of 1D05 (mutations from germline are shown in bold letters) | EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTPDYAMHWIRQYPKGLEWISGISMT<br><b>RTIGI</b> GYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYIQMNSLRAEIDTALYYCAKDNKGGSTYG<br>WFDIWGQGLTVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 34 | 1D05 – Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of 1D05                                                   | AAGCTTGCAGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGATTTCCTTTGGCTATT<br>TTAAMAGGTGTCACGTGAGTGGACGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT<br>GCAGCTGGCAGGTCCCTTGAGACTCTCTGTGTGAGCTCTGGATTCACTTTGA<br>TGATTATGCCATTGACGTGGTTCGCGAAGTTCAGGGAAGGGCTTGGATTGG<br>TCTCAGGCATTAGTTGATTTGATTTGATTTGATTTGATTTGATTTGATTTGATTTG<br>GCCGATTCAACATTTTTCAGAGACACGCGCAAGATTCCTGTATCTGCAATGAA<br>CAGTCTGAGAGCTGAGGACAGGCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATGAAGGG<br>TTGCGGAGCTTATGGGGGGTGGTTGACACCTGGGGCCAGGAGACCTGTCA<br>CCGCTCTCTACGCCAAMCAACAGCCCCCATCGGTCTATCCACTGGCCCCCTGC |
| 35 | 1D05 – full heavy chain sequence   | Amino acid sequence of 1D05                                                                       | EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTPDYAMHWIRQYPKGLEWISGISMT<br>RTIGIYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYIQMNSLRAEIDTALYYCAKDNKGGSTYGW<br>FDIWGQGLTVYSSASTGSPVFLAPCSRSTSESTIAALGQLVDFPEPVYSWN<br>SGALTSGVHTPVALQSSGLYSLSVWTPSSSLGKTYTTCNWDHKPSNTRVNDKRV<br>ESKYGPPCPAPETEGGQSVFLPPPKKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEYQF<br>NWYVDGVEVHNAKTRPEQFNSTYRWSLTVLHQDWLNKEIKCKVSNKGLP<br>SSIEKTSKAKGQRPQVYTLTPSQEEMTKNQS.TCLYKGFPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTTPVLDSGSPFLYSRLTYDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHTQKS<br>LSLSLK                                               |
| 36 | 1D05 – full heavy chain sequence   | Nucleic acid sequence of 1D05                                                                     | GAACTGCAAGCTGTGTGGAATCTGGGCGGCGAGCTGGTGCAGCTGGCAGATCCCT<br>GAGACTGTCTTGTGGCGGCTCCGGCTTCACTTCGACGACTACGCTATGCACTG<br>GGTGGACAGGTGCCAGGCAAGGGCTTGGAAATGGGTGTCCGGCATCTCTTGA<br>TTCGACCGGCAATGGCTACGCGACTGTGTGAGAGGCGGTTCACTATTTCC<br>GGGACACGGCAAGACTCTCTGTACTGTGATGAACAGCTTGGGGCGGAGG<br>ACACCGCCCTGTACTACTGGCCCAAGGACATGAAGGCTCCGGCACTTACGGCG<br>GATGGTTGATACTTGGGGCCAGGGCACTCTGTGACGCTGTCTTGCACAGCA                                                                                                                   |

|    |                                       |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                       |                                                                                             | CCAAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTCCAGCAAGTCACCTCTGGCG<br>GAAACAGCCGCTCTTGAGCTGCTCTGTGAAGGACTATTCGCCAGCCTGTGACCG<br>TGTCTTGGAACCTTGAGGCTCTTGACCAAGGAGTGCAACCTTCCCTGCTGCTG<br>TGCAGTCTCCGGCTGTACTCCCTGTCTGCTGAGCGTGCCTTCCAGCT<br>CTCTGGGGCACCCAGACTTACATCTGCAAGCTGAAACCAAGCCCTCCAAACCAA<br>GTGCAACAAGAGGTGAAACCCAAAGTCTCTGCAACAGACCCAAACCTGTCCCC<br>TTGTCTGCCCCCTGAACCTGTGGGCGACCTCCGTTCTCTGTTCCCCCAA<br>GCCAAGGACACCCCTGATGATCTCCGGACCCCCGAAAGTGAAGTGCCTGGTGGT<br>GGAATGTCTCCACGAGACCTTGAAGTGAAGTTCAA TTGTTAGCTGAGCGGGCT<br>GGAAGTGCAACGCGCAAGACCAAGCTTAGAGAGAAAGTACAACTCACTTA<br>CCGGGTGTGTCCTGCTGACGCTGTGACCAAGATTGGTTGAACGGCAAG<br>AGTACAGTGCAGAGTGTCCAAAGAGGCCCTGCTGCCCAATGAAAGACCA<br>TCTCCAAGGCCAAGGCTCAAGCCCCGGAAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA<br>GCAAGGACGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCTCTGACCTGTCTGTGAAGGCT<br>TCTACCCCTCCGATATGCGCGTGGATGGAGTCCAGGCGAGCTGAGAACAA<br>ACTACAGACCAACCCCCCTGTGCTGAGCTCCGAGGCTCATTTCTCTGTACAG<br>CAAGCTGACAGTGAACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGCAACGTGTCTCTGCTC<br>CGATGACAGAGGCCCTGTCAACCACTACACCAAGTCTCTGTCTGAG<br>CCCCGGCAAG |
| 37 | ID05 – CDR1.1 (IMGT)                  | Amino acid sequence of CDR1.1<br>of ID05 using IMGT                                         | QSISY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 38 | ID05 – CDR1.2 (IMGT)                  | Amino acid sequence of CDR1.2<br>of ID05 using IMGT                                         | VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 39 | ID05 – CDR1.3 (IMGT)                  | Amino acid sequence of CDR1.3<br>of ID05 using IMGT                                         | QQSYSTPIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 40 | ID05 – CDR1.1 (Kabat)                 | Amino acid sequence of CDR1.1<br>of ID05 using Kabat                                        | RASQSISSYLN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 41 | ID05 – CDR1.2 (Kabat)                 | Amino acid sequence of CDR1.2<br>of ID05 using Kabat                                        | VASSIQS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 42 | ID05 – CDR1.3 (Kabat)                 | Amino acid sequence of CDR1.3<br>of ID05 using Kabat                                        | QQSYSTPIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 43 | ID05 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of VL of<br>ID05 (mutations from germline<br>are shown in bold letters) | DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKRGAKRLITYVASSIQS<br>GYSRFSGSGSDITFLITISLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 44 | ID05 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of VL of<br>ID05                                                      | AAAGCTTGCCTCCGCCACCATGAGGCTCCCTGCTCAGCTTCTGGGGCTCTGCTACT<br>CTGGCTCCGAGGTGCAGATGTGAQATCCAGATGACCAAGTCTCATCTCTCCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



|    |                                  |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45 | ID05 – full light chain sequence | Amino acid sequence of ID05 light chain                                                                                                                 | GTCTGCATCTGTAGGAGCAGAGTCCACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT<br>TAGCAGCTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAAGGAAAGCCCCCTAACTCCT<br>GATCTATGTTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAGAGTTCAGTGGCAG<br>TGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATCAGAGTTCGCAACCTGAGATTTT<br>GCAACTTACTACTGTCAACAGATTACAGTACCCGATCAGCTTCGGCCAAAGGG<br>ACAAGCTGTGGAGATCAAGGTACGGATGCTGCACCAACT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 46 | ID05 – full light chain sequence | Nucleic acid sequence of ID05 light chain                                                                                                               | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRAQSISSTLWVYQKPKAPKILTYVASSLQS<br>GVFSPRSGSGSDTDFTLTISLQPEDFAITYYCQQSYSTPTFGQTRLEIKRTYAAP<br>SVFTPPSDGLKSGTASVWCLINHPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSYISLSTLTLSKADYERHKVYACERVTHQGLSSPTFTSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 47 | Mutated ID05 – HC mutant 1       | Amino acid sequence of ID05 heavy chain with V to A back-mutation in framework region to germline highlighted with IgG1 disabled (LAga) constant region | GACATTCAGATGACCCAGTCCCTTCAGCCTGTCGTGCTCCGTGGGCGACAGA<br>GTGACATCACTGTGCGGCTCCAGTCATCTCCTCACTCACTGATGATG<br>AGCAGAAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGTGATCTACGTGGCGCAGCTCTGCG<br>AGTCCGGCGTGCCCTTAGATTCTCCGGCTTGAGCTTGACACGACTTTACCC<br>TGACATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGAGACTTGCGCACTACTACTGCAGCAGT<br>CCTACTCCACCCCTATCAGCTTCGGCCAGGGCACCCGGCTGGAAATCAAGCAGT<br>CGGTGGCCGCTCCCTCCGCTGTCATCTCCCACTTCGACGAGCAGCTGAAGT<br>CCGGCACCCCTTCTGTGTGTGCTGCTGAACAACTTACCCCGCGAGGCCA<br>AGGTGAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCACTCCAGGAATCG<br>TGACGAGCAGGACTCCAGGACAGCAGTACTCCTGCTCTCCACCTGACCC<br>TGTCGAAGGCCGACTACGAGAACGACAAAGGTACGGCTGCGAAGTGAACCCACC<br>AGGACTCTGCTAGCCCTCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCGAGTGT |
| 48 | Mutated ID05 – HC mutant 2       | Amino acid sequence of ID05 heavy chain with F to S back-mutation in framework region to germline highlighted with IgG1 disabled (LAga) constant region | EVQLVESGGGLVQPGASLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWI<br>RTGIGVADSVKGRFTIFRDNAKNSLYIQMNSLRAREDYALYCAKDMKSGSYGGW<br>FDTWGQGLTVYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTALGCLVKDYFPEPVTVSWN<br>SGALTSVHTFPALQSSGLYSLSVTVYPPSSSLGTRKTYTCNDHKPSNTKVDKRV<br>ESKYGPPCPAPAE <b>LAga</b> PSVFLPPPKRDTLMISRTPEVTCWVDVSDQEDPEVQF<br>NWYVDGVEVHNAKTPREQQNSTIRVSVSLTVLHODWLNKGETYCKVSNKGLP<br>QPENWYKTTTPVLDSDGSFLYSRLTYDKSRVQEGNWFSCSYMHEALHNHTQKS<br>LSLSLGK                                                                                                                                                                                                                                              |



|    |                                         |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                         |                                                                                                                            | SSIETKTSIAKGQREPEQVYTLPPSQEENTKNQVSLTCLVKGFPISDAVEWESNG<br>QPENNYKTTTPVYLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSLGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 49 | Mutated ID05 – HC<br>mutant 3           | Amino acid sequence of ID05<br>heavy chain with ELG to -PVA<br>back-mutation in constant<br>region to germline highlighted | ENGLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTDDYAMHWVRQYRGKLIEWVSGISWT<br>RTGIGYADSVKGRFTTRDNAKNSLYIQMNSLAEDTALTYCAKDKKSGTTCGW<br>FDTWGQGGTLVTVSSASTKGPSPFLAPCSRSTSESTALGLVDKDFPEPVTVSWN<br>SGALTSQVHTFPAYLQSSGLYSLSVTVFSSSLGTCTYTCNWDHKPSNTRVDKRV<br>ESKYGPPCPQAPAP-<br>PVAGPSVFLPPPKCDTLMSRTPEVTCWVDVDSQDEPEQRFNWWYDGVENNAK<br>TKPREEQFNSTIRVSVLTVLHQDWLNGKEVKCKSNKGLPSSIEKTSIAKGQPR<br>EPQVYTLPPSQEENTKNQVSLTCLVKGFPISDAVEWESNGQPENNYKTTTPVYLD<br>DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGK |
| 50 | Mutated ID05 – LC<br>mutant 1           | Amino acid sequence of ID05<br>kappa light chain with V to A<br>back-mutation in CDRL2 to<br>germline highlighted          | DIQMTQSPSLASVIGDRVITTCRASQSSISYLVWYQQKPKAPKLITYAASSLQS<br>GVFSRPSGSGSDTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSTPTTGGQSTLEIKRTYAAP<br>SVFPPSDEQLKSGTASWCLNNFPREAVQWQVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSLSTLTLSKADYEKHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 51 | Mutated ID05 – LC<br>mutant 2           | Amino acid sequence of ID05<br>kappa light chain with L to F<br>back-mutation in framework to<br>germline highlighted      | DIQMTQSPSLASVIGDRVITTCRASQSSISYLVWYQQKPKAPKLITYAASSLQS<br>GVFSRPSGSGSDTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSTPTTGGQSTLEIKRTYAAP<br>SVFPPSDEQLKSGTASWCLNNFPREAVQWQVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSLSTLTLSKADYEKHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 52 | 411B08 – CDRH1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 411B08 using IMGT                                                                       | GFTFSSYW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 53 | 411B08 – CDRH2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 411B08 using IMGT                                                                       | IKEDGSEK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 54 | 411B08 – CDRH3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 411B08 using IMGT                                                                       | ARRRLYSDFLDN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 55 | 411B08 – CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 411B08 using Kabat                                                                      | SYWNS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 56 | 411B08 – CDRH2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 411B08 using Kabat                                                                      | NIKEDGSEKYYVDSVKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 57 | 411B08 – CDRH3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 411B08 using Kabat                                                                      | NRLYSDFLDN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 58 | 411B08 – Heavy chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>411B08                                                                         | EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFSYVWWSWRQAPGKLEWVANIKED<br>GSEKYYVDSVYKGRFTTRDNAKNSLYIQMNSLAEDTSTYYCARNRLYSDFLDNW<br>GQGTLTVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|    |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 62 | 411B08 – CDRL1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 411B08 using IMGT  | TATGCGCGTGGAAATGGAGTCCAAAGGCGCAGCCTGAGAACTACAGACAC<br>CCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTCTGTACAGCAAGCTGACAGT<br>GGACAAGTCCCGGTGGCAGACAGAGGCMAGTGTTCTCTGTCTCCGTGATGCAGAG<br>GGCCTCTGACAACTACACCAAGAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAG<br>QSVSSW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 63 | 411B08 – CDRL2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 411B08 using IMGT  | GAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 64 | 411B08 – CDRL3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 411B08 using IMGT  | QQANSIPFT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 65 | 411B08 – CDRL1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 411B08 using Kabat | RASQGVSSWLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 66 | 411B08 – CDRL2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 411B08 using Kabat | GASSLQS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 67 | 411B08 – CDRL3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 411B08 using Kabat | QQANSIPFT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 68 | 411B08 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of VL of<br>411B08                | DIQNTGPSVSASVGDPRVTTCRASQGVSSWLAWYQQKSGAKPKLLYGASSLQ<br>SGVPSRPSGSGTEFLITISLQPEDFATYYQQANSIPFTGPGTKVDIK<br>GACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTTCGCTGTGCTGCTGCGAGACAGA<br>GTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCTGGTAT<br>CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCTTMACTCTGATCTATGTTGATCCAGTTTG<br>CAAAGTGGGTCCCATCAAGATTGAGGCGAGTGCATCTGGGACAGAGTTCAAT<br>CTACCATCAGCAGCTCAGCCTGAAGATTTTGCACTTACTATTGTCACACAG<br>CTAACACTATCCATTCTTCTGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAC<br>DIQNTGPSVSASVGDPRVTTCRASQGVSSWLAWYQQKSGAKPKLLYGASSLQ<br>SGVPSRPSGSGTEFLITISLQPEDFATYYQQANSIPFTGPGTKVDIKRTVAAP<br>SVTFPPSDEQLKSGTASVCLINIFPREAKVQWKNDAILOSQNSQESVTEQDSK<br>DSTSLSTLLSKADYEKHYACEVTHQGLSPYTKSFNRGEC<br>GACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTTCGCTGTGCTGATCTGCGAGACAGA<br>GTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCTGGTAT<br>CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCTTMACTCTGATCTATGTTGATCCAGTTTG<br>CAAAGTGGGTCCCATCAAGATTGAGGCGAGTGCATCTGGGACAGAGTTCAAT<br>CTACCATCAGCAGCTCAGCCTGAAGATTTTGCACTTACTATTGTCACACAG<br>GTGTCGCGCTCCCTCGGTTCATCTTCCACCTTCGACGAGCAGACTGAAGTAC<br>GGGACCCGCTTCTGTGTGTGTGCTGCTGTAACAACTTACCCCCCGAGGCCAA |
| 69 | 411B08 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of VL of<br>411B08              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 70 | 411B08 – full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 411B08<br>light chain          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 71 | 411B08 – full light<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of 411B08<br>light chain        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|    |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                         |                                                       | GGTGCAGTGGAAAGTGGACAAAGCCCTGCAGTCCGGCACTCCCAAGAAATCCGT<br>GACCAGCAGACTTCAAGAGACAGCACTACTCCCTGCTCTCCACCCCTGACCCCT<br>GTCCAAGGCCGACTACGAGACAGACAGTGTAGAGCTGCGAAGTGAACCCACCA<br>GGGCTGCTGAGCCCGGTGACCAAGTCTTTCACCGGGGGGAGTGT                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 72 | 411C04 – CDRH1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 411C04 using IMGT  | GFTFSYIW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 73 | 411C04 – CDRH2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 411C04 using IMGT  | IKEDGSEK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 74 | 411C04 – CDRH3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 411C04 using IMGT  | ARVRLYSDFLDY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 75 | 411C04 – CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 411C04 using Kabat | SYWMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 76 | 411C04 – CDRH2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 411C04 using Kabat | NIKEDGSEKYYDSLKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 77 | 411C04 – CDRH3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 411C04 using Kabat | VRLYSDFLDY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 78 | 411C04 – Heavy chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>411C04    | EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMNSWVRQAPGKGLEWMANKED<br>GSEKYYDSLKGFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTSVYCARVRLYSDFLDYWG<br>QGTLVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 79 | 411C04 – Heavy chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>411C04  | GAGGTGCAGCTGTGGACTCTGGGGAGGCTTGTCAGCCTGGGGGGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGCAAGCTTGGAATTCAGTTAGTAGTATGGATGAGTTG<br>GGTCCCGCAGGCTTCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCACATATAAAGAAG<br>ATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTCTTTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA<br>GAGACAGCGCCAGAGACTCACTGATCTGCAATGACAGCCTGAGAGCCGAGG<br>ACACGCTGTGTTACTGTGGGAGAGTTCGACTACAGTCACTTCCTTGACTA<br>CTGGGGCCAGGAAACCTTGCTCACGCTCTCTCAG                                                                                                      |
| 80 | 411C04 – full heavy<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 411C04<br>heavy chain          | EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMNSWVRQAPGKGLEWMANKED<br>GSEKYYDSLKGFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTSVYCARVRLYSDFLDYWG<br>QGTLVTVSSASTGPSVFLAPSPSKSTSGGTAALGQLVKDYPPEVTVSWNSGALT<br>SGVHTFPAYLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVERKSCD<br>KHTHCPAPPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGEVYHNAKTRPREOVNSTYRVSVLTALHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE<br>KTSKAGGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPEN<br>NPKITTPPLDSDGSFFLYSKLTVDKSRVQQGWVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGK |



|    |                                  |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81 | 411C04 – un heavy chain sequence | Nucleic acid sequence of 411C04 heavy chain        | GAGGTGACACTGGTGGAACTTG66GGGA66GTGGTCAGCCCTGG66GGGTGCC<br>GAGACTCTCTCTGCAGACCCTTGATATTCACTTTAGTAGCTATTGGATGATTG<br>GGTCCCGCAGGCTCCAG6AAG6GGGCTGGAGTGGGTGGCCAACTTAAGAAG<br>ATGGAAGTGAGAAATACTATTAGTAGACTTTGAAGGGACGSAITTACCATTCCA<br>GAGCAAGGCCCAAGAACCTACTGATATCTGCAATAAGAACGCTTGAGAGCGAAGS<br>ACAAGTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTGCAGCTTACAGTAGACTCTCTGACTA<br>CTGGGGGTCAGGGAAACCCTGGTACCCTGTCTCTGAGCCAGACCAAGGGGCTCT<br>TG16TTCCTCTGGACCCCTTCAGCAAGTGCACCTCTGGCGGAAACCGCTCT<br>TG16TTCCTCTGGACCCCTTCAGCAAGTGCACCTCTGGCGGAAACCGCTCT<br>GGGCTGGCTGAGGAAGACTATCCCCAGGCTGTGACCGTGTGCTGGAACTC<br>TGCGCGCTGACGAAGGGAGTGCACCTCTCCCTGGTGTGGTGAAGTCTCCGG<br>CTGTACTCTCTGTCCTCGTGTGACGCTGCTTCACTCTGTGGAGACCA<br>GACTTACTATTGACAGTGAACCAAGCCCTTCAACCAAGTGGACAGAA<br>GGTGAACCCCAAGTCTGGGCAAGAACCCCACTGTCCTCTGTCTGGCC<br>TGAAGTCTGGGGGAGCATTCCTGTGTTCCCTCCCAAAGCCCAAGGAGAC<br>CTTGATGATCTCCGAGACCCCAGAACTGGCTGGTGGTGGATGTGTGCCA<br>CGAGGACCTTGAAGTGAAGTTAAATGGTAGCTGGAGGGGTGGAAATGGACAA<br>CGCCAGAGCAAGGCTAGAGAGGAAGCACTGACCTCACCTACCGGTGGTGT<br>GTGTGAGCAAGTCTGGCAAGAGATGGCTGAAGAGGCAAGAGGTACAGTGGCA<br>GGTGTCCAAAGGGGCTCTGGCTCCCAATGCAAAAGACATCTTCAAGGCCAA<br>GGGCAAGCCCCGGGAAACCCCAAGTGTACACATGCTCCCTTACGAGGGACAGCT<br>GAGCAAGAACCAAGGTGTCTCTGACTGTCTCTGAAAGGCTTTTACCTCTCGA<br>TATGCGCGTGAATGGAGGTCAACGGCCAGGCTGTGAGAACACTACAGACAGT<br>CCCCCTGTGGCTGAGCATTCGAGGGCTATTCTCTGTACAGCAAGGTGACAGT<br>GGACAGTCCCGGTGGCAGAGGCGMACGTGTCTCTGCTCTGATGTGCACA<br>GGCCTCTGCAACCACTACACCCCAAGGTCTCTCTCTGAGACCCGGGCAAG |
| 82 | 411C04 – CDRL1 (IMGT)            | Amino acid sequence of CDRL1 of 411C04 using IMGT  | QG/SNW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 83 | 411C04 – CDRL2 (IMGT)            | Amino acid sequence of CDRL2 of 411C04 using IMGT  | GAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 84 | 411C04 – CDRL3 (IMGT)            | Amino acid sequence of CDRL3 of 411C04 using IMGT  | QQAWSIPT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 85 | 411C04 – CDRL1 (Kabat)           | Amino acid sequence of CDRL1 of 411C04 using Kabat | RASGS/SWLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 86 | 411C04 – CDRL2 (Kabat)           | Amino acid sequence of CDRL2 of 411C04 using Kabat | GASSQS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 87 | 411C04 – CDRL3 (Kabat)           | Amino acid sequence of CDRL3 of 411C04 using Kabat | QQAWSIPT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



|    |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 88 | 411C04 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of<br>411C04    | DIQMTQSPSSVSASVIGDRVITTCRASQSVSSWLAWYQQKSGKAPKLLTGASSLQ<br>SGVPSRPSGSSSGTEFLISLSLPEDFATYYCQQANSIPFTFGATKVDIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 89 | 411C04 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of<br>411C04  | GACATCCAGATGACCCAGCTCCATCTTCCGTGCTGCACTGTGGAGACAGA<br>GTACACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGAGTGTAGCAGTTGGTTAGCTGGTAT<br>CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGGTGCTCCAGTTTG<br>CAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCAIT<br>CTCAGCATCAGCAGCTCGAGCTGAGATTTTGCACTTACTATTGTCAACAGG<br>CTACAGTATCCCATTCATCTTGGGCTTGGGACCAAGTGGATATCAAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 90 | 411C04 – full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 411C04<br>light chain          | DIQMTQSPSSVSASVIGDRVITTCRASQSVSSWLAWYQQKSGKAPKLLTGASSLQ<br>SGVPSRPSGSSSGTEFLISLSLPEDFATYYCQQANSIPFTFGATKVDIKRTVAAP<br>SVIFPPSDGQSLKSTASVCLNNPYPKAVQWVNDNALQSGNQSIVTEQDSK<br>DSYSLSTLLTSKADYERHKVYACBTHQGLSPYTSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 91 | 411C04 – full light<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of 411C04<br>light chain        | GACATCCAGATGACCCAGCTCCATCTTCCGTGCTGCACTGTGGAGACAGA<br>GTACACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGAGTGTAGCAGTTGGTTAGCTGGTAT<br>CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGGTGCTCCAGTTTG<br>CAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCAIT<br>CTCAGCATCAGCAGCTCGAGCTGAGATTTTGCACTTACTATTGTCAACAGG<br>CTACAGTATCCCATTCATCTTGGGCTTGGGACCAAGTGGATATCAACGATAC<br>GGTGGCCGCTCCCTCGTGTTCATCTTCCACCTTCGACGAGCAGCTGAAGTC<br>CGGCACCGCTTGTGTGTGGCTGCTGACAACTTACCCCGGAGGCCAA<br>GGTGCAGTGGAAAGTGGACAAAGCCCTGCACTGCGCAACTCCCGGAATCCGT<br>GACCCAGCAGGACTCCAGGACAGCACTACTCCTGTCTCTCCACCTGACCTT<br>GTCAAGGCCGACTACGAGAAAGCAAGGTGAGGCTTGGAGAGTGAACCAACA<br>GGGCTCTGTAGCCCTCGTGAACAAAGTCTTTCAACGGGGCGAGTGT |
| 92 | 411D07 – CDRH1<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 411D07 using IMG1  | GGSIISPDW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 93 | 411D07 – CDRH2<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 411D07 using IMG1  | IFHSGR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 94 | 411D07 – CDRH3<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 411D07 using IMG1  | ARDGSGSY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 95 | 411D07 – CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 411D07 using Kabat | SSDWNN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 96 | 411D07 – CDRH2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 411D07 using Kabat | EIFHSGRTNPNLSKS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 97 | 411D07 – CDRH3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 411D07 using Kabat | DSSGSY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

[illegible]

|     |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                         |                                                       | CGGGAACCCCAAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGAGCAGCTGACCAAGAAC<br>CAGGTGTCCTGACCTGTCTGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATTCGCGTG<br>GAAATGGAGTCCACGGCCAGCTGAGAAACACTACAGACCAACCCCCCTGTG<br>CTGCACTCCAGCGGCTCATTTCTCTGTACAGCACTGACAGTGGACAACTTC<br>CGGTGGACAGGAGGCAAGTGTCTCTGCTCTGCTCCGTGATGACAGAGGCCCTGGCAC<br>AACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAG<br>QSVLYSSNNKNY                                                                                                                                                           |
| 102 | 411D07 – CDRL1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 411D07 using IMGT  | WMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 103 | 411D07 – CDRL2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 411D07 using IMGT  | QQYYSNRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 104 | 411D07 – CDRL3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 411D07 using IMGT  | KSSQSVLYSSNNKNYLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 105 | 411D07 – CDRL1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 411D07 using Kabat | WASTRES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 106 | 411D07 – CDRL2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 411D07 using Kabat | QQYYSNRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 107 | 411D07 – CDRL3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 411D07 using Kabat | QQYYSNRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 108 | 411D07 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of VL of<br>411D07                | DIVNTGSPDPSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSGQPKLLTYW<br>ASTRESGVDPDRPSGSGSDFTLTLSLQTEDVAWYCCQYYSNRSFGQTKLEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 109 | 411D07 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of VL of<br>411D07              | GACATCGTGATGACCACTGCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGG<br>GCCACATCACTGCAAGTCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCAACAATTAAGA<br>ATTACTTAGCTTGGTACACAGAAATCAGGACAGCTCTTAAGTTGCTCATTTA<br>CTGGGCACTTACCGGGAAATCCGGGGTCCCTGACCGAATTCAGTGGACGCGGT<br>CTGGGACAGATTTCACCTCACCATTACAGAGCTGCACTGAAGATGTGGACG<br>TTTATTACTGTACGCAATATTATAGTAATGCAAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCT<br>GGAGATCAAC                                                                                                                                                       |
| 110 | 411D07 – full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 411D07<br>light chain          | DIVNTGSPDPSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSGQPKLLTYW<br>ASTRESGVDPDRPSGSGSDFTLTLSLQTEDVAWYCCQYYSNRSFGQTKLEIK<br>RTVAAPSVEFPPSDQLKSGTASWCLNNFPREANQWIKVDNALQSGNSQESV<br>TEQDSKDSYLSSTLTLSKADYBKHKVACEVTHOGLSPVTKSFNRGEC<br>GACATCGTGATGACCACTGCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGG<br>GCCACATCACTGCAAGTCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCAACAATTAAGA<br>ATTACTTAGCTTGGTACACAGAAATCAGGACAGCTCTTAAGTTGCTCATTTA<br>CTGGGCACTTACCGGGAAATCCGGGGTCCCTGACCGAATTCAGTGGACGCGGT<br>CTGGGACAGATTTCACCTCACCATTACAGAGCTGCACTGAAGATGTGGCAG |
| 111 | 411D07 – full light<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of<br>411D07 light chain        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|     |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                         |                                                       | TTTATTACTGTGCAATATTATAGTAATCGAGTTTGTGCGCAGGGGACCAAGCT<br>GGAGATCAAMCGTACGTGGCCGCTCCCTCGTTCATCTTCCACCTTCGA<br>CGAGCAGCTAAGTCCGGACCGCTTCTGTGTGTGCTGCTGACCAACTCTA<br>CCCCCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAGGTGGACCAAGCCCTGCAGTCCGCA<br>ACTCCAGAAATCCGTGACCGAGCAGCTCCAGAGCAGCACTACTCCTGT<br>CCTCACCTGACCCCTGTCACAGGCCGACTACGAGAACCAAGGTGTACGCT<br>GCGAAGTGAACCAACAGGCGCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGCTTTCAACG866<br>GCGAGTGT<br>GFTFSYIW |
| 112 | 385F01 – CDRH1<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 385F01 using IMG1  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 113 | 385F01 – CDRH2<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 385F01 using IMG1  | IKEDGSEK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 114 | 385F01 – CDRH3<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 385F01 using IMG1  | ARNRLYSDFLDN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 115 | 385F01 – CDRH1<br>(Kabab)               | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 385F01 using Kabab | SYWMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 116 | 385F01 – CDRH2<br>(Kabab)               | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 385F01 using Kabab | NIKEDSEKYYDSYKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 117 | 385F01 – CDRH3<br>(Kabab)               | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 385F01 using Kabab | NRLYSDFLDN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 118 | 385F01 – Heavy chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>385F01    | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMSWVRQAPGKLEWVANKED<br>GSEKYYDSYKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRAEDTSVYCARNRLYSDFLDNW<br>GQGTLVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 119 | 385F01 – Heavy chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>385F01  | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGCTCAGCTGGGGGGTCCCT<br>GAGACTTCCTGTGAGCCTCTTGATTCACTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTG<br>GGTCGCGCAGGCTTCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCGCAACATCAAGAAAG<br>ATTGGAAGTGAATACTATGTGACTGTGAGAGGCCGATTACCACTTCCA<br>GAGACAACGCCAAGAACTACTGATCTGTGCAATGAACAGCTTGAGAGCCGAGG<br>ACACGTCGTGTATTACTGTGCGAATAATGACTCTACAGTGACTTCTCTGACAA<br>CTGGGGCCAGGAAACCTTGCTACCGCTCTCTCCTAG                                |
| 120 | 385F01 – full heavy<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 385F01<br>heavy chain          | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMSWVRQAPGKLEWVANKED<br>GSEKYYDSYKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRAEDTSVYCARNRLYSDFLDNW<br>GQGTLVTVSSASTKGPSVPLAPSSKTSGGTALGLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSC<br>DKTHTCPGPAPRLGGPSVLPFPPKQDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>VYVDSGEVHNAAKTRPREQYNSTIRVSALTLLHQDMLNGKEYCKRVSNAKALPAP                                                            |



|     |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|---------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                       |                                                      | IENTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTRKNQVLSLTLYKGFYPSDIAVEWESNGQPRE<br>NNVYKTTIPVLDSDGSFPLYSKLTVDKSRWQQGNWFSQSMHEALHNHYTQKSLSL<br>SPCK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 121 | 385F01 – full heavy<br>chain sequence | Nucleic acid sequence of 385F01<br>heavy chain       | GAGGTGCAGCTGTGTGAGTCTTGGGGGAAGGCTTGTCCAGCTTGGGGGGTTCCT<br>GAGACTTCTCTGTGCAGCTCTTGATTCACGTTTAGTAGCTATTGATGAGTTG<br>GGTCCGCGAGCTCCAGGGAGGGGCTGAGTGGGTGGCGACACATCAAGAGAG<br>ATTGAAGTGAAGAAATACTATGTGCAGCTGTGAAGGGCCGATTGACCATCTCA<br>GAGACAGCCAGAACTACTGTATCTGCAAAATGAACAGCTGAGAGCCGAGG<br>ACAGTGTGTATTACTGTGGAGAAATCGACTTACAGTACACTTCTTGACAA<br>CTGGGGCCAGGGAACTTGATACCGTTCTCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTC<br>TGTGTTCCTCTTGACCCCTTCAGCAAGTCCACTTGTGGCGAACAGCGCTCT<br>GGGCTGCTCTGTGAAGGACTTATCCCGAGCTGTGACCGGTGTCTGTGAACTC<br>TGGCGCTGTGACAGCGAGTGCACACTTCCCTGCTGTGTGCACTCTCCGG<br>CTGTACTCCCTGCTCGTGTGACCGTGTCTCAGCTCTTGGGACACCA<br>GACCTACATCTGCAGTGAACCAACAGCCCTCCACACCAAGTGGACAGAA<br>GGTGAACCAAGTCTGTGACAGAACCAACCTGTCCCTTGTCTGTGCC<br>TGAAGTGTGGGGGACCTTCCGTTCTCTTCTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACAC<br>CTGTGATCTTCCGGACCCCGAAGTGAAGTGTGATGTGTGATGTGTGATGTGCA<br>CGAGACCTGTGAGTGAAGTCAATTGTGTGAGTGAAGGGGTGGAAGTGCACAA<br>CCCCAAGACCAAGCTTAGAGAGAACGTACACTCAGCTACCGGGTGTCTC<br>CTGTGACCGTGTGTGACAGAGATTGTGTGAAGGCGAAGAGTACAAAGTGCAA<br>GGTGTCAACAAAGGCTCTGCTGTCCCTCATCGAAAGACATCTCCAGGCGAA<br>GGGCGAGCCCGGGAGCCAGGTGTACACACTGCCCCAGCAGGAGGAGAGCT<br>GACCAAGAACCAAGGTGTCTGTGACTGTCTGTGAAGGCTTACCCCTCCGA<br>TATGCGCTGTGAATGGAGTCCAGAGCCAGCTGAGACACTACAAAGACAC<br>CCCCCTGTGTGACTGTGAGAGGCTTATCTCTGTACAGCAAGTGAACGT<br>GGACAGTCCGGTGTGAGCAGAGGAGTGTCTCTGTCTCGTGTGATGCACGA<br>GGCCCTGTGACCAACCACTACACCCAGAAAGTCTGTCTCTGTGAGCCCGGCAAG<br>QG/SSW |
| 122 | 385F01 – CDR1<br>(IMGT)               | Amino acid sequence of CDR1<br>of 385F01 using IMGT  | QGVSSW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 123 | 385F01 – CDR2<br>(IMGT)               | Amino acid sequence of CDR2<br>of 385F01 using IMGT  | GAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 124 | 385F01 – CDR3<br>(IMGT)               | Amino acid sequence of CDR3<br>of 385F01 using IMGT  | QQANSIPFT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 125 | 385F01 – CDR1<br>(Kabat)              | Amino acid sequence of CDR1<br>of 385F01 using Kabat | RAEQGVSSWLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



|     |                                         |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 126 | 385F01 – CDRL2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL2 of 385F01 using Kabat | GASSLQ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 127 | 385F01 – CDRL3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL3 of 385F01 using Kabat | QQANSIPFT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 128 | 385F01 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of VL of 385F01                | DIQMTQSPSSVSASVGDRIYITTCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLYGASSLQ<br>SGVPSRFSGSGSGTEFLITISLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGIKVDIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 129 | 385F01 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of VL of 385F01              | GACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTCCGCTGTGTCATCTGTGAGACAGA<br>GTCACATCACTTGTGCGCCAGTCAGGGTGTAGCAGCTGTAGCTGGTAT<br>CAGCAAAATCAGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGTGATCAGTTTG<br>CAAGTGGGGTCCATCAGATTCAGCGCAGTGAATCTGGGACAGATTCAAT<br>CTCACCATCAGACCTGCAGCTGAAGATTTTGCACCTTACTATTGTCAACAG<br>CTACAGATCCCATTCATCTTGGCCCTGGGACCAAGTGAATATCAAC                                                                                                                                                                                                             |
| 130 | 385F01 – full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 385F01 light chain          | DIQMTQSPSSVSASVGDRIYITTCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLYGASSLQ<br>SGVPSRFSGSGSGTEFLITISLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGIKVDIKRTVAAP<br>SVIFPSPDEQLKSGTASVCLINFPYPREAKVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYSLSSTLTLSKADYERHKRYACEVTHQGLSPVTKSPNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 131 | 385F01 – full light<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of 385F01 light chain        | GACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTCCGCTGTGTCATCTGTGAGACAGA<br>GTCACATCACTTGTGCGCCAGTCAGGGTGTAGCAGCTGTAGCTGGTAT<br>CAGCAAAATCAGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGTGATCCAGTTTG<br>CAAGTGGGGTCCATCAGATTCAGCGCAGTGAATCTGGGACAGATTCAAT<br>CTCACCATCAGACCTGCAGCTGAAGATTTTGCACCTTACTATTGTCAACAG<br>CTAAGATTCCTTCACTTCTGCTGCTGAACTTCTACCCCCGAGGCCAA<br>GGTGAAGTGAAGTGAAGACGCTTCGAGTCCGGCACTCCAGGAATCCGT<br>GACCGACGAGCTCCAGAGACAGACTTACTCTCTCCACCTGACCTT<br>GTCCAAGGCCGACTACGAGACACAAAGGTGTACGCTGCGAAGTGAACCA<br>GGGCGCTGTAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGGGAGTGT |
| 132 | 413D08 – CDRH1<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH1 of 413D08 using IMG1  | GFTRITVG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 133 | 413D08 – CDRH2<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH2 of 413D08 using IMG1  | IWYDGSNK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 134 | 413D08 – CDRH3<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH3 of 413D08 using IMG1  | ARDMDYFGMDV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 135 | 413D08 – CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1 of 413D08 using Kabat | ITGMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|     |                                         |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136 | 413D08 – CDRH2<br>(Kabati)              | Amino acid sequence of CDRH2 of 413D08 using Kabati. | VIMYDSSKNKYAADSVKIG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 137 | 413D08 – CDRH3<br>(Kabati)              | Amino acid sequence of CDRH3 of 413D08 using Kabati. | DMVDYFGMDV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 138 | 413D08 – Heavy chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of 413D08      | QVQLVSEGGGVGPGGSLRLSCAASGFRITRYGHHWVRQAPRKGLEWVAIVMYD<br>GSNKTVAQSVYSGFRITSRDINSNTLTLYIQMNSLRAMEDYAVYCARMDYFGMDWV<br>GGQITLVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 139 | 413D08 – Heavy chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of 413D08    | CAGGTGACACTGGTGGAGAGCTGGGGGAGAGCGTGGTCCAGCTGGGAGAGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGGACAGGCTGTGGATTACCTCTCGTATTTATATGGCATCTGATG<br>GGTCCGACAGGCTCGAGGCAAGGGAGCTGGAGTGGGATGTATATGATGATG<br>ATTGGAAGTAAATAATTAATCTAGTCTGACTCCGTGMAAGGGCCGATTCACATCTCA<br>GAGACAGTATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTA<br>ATTGGAAGTAAATAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTA<br>GAGACAAATTCGACCAACACGCTGTATCTGCAATATGAACAGCTGGAGACCGGAGG<br>AAGCGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATTAATGAAGTATTCGGTATATGAGAGTCT<br>GGGGCCAGAGGACACAGGCTCTCTCTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 140 | 413D08 – full heavy<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 413D08 heavy chain            | QVQLVSEGGGVGPGGSLRLSCAASGFRITRYGHHWVRQAPRKGLEWVAIVMYD<br>GSNKTVAQSVYSGFRITSRDINSNTLTLYIQMNSLRAMEDYAVYCARMDYFGMDWV<br>GGQITLVYSSAATTKGSPFLVLPSSKTSISGGLTAIGQLYVDPEPVYLVNMSGAL<br>TSGVHTPPAVLQSSGLYSLVLYTPSSSLGTQYITGNVHHKSPNKKDKRPEKSC<br>DKTHTPDPAPRLLEGSPFLPPKPKDPLMKSPTEVTCVWDVSEDEPKVRL<br>WYVDGSEVHNAAKTPREEDYNASTRYWSVLTLVHQDWLNGEKIKCKSNKALPAP<br>LEKTSKAGQPRQPRQYTLVPSRDELTKNQVSLTLLVQKGFPSDIAYEWESNGEPL<br>NNYKTTTPPVLDSDGSFLLYSKLTDKSRWQGGQSNFQCSYMEHALHHHTQYSLSL<br>SPRK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 141 | 413D08 – full heavy<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of 413D08 heavy chain          | CAGGTGACACTGGTGGAGAGCTGGGGGAGAGCGTGGTCCAGCTGGGAGAGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGGACAGGCTGGGATTACCTCTCGTATTTATATGCAATGATGATG<br>GGTCCGACAGGCTCGAGGAGAGGGAGCTGGAGTGGGACAGTATATGATGATG<br>ATTGGAAGTAAATAATTAATCTAGTCTGACTCCGTGMAAGGGCCGATTCACATCTCA<br>GAGACAGTATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTA<br>AAGAGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATTAATGAAGTATTCGGTATATGAGAGTCT<br>GGGGCCAGAGGACACAGGCTCTCTCTGAGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT<br>TGTTCCTCTTGGCCCTCTTCCAGCAAGTCCACTCTGGGCGAGCAAGCCGCTCTGG<br>CTGCTGCTGTGMAAGACTTATCCCGAGGCTGTGACCGTGTCTGTGMAACTCTG<br>GGCTCTGACACGAGGGAGTGGACACTTCTCTGCTGTGTGCTGTGCTGTGCTGTGCTGTGCT<br>TGTAATCTCTGTCTCTGTGTGACCGTGGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT<br>CTTACATCTGTGCAATCTGMAACCAAGCCCTCCACAGGAGTGGAGCAAGGAG<br>TGGACCCCAATCTCTGTGCAAGAGCCCAACACTGTCTCCCTTGTCTGTCCCTCA<br>ACTGTGGGCGGAGACTTCTGTCTCTGTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT |

|     |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                         |                                                       | GATGATCTCCGGACCCCGGAAGTGACTGCTGGTGGTGGATGGTGTCCACGAGGACCCCTGAAGTAAGTTCATTGGTACTGGAAGGCGGTGGAAGTGCACAAAGC<br>CAGACCAAGCTTAGAGAGGAACACTACACTCCTACCGGGTGGTCCGT<br>GCTGACCGTGCACAGGATTGGCTGAAGGCGAAAGTACAAAGTCAAGGT<br>GTCCAACAAGGCCCTGCTGCCCCATCGAAGAACATCTCCAAAGCCAAAGG<br>CCAGCCCCGGGAACCCAGGTGACACTGCCCCCTAGCAGGAGCAGCTGAC<br>CAGAACCAAGGTGCTCCTGACTGCTGCTGGAAGCTTACCCCTCGATAT<br>CGCCGTGGAATGGAGTCCACGGCCAGCTGAGAACACTACAAAGCACCC<br>CCCTGCTGACTCCAGGCTCATCTTCTCTTACAGCAAGTGCAGTGA<br>CAAGTCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGACGAGGC<br>CTGCACAACTACTACCCCAAGAGTCCCTGCTGAGCCCGGCAAG |
| 142 | 413D08 – CDRL1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 413D08 using IMGT  | QGIKND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 143 | 413D08 – CDRL2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 413D08 using IMGT  | AAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 144 | 413D08 – CDRL3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 413D08 using IMGT  | LQHNSYPRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 145 | 413D08 – CDRL1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 413D08 using Kabat | RASQGIKNDLG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 146 | 413D08 – CDRL2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 413D08 using Kabat | AASSLQS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 147 | 413D08 – CDRL3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 413D08 using Kabat | LQHNSYPRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 148 | 413D08 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of VL of<br>413D08                | DIQMTQSPSSLSASVGDRIYITCRASQGIKNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQS<br>GVPSPFSGSGSGTEFLITISLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQTKVEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 149 | 413D08 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of VL of<br>413D08              | GACCTCCAGATGACCCAGCTCCTCATCTCCCTGCTGCTGATCTGTAGGAGACAGA<br>GTACCATCATCTGCCCCGCGCAAGTCAGGGCATTAGAATGATTTAGGCTGGTAT<br>CAGCGAACAACAGGGAAAGCCCTTAAGGCCGTGATCTATGCTGATCAGTTTG<br>CAAGTGGGGTCCATCAAGGTTTCAGCGCAGTGAATCTGGGACAGAAATTCAC<br>CTACCAATCAGCAGCCTGCGAGCTGAAGATTTTGCACCTATTACTGTCTACAGC<br>ATAATAGTTACCTCTGGAGCTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAC                                                                                                                                                                                                                                          |
| 150 | 413D08 – full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 413D08<br>light chain          | DIQMTQSPSSLSASVGDRIYITCRASQGIKNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQS<br>GVPSPFSGSGSGTEFLITISLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQTKVEIKRTVAAP<br>SVTFPPSDEQLKSGTASVWCLNNFYPREAVQWQVNDALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYERKRYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|     |                                      |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|--------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 151 | 413D08 – full light chain sequence   | Nucleic acid sequence of 413D08 light chain        | GACCTCAGATGACCCAGTCTCATCTCCCTGCTGCATCTGTAGAGACAGA GTACCACTACTTCCCGGGCAAGTCAAGGCCATTAGAAATGATTAGCTGTAT CAGGAGAACCAGGGAAAGCCCTTAGCGCTGATCTATGTGATCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCATCAAGTTCAAGGGCAGTGGATCTGGGACAAATTCAC TCTCAATCAGACACCTGCAGCTTGAAGATTTGCACTTATTACTGTCTACAG ATATAGTTACCCCTGGACGTTTCGGCCAAAGGACCAAGTGGAAATCAACGTA CGGTGGCCGCTCCCTCCGTTTCATCTCCACCTCCGACGAGACAGCTGAAGT CCGGACACCGCTTCTGTGTGTGTGCTGCTGACACACTTACCCCGGAGGCCA AGGTGAGTGGAAAGTGGACACAGCCCTGAGTCCGGCACTCCAGGAATCCG TGACGAGCAGGACTCCAAGACAGACACTTCCCTGCTCCACCTGACCC GTTCAAAGGCCGACTACGAAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCAC AGGCCCTGTCTAGCCCGGTGACCAAGTCTTTCACCGGGGCGAGTGT GGSISSSDW |
| 152 | 386H03 – CDRH1 (IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH1 of 386H03 using IMG1  | IFHSGNT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 153 | 386H03 – CDRH2 (IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH2 of 386H03 using IMG1  | VRDGSSTV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 154 | 386H03 – CDRH3 (IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH3 of 386H03 using IMG1  | SSDWWS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 155 | 386H03 – CDRH1 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1 of 386H03 using Kabat | EIFHSGNTNTPSLKS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 156 | 386H03 – CDRH2 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2 of 386H03 using Kabat | DGSGSY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 157 | 386H03 – CDRH3 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3 of 386H03 using Kabat | GVQLQESGPGIWKPSGTLSTCAVSGSISSSDWWSWROPKGLFWITGEIFHS GNTNTPSLKSRVTITSDKSKNQISRLNSYTADTAIVYTCVRDGSSTVWGQGLT VTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 158 | 386H03 – Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of 386H03    | CAGGTGACGTGACAGAGTGGGGCCAGAGCTGTGAAGCTTTCGGGGACCTT GTCCCTCACTGAGCTGTCTGTGGTCCATCAGCAGTAGTGAAGTGGTGGAG TTGGGTCCGCCAGCCCTCCGAGGAGGGCTGGAGTGAATGGGAAATCTTTC ATAGTGGAAACCACTACACCCGTCCTCAAGAGTGGAGTGCACATATCACT AGACAGTCCAAGACCAAGATCTCCCTGAGGCTGAACCTGTGACGCGCGGGA CAGGCGGTGATTACTGTGTGAGAGATGTTCCGGGAGATTACTGGGGCCAGG GAACCTTGGTCACTGCTCTCAG                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 159 | 386H03 – Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of 386H03  | GVQLQESGPGIWKPSGTLSTCAVSGSISSSDWWSWROPKGLFWITGEIFHS GNTNTPSLKSRVTITSDKSKNQISRLNSYTADTAIVYTCVRDGSSTVWGQGLT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 160 | 386H03 – full heavy chain sequence   | Amino acid sequence of 386H03 heavy chain          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



|     |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                       |                                                      | VYNSASTKGFSLFPLAPSSKSTSGGTALGCLVMDYPPFPYTVSNWSGALTSGVH<br>TTPAVLQSSSLVSLSSVTVTPSSSLGTQYITCNWNHPSNTKADKVERPSCDKHT<br>CPCPAPELLGPFVFLFPPPKMDLTMSRPEVTCVWDVSHEDPEKFNWVYDQ<br>VE/HNAKTPREEDYNSTRVWSVLTVLHQDWLNGEKYKVSXKALPAPIEKTIS<br>KAKGQPREPOQYVTLTPSRDELTKNOVSLTQLYKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSQSFRLYSKLTVDKSRWQDQWVFSQSNHFEALHNHYTOKSLSPKQK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 161 | 386H03 – full heavy<br>chain sequence | Nucleic acid sequence of<br>386H03 heavy chain       | CAGGTGCACGTGCAGAGTGGGGCCGAGACTGATGAACTTCGGGACCT<br>GTCCCTACCTGGCGCTGTCTGTGATGATCATACAGATAGTACTGATGAG<br>TTGGGTCGCGCAGCCGCCGAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAATCTTTC<br>ATAGTGGGAACACCACTACACCCGCTCCCTCAAGATGAGTCACTATCAGT<br>AGACAGTCAAGAACCAAGATCTCCCTGAGGCTGAACCTGTGACCGCCGGGA<br>CAGGCCGTGTATTACTGTGAGAGATGGTTGGGGAGTTACTGGGGGCCAGG<br>GAACCTTGATACCGTCTCTCAGCCAGACACCAAGGCCCTCTGTGTCCCTC<br>TGGCCCTTTCAGCAAGTCACTCTGGGGGACACGCCCTCTGGGCTGCTG<br>TGAAGACTTATCCCGAGCTGTGACGCTGTCTGGAACCTGGGCGCTGSA<br>CCAGGGAGTGCACCTTCCCTGTGTGCTGTGAGTCTCCGGGCTGTACTCC<br>TGTCTCGTGTGACCGTGTCTTCCAGCTCTCTGGGGACCCAGACCTACATCT<br>GCAACGTGAACCCAGCCCTCCACACCAAGGTTGGAGCAAGAGTGGACCA<br>ACTCTGCGACAAACCCCAACCTGTCCCTTGTCTGTCCCTGMACTGTGG<br>GGGACCTTCCGTGTCTGTTCCTCCCAAGGCCAAGGACACCTGATGATCT<br>CCCGAACCCCGAAGTACCTGCTGTGGTGGATGTGTCCGACAGGACCT<br>GAAGTGAAGTTCAATTGTGACGTGAGCGGCTGGAGTGCACACGCAAGACC<br>AAGCTTAGAGAGAACTGACCTCACTACCGGGTGTGTCTGTGTGAC<br>GTGCTGCACAGGAATTGGCTGAACGCGCAAGAGTACAGTGCMAAGGTGCTCAAC<br>AAGGCTCTCTGCTGCTCCANTGMAAGACATCTCCAGGCTCAAGGCCAGCCC<br>CGGGAACCCGAGGTGTACACACTGCCCTTAGCGGAGAGAGTGAACAGAAC<br>CAGGTGTCTGTGACCTGTCTGTGAAGGCTTACCCCTCGATATGGCCGTG<br>GAATTGGAGTCCAGCGGCCAGCTTGAGGAACAATACAGACACCCCTGTG<br>CTGGACTCCAGCGGCTATTTCTGTGTGACAGAGTGAAGTGGACAGTGC<br>CGGTGGCAGCAGGCGCAAGGTGTCTCTGTGTGTGATGACAGAGGCTCTGAC<br>AACCACTACACCCAGAAAGTTCCTGTCTCTGAGGCCCGGCAAG |
| 162 | 386H03 – CDRL1<br>(IMG1)              | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 386H03 using IMG1 | QSVLYSSNNKNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 163 | 386H03 – CDRL2<br>(IMG1)              | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 386H03 using IMG1 | WAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 164 | 386H03 – CDRL3<br>(IMG1)              | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 386H03 using IMG1 | QQYVSTRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|     |                                         |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 165 | 386H03 – CDRL1<br>(Kabati)              | Amino acid sequence of CDRL1 of 386H03 using Kabati | KSSQSALVSSNNKNVLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 166 | 386H03 – CDRL2<br>(Kabati)              | Amino acid sequence of CDRL2 of 386H03 using Kabati | WASTRES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 167 | 386H03 – CDRL3<br>(Kabati)              | Amino acid sequence of CDRL3 of 386H03 using Kabati | QQYVSTRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 168 | 386H03 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of 386H03     | DIWNTQSPDLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNVLAWYQQKPGQPPKLLYW<br>ASTRESGVPRFSGSSTGIDFTLTSSLAQAEVAVYTCQYSTRFQGTLEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 169 | 386H03 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of 386H03   | GGACATCGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGG<br>GCCACCATCTACGCAAGTCCAGCCAGAGTSTTTATACAGCTCCACATTAAGA<br>ACTACTTACTGTTGACGACGAAACCAAGACAGCTCTTAACTGCTCATTTA<br>CTGGGACATCTACCCGGGAATCCGGAGTCTCTGACCGATTCAAGTCAAGAGGAGT<br>CTGGGACATCTACCCGGGAATCCGGAGTCTCTGACCGATTCAAGTCAAGAGGAGT<br>CTGGGACATCTACCCGGGAATCCGGAGTCTCTGACCGATTCAAGTCAAGAGGAGT<br>TTTATTACTGTCAGCAATATTATTAGTACTGACAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCT<br>GGAGATCAAC |
| 170 | 386H03 – full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 386H03 light chain           | DIWNTQSPDLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNVLAWYQQKPGQPPKLLYW<br>ASTRESGVPRFSGSSTGIDFTLTSSLAQAEVAVYTCQYSTRFQGTLEIK<br>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVQLINNPREAKVQWKIDNALQSGNSQESV<br>TEQDSKDSITYSLSSITLTISKADYERHKVACEVTHQSLSPVYTKFHNIGEC                                                                                                                                                                                                |
| 171 | 386H03 – full light<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of 386H03 light chain         | GGACATCTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGG<br>GCCACCATCTACGCAAGTCCAGCCAGAGTSTTTATACAGCTCCACATTAAGA<br>ACTACTTACTGTTGACGACGAAACCAAGACAGCTCTTAACTGCTCATTTA<br>CTGGGACATCTACCCGGGAATCCGGAGTCTCTGACCGATTCAAGTCAAGAGGAGT<br>CTGGGACATCTACCCGGGAATCCGGAGTCTCTGACCGATTCAAGTCAAGAGGAGT<br>TTTATTACTGTCAGCAATATTATTAGTACTGACAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCT<br>GGAGATCAAC                                                           |
| 172 | 389A03 – CDRL1<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRL1 of 389A03 using IMG1   | GGSSSSSSSY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 173 | 389A03 – CDRL2<br>(IMG1)                | Amino acid sequence of CDRL2 of 389A03 using IMG1   | IVSTGTT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|     |                                      |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|--------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 174 | 389A03 – CDRH3 (IMG1)                | Amino acid sequence of CDRH3 of 389A03 using IMG1  | ALSTAAQPEYFHR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 175 | 389A03 – CDRH1 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1 of 389A03 using Kabat | SSSYCG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 176 | 389A03 – CDRH2 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2 of 389A03 using Kabat | SYSTGYTYNPSLKS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 177 | 389A03 – CDRH3 (Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3 of 389A03 using Kabat | STAAQPEYFHR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 178 | 389A03 – Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of 389A03    | QLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGGSSSSSYCGWIRQPPGKGLDWIGSYSTGYTYNPSLKSRYVTISIDTSKIQFSCLLTSYTAADTAVYYCASTAAQPEYFHRWGQGLTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 179 | 389A03 – Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of 389A03  | CACCTGCAGGAGTGGGGCCAGGCTGTGTGAACCTTGGAGACCTGTCCCTCACCTGACTGTTCTGTGTGGCTCCATGACGATAGTATTACTGCGGCTGGATCCGACGCCCCCTGGAGAGGGCTGGACTGGATTGGGAGTATCTATTCTACTGGGTACACTTACACCCGCTCCCAAGAGTGAAGTCAACCTTCCATAGACA CGTCCAGAACCAAGTTCTATGCTGTGATCTGACTGTGACCGCCGACACACGCGTGTGATTACTGTGGATAGTACAGACAGCTGGCTTGAATACTTCATC GCTGGGGCCAGGACCTGTGTACCGTCTCTCAG                                                                                                                                                                             |
| 180 | 389A03 – full heavy chain sequence   | Amino acid sequence of 389A03 heavy chain          | QLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGGSSSSSYCGWIRQPPGKGLDWIGSYSTGYTYNPSLKSRYVTISIDTSKIQFSCLLTSYTAADTAVYYCASTAAQPEYFHRWGQGLTVSSASTGPSVPLAPSSKSTSGGTALGLVQVDFPEPVTVSNNSGALTSGVHTPPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICVNHKPSNTKDKKVEPKSCDKHTCPKPAPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVWDVSHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTRPREQYNSTYRVSVLTVLIHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTRNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSWMHEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                           |
| 181 | 389A03 – full heavy chain sequence   | Nucleic acid sequence of 389A03 heavy chain        | CACCTGCAGGAGTGGGGCCAGGCTGTGTGAACCTTGGAGACCTGTCCCTCACCTGACTGTTCTGTGTGGCTCCATGACGATAGTATTACTGCGGCTGGATCCGACGCCCCCTGGAGAGGGCTGGACTGGATTGGGAGTATCTATTCTACTGGGTACACTTACACCCGCTCCCAAGAGTGAAGTCAACCTTCCATAGACA CGTCCAGAACCAAGTTCTATGCTGTGATCTGACTGTGACCGCCGACACACGCGTGTGATTACTGTGGATAGTACAGACAGCTGGCTTGAATACTTCATC GCTGGGGCCAGGACCTGTGTACCGTCTCTCAGCAGCAACAGGGCCCTCTGTGTTCCCTTGGCCCCCTCCAGCAAGTCACTTGGCGGAACCGCCGCTC TGGGCTGCTGTGAGGAACTACTCCCGAACCTGTGACCGGTCCTGTGGAACCTGTGGCGCTGTGACCAAGGAGTGAACACCTTCCCTGCTGTGCTGTGAGTCTCTCG |

|     |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 182 | 389A03 – CDRL1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 389A03 using IMGT  | QSVLYSNSKNF                                                                                                                                                                                                                                                                                | GCCTGACTTCCTCTCCGCTGGACCGCTGCTCCAGCTCTCTGGGGCAACC<br>AGACTTACTCTGTCMACTGTAACCAACAGCCCTCCACATCCAGAGTGGACAAAGA<br>AGGTGACACCCMAAGTCTTGGCAAGAACCCCAACCTGTCCTCCCTGTCCTG<br>CTGAACCTGCTGGGGGAGACTTCCGTTCTGCTTCCCTCCCAAGCCCAAGACACA<br>CCCTGATGATCTTCCCGGACCCCGGAAGTAGCTGCTGGTGGTGGATGTTGTTCC<br>ACGAGGACCTTSMAGTGAATTGAAATGGTAGCTGGAGGGGTGGAGTGCACA<br>AGCCCAAGACCAAGCTTAGAGAGGAACAGTAGCAATCCACTACCGGGTGGTGT<br>CCGTGCTGACCTGCTGCACAGAGATGGCTGAACCGCAAGAGTAGACAGTGA<br>AGGTGTCMAAGGGCCCTGCTGCCCCCATCGMAAGACATCTCCAGGGCA<br>AGGGCAGCCCGGGGAACCCCAAGGTGTACACATGCCCCCTAGCAGGGAGAGAC<br>TGACCAAGAACAGGTGTCTCTGACTGTCTGTGTGAAGAGCTTACTACCTCTCG<br>ATATGCGCTGGTGAATGGAGATCCAAAGGCGACAGCTGAGAAACATCAAGACGA<br>CCCCCTGTGCTGGACTCCGAGAGCTATTCTCTGTACACAGACTAGACAG<br>TGGACAAAGTCCGGGTGGCTACAGGGCAAGCTGTCTGTGCTGCTGATGTCAG<br>AGGCTCTGCAACCACTACCACTACCCCAAGAGTCTCTCTGAGCCCTGGCAAG |
| 183 | 389A03 – CDRL2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 389A03 using IMGT  | WAS                                                                                                                                                                                                                                                                                        | QSVLYSNSKNF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 184 | 389A03 – CDRL3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 389A03 using IMGT  | QQYSTPRT                                                                                                                                                                                                                                                                                   | QQYSTPRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 185 | 389A03 – CDRL1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 389A03 using Kabat | KSSQSVLYSNSKNFLA                                                                                                                                                                                                                                                                           | KSSQSVLYSNSKNFLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 186 | 389A03 – CDRL2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 389A03 using Kabat | WASTRGS                                                                                                                                                                                                                                                                                    | WASTRGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 187 | 389A03 – CDRL3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 389A03 using Kabat | QQYSTPRT                                                                                                                                                                                                                                                                                   | QQYSTPRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 188 | 389A03 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of VL of<br>389A03                | DIVMTSPDLSLAVSGERATINCKSSQSVLYSNSKNFLAWYQQKPGQPKLFITW<br>ASTRGSQVPRDSRSSSGSTFDNLITSLQAEADVYVQQYVSTPRTFSQGIKVEI<br>K                                                                                                                                                                        | DIVMTSPDLSLAVSGERATINCKSSQSVLYSNSKNFLAWYQQKPGQPKLFITW<br>ASTRGSQVPRDSRSSSGSTFDNLITSLQAEADVYVQQYVSTPRTFSQGIKVEI<br>K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 189 | 389A03 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of VL of<br>389A03              | GACATCTGATGATGACCCCAAGTCTCCAGACTTCCCTGGCTGTCTCTGGAGCGAGAGG<br>GCCACCATCACTGCAAGTCCAGCCGAGAGTGTATTAACAGCTCAACAGTAAAGA<br>ACTTCTAGCTTGGTACAGACAGAAACCGGAGACAGCTCTGCTGATTTA<br>CTGGGCACTTACCTCGGGGATCCGGGGTCTCTGACCAATCAAGTGGACGGGGT<br>CTGGGACGATTTCAATCTCCATCAAGCAAGCTCCAGGCTGGAAGATGTGGGAG | GACATCTGATGATGACCCCAAGTCTCCAGACTTCCCTGGCTGTCTCTGGAGCGAGAGG<br>GCCACCATCACTGCAAGTCCAGCCGAGAGTGTATTAACAGCTCAACAGTAAAGA<br>ACTTCTAGCTTGGTACAGACAGAAACCGGAGACAGCTCTGCTGATTTA<br>CTGGGCACTTACCTCGGGGATCCGGGGTCTCTGACCAATCAAGTGGACGGGGT<br>CTGGGACGATTTCAATCTCCATCAAGCAAGCTCCAGGCTGGAAGATGTGGGAG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|     |                                           |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 190 | 389A03 – full light chain sequence        | Amino acid sequence of 389A03 light chain                          | TTTATTACTGTCACACATATATTATGACTCTCGGACGTTTCGGCCAAAGGACCAAGTGAGATCAAC<br>DIVMTQSPDLSAVSGERATINCKSSQSVLYSNSKNFLAWYQQRPGQPKLFTYW<br>ASTRGGVYVPRISGSGSIDENLTISLQAEDEVAVYCOQYVSTPRFTGQTKVEI<br>KRTYAPSVIFPPSEDEQKSGTASWVCLINNYPRIEAVNQWVADNALQSGNSQES<br>VTEDQKOSTVLSSTLLSKADYERKHVACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC<br>GACATCGTGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGG<br>GCCACCATTCAGTCGAAAGTCAAGTCAGCCAGAGTGTATTATACAGCTCCACAGTAAGA<br>ACTTCTTAGCTTGGTACACAGAGAACCGGAGACAGCTCTTAAGCTGTTCATTTA<br>CTGGGCACTCTACCCGGGGATCCGGGGTCCCTGACCGAATCAGTGGAGCGGGT<br>CTGGGACAGATTTCAATCTCAACATCAGCAAGCTTCGACGCTGAAGATGTGGCAG<br>TTTATTACTGTCACACATATATTATGACTCTCTCGGACGTTTCGGCCAAAGGACCA<br>GGTGAGATCAACGTAAGGTGACCGCTCTCTCCGTTTCATCTTCCACCTTC<br>CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGACCGCTTCTGTCTGTGCTGCTGTAACAACTT<br>CTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCACTGGAAGTGTGACAAACGCTCTGAGTCCG<br>GCAACTCCAGGAATTCGTGACCCGAGCAGACTCCAGGACAGCACTACTCC<br>TGTCCTCAACCTGACCTGTCTCAAGGCCGACTACGAGAAACCAAGGTGTACG<br>CTTGCAGAGTGCACCAAGGCTGTCTAGCCCGTGTACCAAGTCTTTCACCC<br>GGGGCGAGTGT      |
| 191 | 389A03 – full light chain sequence        | Nucleic acid sequence of 389A03 light chain                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 192 | Human IgG4 heavy chain constant region #1 | IGHG4* 01 & IGHG4* Heavy Chain Constant Region Nucleotide Sequence | gcttcacacaaggccatcgcttccctcgtggtcctcgtctcagggacacttcgagagcacagcgcg<br>cctggtgctgctcgtcagggacacttcccgagccgtggtcgtggtgaaatcaggcgtccgtgac<br>caggcgtggtacacacttcggtcgtctacagctcctcagatctacactcctcaggcgtggtgacg<br>tgccctccagcagcttggtgacagaaactacacctgcaagtagatcacaaagccacgcaacacaaag<br>tggaacaagaggttgagttcaaatatggttccctcgtccatcagccagcacttgagttctgggggg<br>acctcagttctcgttccccaabaacccaaggacactcagatcttcctgggtcccttgaggctcaggtg<br>cgtggtggtggtgacaggaagaccccgaggttcagttcaactggtacggtggtggtggtggtg<br>tgcatatagccaagacaagccggtggtggtggtcagttcacagcagctcaggtggtggtggtggtg<br>cgtgtctgacacaggaactggtcgtgaaaggcagaaggtgagtaaggttccacaagaaggtcctcgt<br>cttcacatcgagaaacacatccaaagccaaggtgagcccgagaggtccacaggtgtacacctcgtcc<br>cattccacggagagagatcagagaaacacagttcagcttgacctgcttggttaabggtttacacctgg<br>acatgcgtggtggtggtgagaggtgcagccggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtg<br>gactgcagcgtccttctctacagccagctaaacgtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtg<br>gtttcttcgtggtcgtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtg<br>gtgtaaa |



|     |                                                       |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 193 |                                                       | Heavy Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence           | ASTKGSV/FLAPCSRSTSESTIALGLVKD/PEP/TVSMNSGALTSQVHTTPNAL<br>OSSGLYSLSVATVPSSSLGTATTCTCOWDHKPSNTVDKIRESK/GPQCSCPAPE<br>LGGSV/FLPPPKRDTLMISRTPELTCVWDVQSEDEVPQVNNVGVGEVHNAIKT<br>PREEDFNSTRVNSVLTVLQDWLNGEKYCN/SNKGLPSISIEKTITSAKQGP<br>QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF/PSDIAVEWESNPQENNTKTPPVLDSO<br>GSFELYSRLLTVKSNWQDEGNV/SCSN/MEHLNHNHTQKLSLSLQK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 194 | Human<br>IgG4 heavy<br>chain<br>constant<br>region #2 | IGHG4*<br>Heavy Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | gctttacacaaaggagccatccgctgtttccccctgggagccctggtacagagacatctcgagagacacagccg<br>ccttggtctcgtggtgacaaagagccatcccgagacgggtgagatctggtgaaatctcagagccgttcac<br>cagcggcggtgacacatcttcgggtgtctctacagctcttgagatctatctccacagcccgagcggtggagac<br>tgctccctcagcagctctgggacacgagagactacatcgacaaagagatgatacaagaccgagctacacaaagg<br>tggtacaaagaggttggtggtacaaatagttctccctcgggtccacatgacccagctctcttccggtggggg<br>acctcagttctctgtttcccccaaaacacaaagagacatctatgactctccggagacccctgagagagtg<br>cgtgtgtgtgtgagctgtagccagagaaagaccggagatccagttacatctgtaacatctgtagatccgtggag<br>tgctabagtcgcaagacaaagccgcggtggagggcagttcaacagacagctacccgtgtgtcaggtctcta<br>cgtgtctgacacagagcttggtgtgagacggcagaggtgataaagtgtaagtgtaacaaacaaaggtcttcac<br>ctctctctgagaaacacatctctcaagccaaaggtgtagcccgagaggtctctcagatgtagtatacctgtccct |
| 195 |                                                       | Heavy Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence           | ASTKGSV/FLAPCSRSTSESTIALGLVKD/PEP/TVSMNSGALTSQVHTTPNAL<br>OSSGLYSLSVATVPSSSLGTATTCTCOWDHKPSNTVDKIRESK/GPQCSCPAPE<br>LGGSV/FLPPPKRDTLMISRTPELTCVWDVQSEDEVPQVNNVGVGEVHNAIKT<br>PREEDFNSTRVNSVLTVLQDWLNGEKYCN/SNKGLPSISIEKTITSAKQGP<br>QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF/PSDIAVEWESNPQENNTKTPPVLDSO<br>GSFELYSRLLTVKSNWQDEGNV/SCSN/MEHLNHNHTQKLSLSLQK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 196 | Human<br>IgG4 heavy<br>chain<br>constant<br>region #3 | IGHG4*<br>Heavy Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | gctttacacaaaggagccatccgctgtttccccctgggagccctggtacagagacatctcgagagacacagccg<br>ccttggtctcgtggtgacaaagagccatcccgagacgggtgagatctggtgaaatctcagagccgttcac<br>cagcggcggtgacacatcttcgggtgtctctacagctcttgagatctatctccacagcccgagcggtggagac<br>tgctccctcagcagctctgggacacgagagactacatcgacaaagagatgatacaagaccgagctacacaaagg<br>tggtacaaagaggttggtggtacaaatagttctccctcgggtccacatgacccagctctcttccggtggggg<br>acctcagttctctgtttcccccaaaacacaaagagacatctatgactctccggagacccctgagagagtg<br>cgtgtgtgtgtgagctgtagccagagaaagaccggagatccagttacatctgtaacatctgtagatccgtggag<br>tgctabagtcgcaagacaaagccgcggtggagggcagttcaacagacagctacccgtgtgtcaggtctcta<br>cgtgtctgacacagagcttggtgtgagacggcagaggtgataaagtgtaagtgtaacaaacaaaggtcttcac<br>ctctctctgagaaacacatctctcaagccaaaggtgtagcccgagaggtctctcagatgtagtatacctgtccct |



|     |                                                        |              |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|--------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 197 |                                                        |              | Heavy Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence                                                                                                                                   | acatccaggagagagatgaccaaagaaccaggttcagctccgctccggtccaaaggttctacccccagcg<br>acatcgcgcggtggagggagacatagggcagccgggagaaacaacatacagaacacagctcccggtcgtg<br>gactccgaagcgtctcttctctacacgacagctacccgggacaaagatcagtggtcaggaggggaac<br>gtctctcattagcttcgtgatgcatgaggtctgtcacacatacacaagcagaagagctcttccgtctctg<br>ggataaa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 198 | IgG4 heavy<br>chain<br>constant<br>region –<br>IgG4-PE | IGHG4-<br>PE | Heavy Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence - Synthetic<br>Version A                                                                                                          | ASTGAGSPVPLAPCSNSTSSTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSWVTPSSSLGKTITCTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPPEF<br>LGSGSFLEPPPKKQDTLMISRTPETCVWDVSDGEPEVQFNWYVDGVEFHNAKTK<br>PRIEEQFNSTYRVNSLVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKAGQPREP<br>QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD<br>GSFELYSKLTVDKSRWQEGNWFSCSWMEHLHNHHTOKSLSLSLGK<br>gctccaccaaaggcccatcgctcttccctctgtgcctccgtccagagacatccgagagcacggtccg<br>cttggtgcctctgttcaaggactatctccggaacaaigacgtggtctgtggaactcagagccttgac<br>cagcggtgtgacactctccggctgtctcacagctctcagagactctactctcagcagcgtgtgtgacg<br>tgcctccagcagcttgggcagaagaacctcacactgcagagtagatacaagctccagcacaaccaag<br>tggacagaagaggttgggtcacaatagtgtccccaagcccaagcccaagccttgaaatttgaggggg<br>gactcattgattctctgttctcccaaaacccaaggaacactcattgattctccggaaccttgaggtacagt<br>gcgtgtgtgtggacgtgagccaaggaagcccgaggttcagttcaactgatacgtgagagcgtgtgag<br>gtgtcatatgtccaagaaccaagcgcgtgggtgagcagttcaacagacaglacgtgtgttctcaggtctc<br>acgtctctgaccacagactgtgaaacgtgcagaaggtacaaaggtccaaggtctccaacaaggtctcc<br>gtcatgtatcgagaaaacactctcaaaagccaagggcagcctcggagagccatcaggtgtacacctdgc<br>cccatcccaaggagagagatgaccaaagaaccaggtcagctcgtgctcgaaggttttaccctca<br>ggacatcgtcgtgagagtgagagcaatgtgcagccggaagacaaactacaagacacagctctccgt<br>gctgagactcgagactcttctctacacgacaggtcaaccgttggaacaagacaggtgtgacaggaagg<br>gaatgttcttctcagcttcgtgatgcatgaggtcttgcacacaacatacacaagaagagctctctgttc<br>ttctgggataaa |
| 199 | IgG4 heavy<br>chain<br>constant<br>region –<br>IgG4-PE |              | Heavy Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence -<br>Encoded by Synthetic Version A,<br>B & C (Two residues that differ<br>from the wild-type sequence are<br>identified in bold) | ASTGAGSPVPLAPCSNSTSSTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSWVTPSSSLGKTITCTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPPEF<br>EGGSPFLFPKPKQDTLMISRTPETCVWDVSDGEPEVQFNWYVDGVEFHNAKT<br>KPREEOFNSTYRVNSLVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKAGQPRE<br>POVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD<br>GSFELYSKLTVDKSRWQEGNWFSCSWMEHLHNHHTOKSLSLSLGK<br>Gctccaccaaaggactcaggttctctcgtccctgttcagggtcacaaagcaggtcacaccgtgc<br>ctcgggtgtgtgtgaaagaactcttccggagccaggtctctgaaatagcgaagccctcagctc<br>ccgggtgtgacacattctccgcgtgtctgacagcagcggagctgtatagcttgagcagcgtgggtacgt<br>gccatgtccagctccgtgcacaaacatacactgtcaagtgacaaagctctcacaacaaagt<br>ggacaaagcgtgtgtgagagcaaglacagctccctctgtccctctctgtctcgtccctgagttcgaaggagag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 200 | IgG4 heavy<br>chain<br>constant<br>region –<br>IgG4-PE |              | Heavy Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence - Synthetic<br>Version B                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



|     |                                                                |                       |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 203 |                                                                |                       | Heavy Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence<br>(Inactivating mutations from<br>human WT IgG4 shown in bold)                        | gctggactcgaagatcccttctctacagcaggtactaacggtgacaaagaccagtgacagagag<br>gaatgtctttctatgctccgtagtgcagtaggtcttgacacaccatcacacagaagagctctccgtgc<br>tctgggtaaa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 204 | Disabled<br>Human<br>IgG1 heavy<br>chain<br>constant<br>region | Disable<br>d<br>IGHG1 | Heavy Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence                                                                                        | ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSVWTVPPSSSLGKTTTON/DHPSNTKVDKRVESKYGPCCPCPAPF<br>VAGSPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVWDV/SQEDPEVQFNWYVDGVE/HNAK<br>TKRREEQFNSTYRW/SVLT/LHQDMLNGKEYCKR/SNKGLPSSIEKTSKAKQPR<br>EQVYTLPPSQEHTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNIGQPENNYKTTTPVLDS<br>DGSFFLYSLTYDKSRWQOQGNVFSQSYMHEALHNHYTQKSLSLGLK<br>gctccacaaaggtccatgggtccctccgacacdtcccaagagcactctgggggcacagcgg<br>ccttgggtcgtctgttcaaggaactartcccgagaccggtgacggtgctcgttggaactcagtgacctgac<br>cagcggcgtgacacactcccgctgcctacagctctcaggaactactctccagcagcgttggaacg<br>tgctctcagcagcttggacaccagactatctgcacggaatcacaaagccagccagcacacacaaag<br>tggacaaagaagtggaagccaaatcttgtagcaaaacttaacatgcccacgtgcccgccagccctgaaac<br>tggcgggggcacgtcagctctctctccccaacccaaggaacacctatgaltcccgacct<br>gaagtcacagcgttggtggacgtgagccagcaagaagaccggaagttcaagttcaacgtgacgtggac<br>ggcgttggaagtgataaigtcacagcaaaagccggcggggagcagtaacacagcagtaaccgttgg<br>tcagcgtctcacgtctgcacagagcttgtagtgaagtcacaggaagtcacagtcacaggtcttcaaca<br>aagctctccaggtcccatcgagaagaaaccatctccaagccaaggtcagcccggaagaccacaggtg<br>taacacgtgccatcccggaagtagcttgaccaaagaacagttcagcttgctggtcaaaagct<br>tctatccctcagcatcgcgttggaagtggaagcaagtggtcagccggaagacacatacaagaacac<br>gctctccgttggaactcgaagctctctcttctacagcaagctacacgttggaacagagcaggtggc<br>agccagggaagcttcttggtcttcgttagtgcagtaggtcttgacacacatcacgcagagaagct<br>ctccgtctccgggtaaa |
| 205 |                                                                |                       | Heavy Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence (Two<br>residues that differ from the<br>wild-type sequence are<br>identified in bold) | ASTKGPSVPLAPCSRSTSGSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSVWTVPPSSSLGTYTQNN/HKPSNTKVDKRVK/EPKSCDKHTHTPCRP<br>APELACAPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVWDV/SHEDEPEV/KFNWYVDGVE/HN<br>AKTRPEEYNSTYRW/SVLT/LHQDMLNGKEYCKR/SNKALPAPRIETISKAKGQ<br>PREQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNIGQPENNYKTTTPVL<br>DSDGSFFLYSLTYDKSRWQOQGNVFSQSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK<br>cgtaagctgggtgcgctccctccgtgtctatcttcacacttcgaagcagcgtgaagctcggaccgctgt<br>gtcgtgtgctcgtgaacacttatcccccggcgagcccaaggtgcagtgagaagtggaagacagcctgt<br>cagtcggtcaactccaggaatcgtgacgagcaggaactcabaagtcagcacacttccgtcttca<br>ccctgacctgttcaaggtcgaactacagaagcacaaagtgtagctgacgctgcgaagtagaccacagggc<br>cgtttaaacccttgagcaagcttttaaccggggcgaagttt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 206 | Human Ck<br>constant<br>region                                 | IGKC*0<br>1           | Ck Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence                                                                                     | RTVAAPS/FTFPSPDEQKSGTASVWCLINNF/PREAKVQWK/DNALQSGNSQESV<br>TEQDSKOSTYSLSSTLTLSKADYERKHVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 207 |                                                                |                       | Ck Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|     |                                |              |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|--------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 208 | Human Ck<br>constant<br>region | IGKC*0<br>2  | Ck Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | cgaaactgtgtgctgcacacatctgtgtctatcttccgcgcacatctgtatgtacgcagtttgtaaatctgtgaactgtcctcttg<br>ttgtgtgctctgtgtgaataattctatctccagagagagccaaagtacacagtgtgaaggtgtgtatgaacgcctcca<br>atcgggttaactccacggagagagttgtcacagagccagagagccaaagacacagcacctacagcctcagccagc<br>acctgtagctgtgacgaagcagactctgagagaaacacaaagtctatgcggcggaagtacacccatcaggg<br>ctgaagctcgcgcgtacaaagagcttcaacacaggggagagttgt |
| 209 |                                |              | Ck Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | RTVAAPS/FFPPSDEQLKSGTASV/CLINN/FPREAR/QWIKVDNALQSGNSQESV<br>TEQSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 210 | Human Ck<br>constant<br>region | IGKC*0<br>3  | Ck Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | cgaaactgtgtgctgcacatctgtgtctatcttccgcgcacatctgtatgtacgcagtttgtaaatctgtgaactgtcctctg<br>ttgtgtgctctgtgtgaataattctatctccagagagagccaaagtacacagtgtgaaggtgtgtatgaacgcctcca<br>atcgggttaactccacggagagagttgtcacagagccagagagccaaagacacagcacctacagcctcagccagc<br>acctgtagctgtgacgaagcagactctgagagaaacacaaagtctatgcctctgcgaagttaccatcaggg<br>ctgaagctcgcgcgtacaaagagcttcaacacaggggagagttgt    |
| 211 |                                |              | Ck Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | RTVAAPS/FFPPSDEQLKSGTASV/CLINN/FPREAR/QWIKVDNALQSGNSQESV<br>TEQSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 212 | Human Ck<br>constant<br>region | IGKC*0<br>4  | Ck Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | cgaaactgtgtgctgcacatctgtgtctatcttccgcgcacatctgtatgtacgcagtttgtaaatctgtgaactgtcctctg<br>ttgtgtgctctgtgtgaataattctatctccagagagagccaaagtacacagtgtgaaggtgtgtatgaacgcctcca<br>atcgggttaactccacggagagagttgtcacagagccagagagccaaagacacagcacctacagcctcagccagc<br>acctgtagctgtgacgaagcagactctgagagaaacacaaatctatgcctctgcgaagttaccatcaggg<br>ctgaagctcgcgcgtacaaagagcttcaacacaggggagagttgt     |
| 213 |                                |              | Ck Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | RTVAAPS/FFPPSDEQLKSGTASV/CLINN/FPREAR/QWIKVDNALQSGNSQESV<br>TEQSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 214 | Human Ck<br>constant<br>region | IGKC*0<br>5  | Ck Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | cgaaactgtgtgctgcacatctgtgtctatcttccgcgcacatctgtatgtacgcagtttgtaaatctgtgaactgtcctctg<br>ttgtgtgctctgtgtgaataattctatctccagagagagccaaagtacacagtgtgaaggtgtgtatgaacgcctcca<br>atcgggttaactccacggagagagttgtcacagagccagagagccaaagacacagcacctacagcctcagccagc<br>acctgtagctgtgacgaagcagactctgagagaaacacaaagtctatgcctctgcgaagttaccatcaggg<br>ctgaagctcgcgcgtacaaagagcttcaacacaggggagagttgt    |
| 215 |                                |              | Ck Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | RTVAAPS/FFPPSDEQLKSGTASV/CLINN/FPREAR/QWIKVDNALQSGNSQESV<br>TEQSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 216 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC1*<br>01 | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | cccaaggtcaaacccacaggtacatctgttccgcctctctgtgaaggtctcacaagtcacacaaaggtccacac<br>ttgtgtgtctgtatcagtgacttaccacggagagctgtgtacagtgctgttggaaggtcagaigtgcagcccggt<br>caagtcggtgaggtgagagctgtacccaacacccccaacacagtgcaacacagttacgtgcagcagctta<br>ctgaagctctgaagccgagcagtggaagttccacagaagctacagctgcaggtccaggtacagtgagggga<br>gtcccttggaagagacagtgagccctcacagaattttca                           |
| 217 |                                |              | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | PKANPVTVTLFPSSSEELQANKATLVCLISDPYRGATVYAWKADGSPVKKGITTTKPS<br>KQSNINKYAASSVYLSLTPEQWVSHRSYSCQVTHRGSTVERTVAPTCS                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|     |                                |                                |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 218 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC1*<br>02                   | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence – version A                                                                                         | ggtcagcccaaggccaacccatgtcatcttggtcccgccctcttgaggagctccaagccaacaaagg<br>ccacactagtggtctgatacagtgacttcaaccggaggagctgagcagtgagcccttgaaagcagatggcag<br>cccggtcaaggcgggggtggtgagaccacaaaccttcaaaacagagccaacacagatgacggccagc<br>agttaccgggctggagcccgagcccgagtggaagttccacagaagctacagctgcaggttcacgcatgga<br>agggtgacacagtgaggaaagacagtggtccctcacaagaatgttca<br>GQPKANPVTYLPSPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTAAWKADGSPYKAGVETT<br>KPSKQSNMKYMASSYLSLTPEQWKSIRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 219 |                                |                                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence – encoded<br>by version A or B<br>CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence - Version B | ggtcagcccaaggccaacccatgtcatcttggtcccgccctcttgaggagctccaagccaacaaagg<br>ccacactagtggtctgatacagtgacttcaaccggaggagctgagcagtgagcccttgaaagcagatggcag<br>cccggtcaaggcgggggtggtgagaccacaaaccttcaaaacagagccaacacagatgacggccagc<br>agttaccgggctggagcccgagctggaagttccacagaagctacagctgcaggttcacgcatgga<br>agggtgacacagtgaggaaagacagtggtccctcacaagaatgttca<br>GQPKANPVTYLPSPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTAAWKADGSPYKAGVETT<br>KPSKQSNMKYMASSYLSLTPEQWKSIRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 220 |                                |                                | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence - Version B                                                                                         | ggtcagcccaaggccaacccatgtcatcttggtcccgccctcttgaggagctccaagccaacaaagg<br>ccacactagtggtctgatacagtgacttcaaccggaggagctgagcagtgagcccttgaaagcagatggcag<br>cccggtcaaggcgggggtggtgagaccacaaaccttcaaaacagagccaacacagatgacggccagc<br>agttaccgggctggagcccgagctggaagttccacagaagctacagctgcaggttcacgcatgga<br>agggtgacacagtgaggaaagacagtggtccctcacaagaatgttca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 221 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC2*<br>01                   | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence - Version A                                                                                         | ggccaggtcdaaaggcggtctcttggtgacctgttccccaatcttcggaggaaatgacgacagctaaacaaggc<br>cacccttggtgctgagtcagcgacttcaaccttggtgacctggtcccttgaggagctgagatgacttc<br>ctggaaggccggcggtgaagaacaacacaccttcaaggcagttcaacaacaagaatgacggctctctta<br>ctgttccctgaaccttgagcgagtggaagttccacgggttctacagctgcagtgacccaagggtgttc<br>accgttggaagaagaccgttggtctctacggagtgcttc<br>ggccaggtcdaaaggcggtctcttggtgacctgttccccaatcttcggaggaggtctcaggctcaacaaggc<br>cacccttggtgctgagtcagcgacttcaaccttggtgacctggtcccttgaggagctgagatgacttc<br>ctggaaggccggcggtgaagaacaacacaccttcaaggcagttcaacaacaagaatgacggctctctta<br>ctgttccctgaaccttgagcgagtggaagttccacgggttctacagctgcagtgacccaagggtgttc<br>accgttggaagaagaccgttggtctctacggagtgcttc<br>GQPKANPVTYLPSPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTAAWKADGSPYKAGVETT<br>KPSKQSNMKYMASSYLSLTPEQWKSIRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| 222 |                                |                                | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence - Version B                                                                                         | ggccaggtcdaaaggcggtctcttggtgacctgttccccaatcttcggaggaggtctcaggctcaacaaggc<br>cacccttggtgctgagtcagcgacttcaaccttggtgacctggtcccttgaggagctgagatgacttc<br>ctggaaggccggcggtgaagaacaacacaccttcaaggcagttcaacaacaagaatgacggctctctta<br>ctgttccctgaaccttgagcgagtggaagttccacgggttctacagctgcagtgacccaagggtgttc<br>accgttggaagaagaccgttggtctctacggagtgcttc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 223 |                                |                                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence - Encoded<br>by Version A or B                                                                      | ggccaggtcdaaaggcggtctcttggtgacctgttccccaatcttcggaggaggtctcaggctcaacaaggc<br>cacccttggtgctgagtcagcgacttcaaccttggtgacctggtcccttgaggagctgagatgacttc<br>ctggaaggccggcggtgaagaacaacacaccttcaaggcagttcaacaacaagaatgacggctctctta<br>ctgttccctgaaccttgagcgagtggaagttccacgggttctacagctgcagtgacccaagggtgttc<br>accgttggaagaagaccgttggtctctacggagtgcttc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 224 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC2*<br>02 &<br>IGLC2*<br>03 | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence                                                                                                     | ggtcagcccaaggctggccctggtgactatgtgtccggctctcttgaggaggtcttaagccaacaaggc<br>cacacgtggtggtctataagtgacttaccgggagcggtgacagtggtcccttggaagaagcagatgacg<br>cccggtcaaggcgggggtggtgagaccacaaaccttcaaaacagagccaacacagatgacggccagc<br>agttaccgggctggagcccgagctggaagttccacagaagctacagctgcaggttcacgcatgga<br>agggtgacacagtgaggaaagacagtggtccctcacaagaatgttca<br>GQPKANPVTYLPSPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTAAWKADGSPYKAGVETT<br>KPSKQSNMKYMASSYLSLTPEQWKSIRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 225 |                                |                                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence                                                                                                     | ggtcagcccaaggctggccctggtgactatgtgtccggctctcttgaggaggtcttaagccaacaaggc<br>cacacgtggtggtctataagtgacttaccgggagcggtgacagtggtcccttggaagaagcagatgacg<br>cccggtcaaggcgggggtggtgagaccacaaaccttcaaaacagagccaacacagatgacggccagc<br>agttaccgggctggagcccgagctggaagttccacagaagctacagctgcaggttcacgcatgga<br>agggtgacacagtgaggaaagacagtggtccctcacaagaatgttca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 226 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC3*<br>01                   | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence                                                                                                     | ccaaggctggccctggtgactatgtgtccacacctcttgaggaggtcttaagccaacaaggctacact<br>gggtggtctataagtgacttaccgggagcggtgacagtggtcccttggaagaagcagatgacgcccggc<br>aaggcgggggtggtgagccaacacaccttcaaaacaaggccaacaagtgacggcggtccagcagctac                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



|     |                                |                |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                |                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | PKAAPSVTLPPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 227 |                                |                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | KOSINNKYAASSSYLSLTPEQWKSHSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 228 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC3*<br>02   | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | ggtagcgcgaagctgcgccctccgtgctactgttccacactctcttgaggagcttaagccaagaagc<br>cacacgtgtgtgtctataaagtgacttaccggggccagtgacagtgtccggaaagccagatagcagc<br>cccgtaagaagctgggggtggagagaccacacacccctcaacaagaagcaacacaagtagtcggtccagca<br>gtactctgagcttgagctgagcagtggaagttccacaagaagctacagctgcctgctacgctatgaaag<br>ggagcacctgtgggaagaacatgtgcctctacggaaatgttca |
| 229 |                                |                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | GQPKAAPSVTLPPSSEELQANKATLVCLISDFPGSPVTVAWKADSSPVKAGVETTT                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 230 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC3*<br>03   | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | PSKQSNINKYAASSSYLSLTPEQWKSHSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 231 |                                |                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | ggtagcgcgaagctgcgccctccgtgctactgttccacactctcttgaggagcttcaagccaagaagc<br>cacacgtgtgtgtctataaagtgacttaccggggagctgtagacagtgtccctggaagccagatagcag<br>cccgtaagaagccgggggtggagagaccacacacacttcaakaaagcaacaaatgacggtccagc<br>agctactctgagcttgagctgagcagtggaagtccacagaagctacagctgcaggtctacgctatgaa                                                    |
| 232 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC3*<br>04   | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | gggagcacgctgggaagaagacagtggtccctcaagaatgttca                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 233 |                                |                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | GQPKAAPSVTLPPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 234 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC6*<br>01   | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | PSKQSNINKYAASSSYLSLTPEQWKSHSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 235 |                                |                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | ggtagcgcgaagctgcgccctccgtgctactgttccacactctcttgaggagcttcaagccaagaagc<br>cacacgtgtgtgtctataaagtgacttaccggggagctgtagaagtggctgggaagccagatgtgcag<br>cccgtaacaacagggagtggaagaccacacacacttcaacagtagcaacaaatgacggtccagc<br>agctactctgagcttgagctgagcagtggaagtccacaagaagctacagctgcaggtctacgctatgaa                                                     |
| 236 | Human CA<br>constant<br>region | IGLC7*<br>01 & | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | GQPKAAPSVTLPPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTVAWKADSSPVNTGVETTT                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|     |                                |                | CA Light Chain Constant Region<br>Nucleotide Sequence | TPSKQSNINKYAASSSYLSLTPEQWKSHSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|     |                                |                | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence | ggtagcgcgaagctgcgccctccgtgctactgttccacactctcttgaggagcttcaagccaagaagc<br>cacacgtgtgtgtctataaagtgacttaccggggagctgtagaagtggctgggaagccagatgtgcag<br>cccgtaacaagtgagtggaagaccacacacacttcaacagtagcaacaaatgacggtccagc                                                                                                                                |

|     | IGLC7*                                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 237 |                                         | CA Light Chain Constant Region                        | agctaccctgagccttgacgcccagcagtggaagctccacagaaagctacagctgcccgggtcacgcacatga<br>aaggagcacccgtyggagaaagcagtyggcccctgcgaaatgctct                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 238 | 413G05 – CDRH1<br>(IMGT)                | Amino Acid Sequence<br>of 413G05 using IMGT           | GQPKAAPSLTLPFSSEEIQANKATLVQLVSDYFGAYTVAMKADGSPKRVGVETT<br>KPKQDSNNKVAASSTLSLTPQWKSHPYSQVTHGISTVEKTVAPAECS<br>GFTFSDYY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 239 | 413G05 – CDRH2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 413G05 using IMGT  | ISTSGSTII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 240 | 413G05 – CDRH3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 413G05 using IMGT  | ARGITGNFHYGLGV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 241 | 413G05 – CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 413G05 using Kabat | DYVMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 242 | 413G05 – CDRH2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 413G05 using Kabat | YISTSGSTTYADSVKIG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 243 | 413G05 – CDRH3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 413G05 using Kabat | GITGNFHYGLGV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 244 | 413G05 – Heavy chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>413G05    | QVQLVESGGGLVPRGSLRLSCAASGFTSDYMSNWIRQYPKGLEWVSYSTSG<br>STTYADSVKGRFTISRDNKNSLYIQMNISLAEDAAVYHCARGITGNFHYGLG<br>VWGQGITLVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 245 | 413G05 – Heavy chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>413G05  | CAGGTGCAGCTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGCTCAAGCTTGAGAGGTCCT<br>GAGACTCTCTGTGACCTCTGGATTCACTTCACTTACTACTACTAGACTG<br>GATCCGCGAGGTTCCAGGGAGGGGCTGGAGTGGTTTCATTACATTAGTAG<br>TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG<br>GGACACGCGAAGACTACTGTATCTACAAATGAACAGCTGAGAGCCGAGGA<br>CGCGGCCGTGTACTGTGCGAGAGGTAACTGGAACCTTACCTTACCACTA<br>CGGTTTGGGCGTCTGGGGCCCAAGGGACCAAGGTCACCGTCTCTCAG<br>QVQLVESGGGLVPRGSLRLSCAASGFTSDYMSNWIRQYPKGLEWVSYSTSG<br>STTYADSVKGRFTISRDNKNSLYIQMNISLAEDAAVYHCARGITGNFHYGLG<br>VWGQGITLVSSASTKGRSPFLAPSSKSTSGTALGCLVADTFPEPITYSVMS<br>GALTSGVHTPPAVLQSSGLVSLSVVPPSSSLGTQTYICNVNHPKSNITVDKVEP<br>KSCDKHTPCPKAPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEYTCVWDVSHEDPEVK<br>FNIWVDGVEVHNAKTPREQYNSTRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKAKVSKALP<br>APIETKSKAGQPREPOVYTLTPSRDELTRNOVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQ<br>PENNYKTTTPPLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQGGVWFSQVHIEALHNHTQKSL<br>SLSPQK |
| 246 | 413G05 – full heavy<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 413G05<br>heavy chain          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



|     |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 253 | 413G05 – CDR3<br>(Kabat)                | Amino acid sequence of CDR3<br>of 413G05 using Kabat  | QQVNSPLT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 254 | 413G05 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of<br>413G05    | QVPSFSCSSGADFTLTSSLPEDFATVYQQVNSPLTGGGKTRVEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 255 | 413G05 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of<br>413G05    | GTACCATCTACTTGTGGGGGAGGTCAAGGATATMAACGTGGTTAGCTGGTAT<br>CAGCAGAACCCAGGGAAGCCCTTAAGCTCTGATCTATGTCGTGATCACTTTG<br>CAAGTGGGGTTCATCAAGGTTCAAGCGGCAAGTGGGTTGGGGCAAGATTTTACT<br>CTACCATCAGCAGCGTTCAGCGCTGGAAGATTTCGAACCTACTATTGATCAACAG<br>TTAACGTTTCCGCTGCTACTTTGGGGGAGGGACCAAGGTGGAGGATCAAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 256 | 413G05 – full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 413G05<br>light chain          | DIQMTQPSFSSVSAVSGRVTITCRASQGSINSLAWYQQRKAPRLLYAASTLDG<br>GVPSFSCSSGADFTLTSSLPEDFATVYQQVNSPLTGGGKTRVEIKRVYAAP<br>SVETPSPDQSGKGTASVILNNPVPREAVQWKNDAQSGNSQSESTEDQSK<br>DSTLSSTLTLSKAIEKHKHYAEVETHQGLSPVTFSPKNGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 257 | 413G05 – full light<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of<br>413G05 light chain        | GATCTCAGATGACCGAGTCTGATCTTCGGTGTGCACTGTGAGAACACGA<br>GTACCATCTACTTGTGGGGGAGGTCAAGGATATTACAGCGTGTAGCTGGTAT<br>CAGCAGAACCCAGGGAAGCCCTTAAGCTCTGATCTATGTCGTGATCACTTTG<br>CAAGTGGGGTTCATCAAGGTTCAAGCGGCAAGTGGGTTGGGGCAAGATTTTACT<br>CTACCATCAGCAGCGTTCAGCGCTGGAAGATTTCGAACCTACTATTGATCAACAG<br>TTAACGTTTCCGCTGCTACTTTGGGGGAGGGACCAAGGTGGAGGATCAACGTA<br>CGGTGGCCGCTCCCTCGGTGTGATCTTCCCACTTCCAGCAGACAGCTGAAGT<br>CCGGACCGCTCTGTGTGTGTGTGCTGTGCTGAACAACTTATCACTCCGAGGCA<br>AAGTGTGAGTGGAAAGTGAGCAACGCCCTGCTGAGCTGGGCAATCCAGGAATCCG<br>TGACCAGACAGCACTCCAGGAGACCACTTACTCTGCTGCTCCAGCTGACCC<br>TGTCCAGCCCACTAGCAGAACCAAGGTGTACGCTTGCAGATGATCAACCCAC<br>AGGGACCTGTCTACGCCGTGACCAAGCTTTTCAACCGGGGCGAGTGT |
| 258 | 413F09 – CDRH1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 413F09 using IMGT  | GFPSYVA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 259 | 413F09 – CDRH2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 413F09 using IMGT  | ISGGGGSNT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 260 | 413F09 – CDRH3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 413F09 using IMGT  | AKDRKKQLVRAVYFDY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 261 | 413F09 – CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 413F09 using Kabat | YVAMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 262 | 413F09 – CDRH2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 413F09 using Kabat | TTSGGGGNTHTVADSVKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |







|     |                                         |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 278 | 414B06 - CDRH1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH1 of 414B06 using IMGT  | CAGCAAAACACAGGAAAGCCCTTACGCTCTGATCTGATCTATGTATCATCGAGTTTG<br>CAAGTGGGGGTGTCCTACAGGATGTTGACGGGACGATGGATTTGTGGACAGAAATTCAT<br>CTACAGTACAGAGCTGTGAGCTTGAGAGATTTTGTAACCTATATCTGTAACAGC<br>TTCTATCTAGACCGCATTAACCTTTGGCCAAAGGACACGACTTGAGATCAAAAGTA<br>CGGTGGCCGCTCTCTGTTGATCTTCTCCACTCCGACGACGACTGAAGT<br>CCGGACACCGTTGTGTGGTGTGCTGTGAAACAACTTACCTACCCCGAGAGGCA<br>AGTGTGCACTGGAGATGTGAGACACGCCCTGTGAGTGTGGGACTCCAGGAATCGG<br>TGACTGACAGAGACTCAAGGACAGCACTTCTGCTGTCTTCAACCTGTGACCT<br>TGTCACAGGCGCACTACGACAGACAAAGGTGTACGACTTCGAGAGTACCCAC<br>AGGGCTGTCTACGCTCCCGTACCAAGTCTTCAACCGGAGGCGAGTGT<br>GFTFSW |
| 279 | 414B06 - CDRH2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH2 of 414B06 using IMGT  | IKQDSEK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 280 | 414B06 - CDRH3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH3 of 414B06 using IMGT  | AR/RQWSDYSOY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 281 | 414B06 - CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1 of 414B06 using Kabat | SYMNIN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 282 | 414B06 - CDRH2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH2 of 414B06 using Kabat | NIKQGSSEKTYWDSYK/G                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 283 | 414B06 - CDRH3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH3 of 414B06 using Kabat | VRQWSDYSOY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 284 | 414B06 - Heavy chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of 414B06    | ENHLYESGGILVQPGGSLRLSCAASGFTSSYWMWNIWRQAPKGLIEWANIKQD<br>GSEKRYWDSYKGRFTFSPDAKNISLYQNIHSLRAEDTAYYYCARNRQWSDYSOY<br>WGQGTPLVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 285 | 414B06 - Heavy chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of 414B06  | GAGGTGCACCTGTGGTAGTCTGGGAGGAGGCTTGCTCAGCCTGGGAGGAGTCCCT<br>GAGACTCTCTGGACAGCTTGGAATTCACCTTTAGTACGTATTTGATGATGACTG<br>GGTCCGCCAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGATGGTGGTGAACATTAAGCAAG<br>ATGGAAGTGAAGAAATCATGTGTGGACTCTGTGAAGGCGCTGTACCGCTCTCA<br>GAGCAACGCCAAGACCTGACTGTATCTGCAATGSAACAGCTTGAGAGCCGAGG<br>ACAGGGCTGTGATTAAGTGTGAGAGATGCAACTGATCCGACTCAACTGTGACTG<br>ACTGGGAGCCAGGGAAGCCCCGGTCACTGCTCTCAG                                                                                                                                                                                                       |
| 286 | 414B06 - full heavy<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 414B06 heavy chain          | ENHLYESGGILVQPGGSLRLSCAASGFTSSYWMWNIWRQAPKGLIEWANIKQD<br>GSEKRYWDSYKGRFTFSPDAKNISLYQNIHSLRAEDTAYYYCARNRQWSDYSOY<br>WGQGTPLVTVSSAGTSPFLPPLPSSKSTGSLTAAGLAKVDLPFEPVTVSNVSGA<br>LTSGHATPVLQSSSLVSLSVNIVTPSSSLGTQITCWNAHKHSPTRIDKKVPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|     |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                       |                                                      | CDKHTHTPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTLYHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP<br>IEKTSIAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNWFSQSWHEALHNNHTQKSLSL<br>SPSK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 287 | 414B06 – full heavy<br>chain sequence | Nucleic acid sequence of 414B06<br>heavy chain       | GAGGTGCACTGTGTGAGTCTGGGGGAGGCTTGCTCAGCTGGGGGGGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGAGCTCTGGATTACCTTAGTAGCTATTGGATGAATG<br>GGTCCGCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACTAAGCAAG<br>ATGGAGTGAAGAAATACATATGTGGACTGTGGAAGGGCCGCTTACCGCTTCCA<br>GAGCAACGCAAGAACTCACTATCTGCAATGTAACACCTGAGAGCCGAGG<br>ACACGGCTGTATTACTGTGAGAGTTGACAAATGATCCGAACTACTTGACT<br>ACTGGGGCCAGGGAACTCCGGTACCGTCTCTGAGCCAGACCAAGGGCCCT<br>CTGTGTTCCCTTGAGCCCTTCAGCAAGTCACTCTGGCGGAACAGCCGCTC<br>TGGGCTGCTCTGGAAGGAACTATCCCGAGCTGTGACCGGTCTGTGGAACT<br>CTGGGCTCTGACACAGGGAGTGCACACTTCCCTGCTGTGTGCAATCTCCG<br>GCTGTACTCTCTGCTCCGTGTGTGACGCTGCTTCCAGCTCTTGAGCACTCC<br>AGACTTACTGTGCAAGTGAACACAAAGCTTCCAAACAAAGGTGACAAAGA<br>AGGTGAACCAAGTCTGCGACAGAACCCACACTGCTCCCTTGTCTGTGCC<br>CTGAACCTGTGGGGGAACTTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACCA<br>CCCTGATGATCTCCCGGACCCCCCAAGTGACTGTGTGTGTGTGTGTGTCC<br>ACGAGGACCTTGAGTGAAGTTGAATTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>ACGCCAAGACAAAGCTAGAGAGAACTACACTTCCACTTACCGGATGTGTGT<br>CCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>AGGTGTCAACAAAGGCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>AAGGCTCAAGCCCCGGAACCCCAAGTGTACACTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>TGACCAAGAACCAAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>ATATTGCGCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>CCCCCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>TGGACAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>AAGGCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT<br>GGTSSW |
| 288 | 414B06 – CDRL1<br>(IMG1)              | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 414B06 using IMG1 | QGISSW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 289 | 414B06 – CDRL2<br>(IMG1)              | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 414B06 using IMG1 | AAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 290 | 414B06 – CDRL3<br>(IMG1)              | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 414B06 using IMG1 | QQANSFPFT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



|     |                                         |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 291 | 414B06 – CDRL1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL1 of 414B06 using Kabat                                      | RAISQGISISWLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 292 | 414B06 – CDRL2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL2 of 414B06 using Kabat                                      | MASSLQS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 293 | 414B06 – CDRL3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL3 of 414B06 using Kabat                                      | QQANSFPFT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 294 | 414B06 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of 414B06                                         | DIQNTQSPSSV/SASVGDVYTTTCRASQGISISWLAWYQKPGKAPKLLTYAASSLQS<br>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCOQANSFPFTTSPGKIVDIK<br>GACATCCAGATGACCCAGTCTTCATCTTCGCTGCTGCACTGTGTAGAGACAGA<br>GTCACATCATCTGTCGGGCGAGTCAAGGATATTAGCAGCTGTTAGCTGGTAT<br>CAGCAGAACCCAGGAAAGCCCCCTAGCTCCGATCTATGCTGATCCAGTTTG<br>CAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTCAGCGGCACTGGATCTGGGACAGATTCACT<br>CTACCATTCAGCAGCTTCGACCTGAAATTTGCACTTACTATTGTCAACAGG<br>CTAACAGTTTCCCATTTCTGCTTGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAACGTAC<br>GGTGGCCGCTCCTCGTGTCATCTTCCACCTTCGACGACGACGTGAAGTC<br>CGGACCGCTTCTGTGTGTGCTGCTGCAACACTTACCCCCGAGGACAA<br>GGTGAGTGGAAAGTGGACACGCCCTGCACTCGGCACTCCCGAGGAATCCGT<br>GACGAGACGAGCTCCAGGACAGCACTACTCCCTGCTCCACCTGACCTCT<br>GTCCAAAGCCGACTACGAGAGACCAAGGCTGACGCTGCGCAAGTCAACCA<br>GGGCTGTCTAGCCCGCTGACCAAGTCTTTCAACGGGGGCAAGTGT |
| 295 | 414B06 – Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of 414B06                                       | DIQNTQSPSSV/SASVGDVYTTTCRASQGISISWLAWYQKPGKAPKLLTYAASSLQS<br>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCOQANSFPFTTSPGKIVDIKRTYAAP<br>SVTFPPSDRLKSGTASVCLINFPREKVIQWVDNALQSGNSQESYTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYBKHKVYACEVTHQGLSPVTSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 296 | 414B06 – full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 414B06 light chain                                               | DIQNTQSPSSV/SASVGDVYTTTCRASQGISISWLAWYQKPGKAPKLLTYAASSLQS<br>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCOQANSFPFTTSPGKIVDIKRTYAAP<br>SVTFPPSDRLKSGTASVCLINFPREKVIQWVDNALQSGNSQESYTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYBKHKVYACEVTHQGLSPVTSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 297 | 414B06 – full light<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of 414B06 light chain                                             | GACATCCAGATGACCCAGTCTTCATCTTCGCTGCTGCACTGTGTAGAGACAGA<br>GTCACATCATCTGTCGGGCGAGTCAAGGATATTAGCAGCTGTTAGCTGGTAT<br>CAGCAGAACCCAGGAAAGCCCCCTAGCTCCGATCTATGCTGATCCAGTTTG<br>CAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTCAGCGGCACTGGATCTGGGACAGATTCACT<br>CTACCATTCAGCAGCTTCGACCTGAAATTTGCACTTACTATTGTCAACAGG<br>CTAACAGTTTCCCATTTCTGCTTGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAACGTAC<br>GGTGGCCGCTCCTCGTGTCATCTTCCACCTTCGACGACGACGTGAAGTC<br>CGGACCGCTTCTGTGTGTGCTGCTGCAACACTTACCCCCGAGGACAA<br>GGTGAGTGGAAAGTGGACACGCCCTGCACTCGGCACTCCCGAGGAATCCGT<br>GACGAGACGAGCTCCAGGACAGCACTACTCCCTGCTCCACCTGACCTCT<br>GTCCAAAGCCGACTACGAGAGACCAAGGCTGACGCTGCGCAAGTCAACCA<br>GGGCTGTCTAGCCCGCTGACCAAGTCTTTCAACGGGGGCAAGTGT                                                                                                                    |
| 298 | Mutated 1D05 – LC<br>mutant 3           | Amino acid sequence of 1D05 kappa light chain with V to Y mutation in CDRL2 highlighted | DIQNTQSPSSV/SASVGDVYTTTCRASQGISISWLAWYQKPGKAPKLLTYAASSLQS<br>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCOQANSFPFTTSPGKIVDIKRTYAAP<br>SVTFPPSDRLKSGTASVCLINFPREKVIQWVDNALQSGNSQESYTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYBKHKVYACEVTHQGLSPVTSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 299 | 1D05 – heavy chain<br>disabled IgG1 Fc  | Amino acid sequence of IgG1 disabled variant of 1D05                                    | EVQLVESGGGLVQPGASRLSCASGFTFDYAMHWVRQYPRGDELWVSGISWV<br>RIGIGYADSVKGRFTFRDIAKNSLTLYQINSIRAEEDTALTYCAKDKHKGSGTIGSW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|     |                                                  |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                  |                                                                                                                                                    | FDTWGQGTLLVTVSSASTKGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN<br>SGALTSGVHTFPALVQSSGLYSLSWVTPSSSLGTQTYICWVNHKPSNTKVDKVE<br>PKCDKHTPCPCPAPELAGAPSPVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDVSHEDPE<br>VKFNWVVDGVEVHNAKTRPREEQYNSTRVSVLTYLHQDWLNGEKVKQVSNK<br>ALPAPERTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGPISDIAEVES<br>NGQPENNYKTTIPVLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSQVMHEALHNHYT<br>QKSLSPGK<br>QKSLSPGK<br>DIGNOTQSPSLASVGDREVTTQASQSISSVLNWVQQKPKAPRLTYVASSLSQS<br>GVSPRFSGSGSGTDFTLTLSLQPEDHATYYCQGSSTPTTGQGTRELEKRTYAAP<br>SVTFPPSDQKSGTASVCLLNNFPREKVKQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYERHKVACEVTHQGLSSPVTKSRNGEC         |
| 300 | ID05 – light chain IL-2 fusion                   | ID05 light chain sequence fused to wild-type human IL-2 sequence (IL-2 amino acid sequence is underlined and region to be varied is shown in bold) | <b>APISSTIKKQ</b><br><b>QLEHLLD</b><br>QLEHLLDQMLNGINNYKNPKLTRMLTEREPMKKATELKHLOCLEELKPLEVNLADSKNHLRPRDLISNINIVYLEKGSSETFMCEVADELTATVLELRWITECOSISLTIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 301 | Human IL-2                                       | Uniprot number: P60568<br>Full length amino acid sequence of human IL-2 (minus signal sequence)                                                    | <b>APISSTIKKQLEHLLD</b><br>QMLNGINNYKNPKLTRMLTEREPMKKATELKHLOCLEELKPLEVNLADSKNHLRPRDLISNINIVYLEKGSSETFMCEVADELTATVLELRWITECOSISLTIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 302 | Control ID05 immunocytokine HC C-terminal fusion | Heavy chain ID05 IgG1 variant fused at the N-terminus to wild-type human IL2 sequence (control)                                                    | EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTEDYAMHWVRQYRGKGLIEWVSGISMT<br>RTGIGYADSVKGRFTTFRDMAKISLYIQHNISLAEDTALTVOAKDKKSGSTYGW<br>FDTWGQGTLLVTVSSASTKGPSPVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN<br>SGALTSGVHTFPALVQSSGLYSLSWVTPSSSLGTQTYICWVNHKPSNTKVDKVE<br>PKCDKHTPCPCPAPELAGAPSPVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDVSHEDPE<br>VKFNWVVDGVEVHNAKTRPREEQYNSTRVSVLTYLHQDWLNGEKVKQVSNK<br>ALPAPERTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGPISDIAEVES<br>NGQPENNYKTTIPVLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSQVMHEALHNHYT<br>QKSLSPGKAPTSSTIKKQLEHLLDQMLNGINNYKNPKLTRMLTEREPMKKATELKHLOCLEELKPLEVNLADSKNHLRPRDLISNINIVYLEKGSSETFMCEVADELTATVLELRWITECOSISLTIT |
| 303 | IL-2 D5-9                                        | IL-2 IC45 (Del 5-9) N terminal                                                                                                                     | <b>APISSTIKQLEHLLD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 304 | IL-2 D1-9                                        | IL-2 IC46 (Del 1-9) N terminal                                                                                                                     | <b>TQLEHLLD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 305 | IL-2 D5-7                                        | IL-2 IC64 (Del 5-7) N terminal                                                                                                                     | <b>APISSTIKQLEHLLD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|     |           |                                       |                      |
|-----|-----------|---------------------------------------|----------------------|
| 306 | IL-2 D1   | IL-2 D1 N terminal IL-2<br>sequence   | PTSSSTKKTQIQLEHILLD  |
| 307 | IL-2 D1-2 | IL-2 D1-2 N terminal IL-2<br>sequence | TSSSTKKTQIQLEHILLD   |
| 308 | IL-2 D1-3 | IL-2 D1-3 N terminal IL-2<br>sequence | SSSTKKTQIQLEHILLD    |
| 309 | IL-2 D1-4 | IL-2 D1-4 N terminal IL-2<br>sequence | SSTKKTQIQLEHILLD     |
| 310 | IL-2 D1-5 | IL-2 D1-5 N terminal IL-2<br>sequence | STKKTQIQLEHILLD      |
| 311 | IL-2 D1-6 | IL-2 D1-6 N terminal IL-2<br>sequence | TKKTQIQLEHILLD       |
| 312 | IL-2 D1-7 | IL-2 D1-7 N terminal IL-2<br>sequence | KKTQIQLEHILLD        |
| 313 | IL-2 D1-8 | IL-2 D1-8 N terminal IL-2<br>sequence | KKTQIQLEHILLD        |
| 314 | IL-2 D9   | IL-2 D9 N terminal IL-2<br>sequence   | APTSSSTKKTQIQLEHILLD |
| 315 | IL-2 D9-8 | IL-2 D9-8 N terminal IL-2<br>sequence | APTSSSTTQIQLEHILLD   |
| 316 | IL-2 D9-7 | IL-2 D9-7 N terminal IL-2<br>sequence | APTSSSTQIQLEHILLD    |
| 317 | IL-2 D9-6 | IL-2 D9-6 N terminal IL-2<br>sequence | APTSSSTQIQLEHILLD    |
| 318 | IL-2 D9-4 | IL-2 D9-4 N terminal IL-2<br>sequence | APTQIQLEHILLD        |
| 319 | IL-2 D9-3 | IL-2 D9-3 N terminal IL-2<br>sequence | APTQIQLEHILLD        |
| 320 | IL-2 D9-2 | IL-2 D9-2 N terminal IL-2<br>sequence | ATQIQLEHILLD         |
| 321 | IL-2 D2-6 | IL-2 D2-6 N terminal IL-2<br>sequence | ATKKTQIQLEHILLD      |
| 322 | IL-2 D3-7 | IL-2 D3-7 N terminal IL-2<br>sequence | APKKTQIQLEHILLD      |
| 323 | IL-2 D4-8 | IL-2 D4-8 N terminal IL-2<br>sequence | APTQTQIQLEHILLD      |

|     |                                         |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 324 | C-terminal amino acid sequence of hIL-2 | Amino acids 21 to 133 of hIL-2                                                                         | LQMLNGINNYKPKLTMLTRKPYMKKATELKHQCLEELKPLRELVNLAQSKN<br>FHLRPDLISINIVVLEIKGSETFMCEYADELATIVELRWITFCQSIISTLT<br>MKRFAGITFACQLRAFTTAPKDLVVEGSGVNTMECPVERELDLAL<br>VWYWEKEDEQVIOFVAGEEDLKQPHSGFRASLPKQQLKGNALQIT<br>DVKLQDAGVYCCISYGADYKRITLVNAPRYKINQRISSVDPATSEHEL<br>ICQAGEYFEAEVYVNTNSDHQPVSGKRSVTSRTGMLLVNTSSLRVNAT<br>ANDVYCTFWRSQPGQNHTEALIEPELPAHPQNRTHWLLGSLLFLVY<br>STVLLARKQVRLDYKQGVEDTSKRNIDTQEEET<br>FTTAPKDLVVEGSGVNTMECPVERELDLALVWYWEKEDEQVIOFVAGEEDLK<br>POHNFGRASLPKQQLKGNALQITDVKLQDAGVYCCISYGADYKRITLVN<br>APRYKINQRISSVDPATSEHELICQAGEYFEAEVYVNTNSDHQPVSGKRSVTSRTG<br>MLLVNTSSLRVNATANDVYCTFWRSQPGQNHTEALIEPELPAHPQNRTHHHHH<br>HH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 325 | Mouse PD-L1                             | Uniprot number: Q9EP73<br>(ECD highlighted in <b>BOLD</b> , and cytoplasmic domain <u>underlined</u> ) | ELCDDPPELPHATFKAMAYKKGTMVINCCKGRFRKISGLVYLCTGNSSHSSW<br>DNQCQCTSSATRNITTKQVTPQPEQEKERTTENQSPWQPYDQASLPGHCREPP<br>WIENETERTYHFVWGQVWYQCQVGRALHKGPAESVCKRTHTKRTVTPQLIC<br>TGEWETSQPGSEERQASPGEGPESETSCLVTTDFQIQITEMAATMETSIFTETQ<br>VAVAGCVFLLSQLLSQLTWQRRQKRSRRIT<br>AVANGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDCAIQDTSQVHAWPDRRWQTCCELLPVS<br>QASVWACNLLIGAPDSQKLTIVDIVTLRVLDREGVRWRYMALQDFKRENLRUMAPI<br>SLQVWETHRONISWEISQASHFERHLEFARTLSQHTVEEAPLTLKQKQE<br>WICLETLLTPDQYERQVRKRLQGETTWSRWSQLARTTRPALGKDTIPWLGH<br>LLVGLSGAFGFTLVLLINCRNTGFWLKVKLCNTPDPSKFSQSSBHGSDYQKW<br>LSSPSSSPSGGLAPEISRLVLERDKVTQLLQDDKVPBPASLSNHSLTSCTFN<br>OGYFFRHLPLALEIAQVYFTYDPYSEEDPDGEGAGAPTSSSPQPLQPLSGEDDA<br>YCTTPSRDILLFSPSLGGPSPSTAPGSSGAGEERHPPSLQERVPRWDVDPQPLG<br>PPTRGPDLVDFQPEELVIREAGEEVPDAGREGVSPFWSRPGQGEFRALNARL<br>PLNTDAYLSLQELQGDPTHLV<br>LNTLTLLTPNGNEDTTADFLTTMPTDLSVSTLPLPEVQGVFNVEYNKTCWSSSS<br>EPQPTNLTLHYWYNSDNDKQKQCSHYLSEETSSGQLQKKEHLVQTFWVQIQD<br>PRIERNQATQMLKQNLVVPVAPENLTLHKLSQLELVWNNRFLNHLCLEHLQY<br>RTDWDHSVTERQSDVRRHFSLPYDQGRKTRFVRSRNPRLGSAQWSEWSH<br>PIHWGNTSKENPFLFALEAVISVSGMGLISLLCYFWLERTMPRIPLKMLEDLV<br>TEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCVSEIPKKGALGEGPAGSPCQNHSP<br>YMARPCCTLKPET |
| 326 | Mouse PD-L1 ECD His                     | Mouse PD-L1 extracellular domain with his tag                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 327 | Human IL-2R $\alpha$ chain              | Human IL-2 receptor alpha chain                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 328 | Human IL-2R $\beta$ chain               | Human IL-2 receptor beta chain                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 329 | Human IL-2R $\gamma$ chain              | Human IL-2 receptor common gamma chain                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



|     |                |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 330 | IL-7           | Human IL-7 amino acid sequence                                  | DCDIEGKDGQYVESLNVISDQLDLSMKKEISNCLNNEFNFRRIHICANKEGMR<br>FRAARLRQFLKMNSTGDPDLHLKRGEGTTLNCTGQYKGRPRPALGEAQPTKS<br>LEENSLKEQKKLNDLQFLKRLQIEKTCWMLKMGKEH                                                                                                                                                             |
| 331 | IL-15          | Human IL-15 amino acid sequence                                 | GIVHFLGCFSAQLPCTEAWVWVVISDKKIEDLQSMHIDATLYTESDVHPSCXYT<br>AMKCFLEQLQVISESGDASHDTVENLILANNLSNGVNTESGCKCEBELERKNI<br>KEFLQSFVHVQMEFNTS                                                                                                                                                                              |
| 332 | IL-21          | Human IL-21 amino acid sequence                                 | QGDORHMRRLQLDIVDQLKYNVNDLVPEFLPAPEDVETNCENSAFSCFOKAOL<br>KSNATGNNEELINLSIKLKRKPPSTMAGRQKHRLTQPCSDSYEKRPKEFLERK<br>SLQKMHQHLSSRTSGSEDS                                                                                                                                                                             |
| 333 | GM-CSF         | Human GM-CSF amino acid sequence                                | APARSPSTQPEWHNVNAIQEARLLNLSPDTAEBNNEVYVISEMFDLQEPITQLQ<br>TRLELYKQGLRGLTKLKGPLTMASHYKQHCPTPETSCATQITFESPKNLKDF<br>LVLPEDCWEPIQE                                                                                                                                                                                   |
| 334 | IFN $\alpha$   | Human IFN $\alpha$ amino acid sequence                          | CDLPQNHGLSRNTLYLHQHRRISPFQLKDRDRFRPQEWKGSQLOKAHWIS<br>VUHEMLQQFSLPHTBSSAAWNNMTLDQLHQLQHLFTCLLDVGGEGESA<br>GAISSPALTLRRYQGIQVYTKKKYSQCAWIEVRMEKSLFLSTNMQERLRKSD<br>RDLS                                                                                                                                            |
| 335 | TNF $\alpha$   | Extracellular portion of human TNF $\alpha$ amino acid sequence | GPQREEPFRDLSLSPLAQAVRSSRTPSDKPVAAHWVAMPQAEGLQWLNRRANAL<br>LANGVELRDNLVPSFGLYLYSQLFKGQGPSTHLLTHTISRNAVSYQTKVNL<br>LSAISKSPQRETPESGAEPVYEFTYLGIVQLKGGRLSAENRPDYLDFAESGQV<br>YFGILAL                                                                                                                                 |
| 336 | IL-12 $\alpha$ | Alpha chain of human IL-12 amino acid sequence                  | RNLPLYATPPDGMFQDLHNSQNLRAVSNNLQKARQTLERYCTSEEDHEDITKOK<br>TSTVEACLPLELTNESCLESNETSPTTNGSCLASKTSPMAALCTSSYEDLKNYQ<br>VERKTMNKLMDPPRQQLDQNNMLAVDELQQLNFNSETVPQKSSLEPPDYKT<br>KIKLCILLHARRIAVITDRVMSYLVAS                                                                                                            |
| 337 | IL-12 $\beta$  | Beta chain of human IL-12 amino acid sequence                   | ITWELKQDVVVELDWYDPARGEMWLTCTDPEEDGITWTLDDQSEVLGSGKTLTI<br>QVKEFGDAGQYTCCHKGGEVLSHLLHHKEDGIWSTDLDKQEPKNTFLRCEA<br>KNYSGRFTCWMLTTISTDLTPSVKSSRGSSDQGVTCGAATLSAERVGRGNKEYE<br>YSJECQEDSACPAAEESPIENWDAVHKLYENYTSFRTDITRPPPNQLQKRL<br>KNSRQEVSMETPDVTSTHSFSLTFCVQVQGSKREKDRVFTDKTSATVCR<br>KNASISYRAQDRVYSSSWSEWASVCS |
| 338 | CXCL9          | Human CXCL-9 amino acid sequence                                | TPVVRKRGSCSTNQGTHLQSLKDLQKQFAPSPSCKEIEIATLKNGVQTQLNPDSA<br>DYKELKKVWEKQYLSQKKQNGKKHQQKKKLLKAKSQRSRQKTT                                                                                                                                                                                                            |
| 339 | CXCL10         | Human CXCL-10 amino acid sequence                               | VPLSRITVICTCISINQPPNPSLBLEIIPASQFCPRVEIATLTKKKGGERQLNPESK<br>AIKLLIKAVSKERSKSP                                                                                                                                                                                                                                    |
| 340 | Human WT IgG1  | Human WT IgG1 amino acid sequence                               | ASTKGPSVFLPLASKSTSGGTALGCLVKDTPPEVYTSWNSGALTSQVHTFPNAL<br>QSSGLYSLSSWVTPSSSLGTQTYTICWNNKPSNTRDKVERPSQDKTHTPCPQ                                                                                                                                                                                                    |

|     |                            |                              |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|----------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 341 | constant region            | IGHG1* 02 & IGHG1* 05 (IgG1) | WT human IgG1 nucleic acid sequence                                                                                                                | APELLGGPSVFLPPPKKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEIKRWVVDGVEVHN AKTKRREQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGAWFSCSMHEALHNHTYQKSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                 |
| 342 | Mutated ID05 - HC mutant 2 | IGHG1* 02 & IGHG1* 05 (IgG1) | Amino acid sequence of ID05 heavy chain with V to A and F to S back-mutation in framework region to germline highlighted with IgG1 disabled (LAGA) | EVQLVESGGGLVQPGASLRLSCAASGFTFDVYAMHWQAQPGKGLEWYSGISWI RTIGISYADSVKGRFTISRDNAKNSLYQMNSLRDELTAALYCAKDMKSGSYTGW FDTWVGQGLTVYSSASTGPSVFLAPCSRSTSESTAALGLVQDPEPEVYSWN SGALTSLSVHITPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGKTYTTONDKPSTNVDKRV ESKTGPDPCCPAPFLAGAPSVHLPPPKDITLMSRTPEVTCVVDVSDPEVQF NWVVDGVEVHNAKTKRREQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTSKAKGQPREPOVYTLPPSQEEMTKNOVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNG OPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNWFSCSMHEALHNHTYQKS LSLSLGK |
| 343 | 416E01 - CDRH1 (IMG1)      |                              | Amino acid sequence of CDRH1 of 416E01 using IMG1                                                                                                  | GTFPSNYA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|     |                                         |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 344 | 416E01 – CDRH2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 416E01 using IMGT                                                        | ISFSGGTT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 345 | 416E01 – CDRH3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 416E01 using IMGT                                                        | AKDEAPAGATFFDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 346 | 416E01 – CDRH1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRH1<br>of 416E01 using Kabat                                                       | NYAMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 347 | 416E01 – CDRH2<br>(Kabai)               | Amino acid sequence of CDRH2<br>of 416E01 using Kabat                                                       | AISFSGGTTYADSVKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 348 | 416E01 – CDRH3<br>(Kabai)               | Amino acid sequence of CDRH3<br>of 416E01 using Kabat                                                       | DEAPAGATFFDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 349 | 416E01 – Heavy chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>416E01 (mutations from<br>germline are shown in<br>boldletters) | EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWRQTPGKLEWVSATSPSG<br>GTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRADDTAVYYCAK <b>DEAPAGATFFD</b><br><b>SMGGTL</b> LVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 350 | 416E01 – Heavy chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>416E01                                                        | GAAAGTGCACCTGGCGGAGTCTGGGGGAGAGCTTGTTACAGCCGGGGGGGCTCCCT<br>GAGACTCTCTGTTGCAGCTCTGGATTCACTTTAGCAACTATGCCATGAGTTG<br>GGTCCGCAAGCTCCAGAAAGGGGCTGGAGTGGGCTCAGCTATTAGTTTAG<br>TGGTGGTACTACATACAGCTGAGCTCCGTTGAAGGGCGGTTCCACCATCTCAG<br>AGACAAITTCAGAACACGCTGATTTGCCATGAAACAGCTTGAGAGCCGATGA<br>CAGGCCCGTATATTACTGTGGAAAGATTAGGACACAGCTGGCGCAACCTCTT<br>TGACTCTGGGGCCGAGGAGCGTGGTCAAGCTCTCTGAG                                                                                  |
| 351 | 416E01 – full heavy<br>chain sequence   | Amino acid sequence of 416E01<br>heavy chain                                                                | EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWRQTPGKLEWVSATSPSG<br>GTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRADDTAVYYCAKDEAPAGATFFDS<br>WIGQGLLVYSSASTKPSIFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA<br>LTSGVHTFPAVLQSSGLTSLSSWTPYSSSLGTTCYNVDHKPSNTTKDRIVESKY<br>GPPCPAPAREFEGPSVFLPPPKADTLMIKSTPEVTCVVDVQEDPEVDQHWY<br>VDGVEVHNAKTSPREFQFNSTYRWVSLLYLHQDWLNKEVKCKVSNKGLPSSIEK<br>YTSKAGQPREQVYTLPSQDEMTKNQVSLTCLWGPSPDAVWEISNGOPENN<br>YKTPPVLDSDGSFLLYSRLYDKSRWQEGNWIFCSIMHEALHNHYTQKSLSLGLG<br>K |
| 352 | 416E01 – full heavy<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of 416E01<br>heavy chain                                                              | GAAAGTGCACCTGGCGGAGTCTGGGGGAGAGCTTGTTACAGCCGGGGGGGCTCCCT<br>GAGACTCTCTGTTGCAGCTCTGGATTCACTTTAGCAACTATGCCATGAGTTG<br>GGTCCGCAAGCTCCAGAAAGGGGCTGGAGTGGGCTCAGCTATTAGTTTAG<br>TGGTGGTACTACATACAGCTGAGCTCCGTTGAAGGGCGGTTCCACCATCTCAG<br>AGACAAITTCAGAACACGCTGATTTGCCATGAAACAGCTTGAGAGCCGATGA<br>CAGGCCCGTATATTACTGTGGAAAGATTAGGACACAGCTGGCGCAACCTCTT                                                                                                                            |

|     |                                         |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                         |                                                                                                              | TSACTCTCTGGGGCCAGGGACGCTGGTCACTGCTCTCTCAGCCAGCACCAAGGG<br>CCCTTCGCTGTTCCCTTGACCCCTTGACAGCAGAGCACTCCGAATCCACAC<br>TGCCCTGGGCTGTGTGTAAGGACTACTTCCGAGCCGCTGACCTGTAGCTG<br>GAACAGGGGCGCTTGACATCCGGAGTCACACCTTCTGTGCCGTCTGACAGTC<br>CTCCGGCTCTTACTCCCTGCTCCCTGGTGACCGTGGCTAGCTCTCTCCCTGG<br>CAACAGACTTACACTGTACGTGAGACCAACCTCCACACCAAGGTGAGC<br>AAAGGGTGGAGAGCAGTACGGCCCTCCCTGCTCTTGTCTGCCCCGAG<br>TTGAGGCGGAGACCGAGGTGTTCTGTTCTCTTAAGCCCAAGGACCTCTC<br>ATGATCAGCCGGACCCGAGGTGACTGCTGTGTGGATGTGAGCCAGGA<br>GGACCTTGAGGTCCAGTTCACTGGTATGTGGATGGCGGTGGAGGTGCACAG<br>CCAGACAAAGCCCGGAGAGCAAGTTCACTCACTTACAGGTGTCAAGC<br>TGCTGACCGTGTGATGAGACTGCTGAACGGCAAGAGTACAGTGCAG<br>GTCAACAATTAAAGGACTGCCACAGCATCGAGAGACCATTCAGAGCTAA<br>GGCCAGCCCCGGGAACTCAGGTGTACACCTGCTCCAGCCAGGAGGAGATG<br>ACCAAGAACCAAGTGAAGCTGACTGCTGCTGTTAAAGGATTACCTTCGAC<br>ATTGCGGTGGAGTGGAGTCCAGCGCCAGCCGAGACAAATTATTAAGCAAC<br>CCTCCGCTCTGACAGCAGAGGATCTCTTTCTGTACTCAGGCTGACCGTG<br>GATTAAGTCCAGTGGCAGGAAGGCAACGTTTCAAGCTGCTCCGTGATGACAG<br>GCCCTGCAATCACTACACCCAGAGTCCCTGAGCCCTGCTCTGGGAAAG<br>GCGIRRW |
| 353 | 416E01 – CDRL1<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 416E01 using IMGT                                                         | QGISIRRW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 354 | 416E01 – CDRL2<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 416E01 using IMGT                                                         | GAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 355 | 416E01 – CDRL3<br>(IMGT)                | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 416E01 using IMGT                                                         | QQANSFPIIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 356 | 416E01 – CDRL1<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL1<br>of 416E01 using Kabat                                                        | RASQGISRWLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 357 | 416E01 – CDRL2<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL2<br>of 416E01 using Kabat                                                        | GASSLQS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 358 | 416E01 – CDRL3<br>(Kabat)               | Amino acid sequence of CDRL3<br>of 416E01 using Kabat                                                        | QQANSFPIIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 359 | 416E01 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of<br>416E01 (mutations from<br>germline are shown in bold<br>letters) | DIQMTQSPSSVSASVSGDRVITTCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLISGASSLQ<br>SGVSRFSGSSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPIITFGQITRLK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 360 | 416E01 - Light chain variable region  | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of 416E01  | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGTCGTGCAATCTGTAGGAGACAGA<br>GTCACCATCACTTGTTGGGCGAGTCAGGGTATTAGAGGGTGTAGCCTGGTAT<br>CAGCAGAACCCAGGGAAAGCCCTTAACCTCGATCTCGTGTCATCCAGTTTG<br>CAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGGCGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT<br>CTCATCATTAACAGTCTGCAAGCTTGAGATTTTGCACTTACTATTGTCAACAG<br>CTAACAGTTTCCGATCACCTTGGGCGAAGGACAGCACTGGAGATCAAAC<br>DQMTQSPSSVSASVGRVITTRASQGIIRRLWLYVQKPGKAPKLLISGASLSQS<br>GVPSPFGSGSGSDFTLTLSLPEDFATYYCQQANSPITFGQGITLRIKRTVAAP<br>SVTHPSPDEQKSGTASVCLLNINPFRKRVQWVNDALQSNQSESVTEQDSK<br>DSYTSLSLTLSADYERKRVACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                                                |
| 361 | 416E01 - full light chain sequence    | Amino acid sequence of 416E01 light chain          | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGTCGTGCAATCTGTAGGAGACAGA<br>GTCACCATCACTTGTTGGGCGAGTCAGGGTATTAGAGGGTGTAGCCTGGTAT<br>CAGCAGAACCCAGGGAAAGCCCTTAACCTCGATCTCGTGTCATCCAGTTTG<br>CAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGGCGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT<br>CTCATCATTAACAGTCTGCAAGCTTGAGATTTTGCACTTACTATTGTCAACAG<br>CTAACAGTTTCCGATCACCTTGGGCGAAGGACAGCACTGGAGATCAAAC<br>DQMTQSPSSVSASVGRVITTRASQGIIRRLWLYVQKPGKAPKLLISGASLSQS<br>GVPSPFGSGSGSDFTLTLSLPEDFATYYCQQANSPITFGQGITLRIKRTVAAP<br>SVTHPSPDEQKSGTASVCLLNINPFRKRVQWVNDALQSNQSESVTEQDSK<br>DSYTSLSLTLSADYERKRVACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                                                |
| 362 | 416E01 - full light chain sequence    | Nucleic acid sequence of 416E01 light chain        | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGTCGTGCAATCTGTAGGAGACAGA<br>GTCACCATCACTTGTTGGGCGAGTCAGGGTATTAGAGGGTGTAGCCTGGTAT<br>CAGCAGAACCCAGGGAAAGCCCTTAACCTCGATCTCGTGTCATCCAGTTTG<br>CAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGGCGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT<br>CTCATCATTAACAGTCTGCAAGCTTGAGATTTTGCACTTACTATTGTCAACAG<br>CTAACAGTTTCCGATCACCTTGGGCGAAGGACAGCACTGGAGATCAAACGTA<br>CGGTGGCCGCTCCCTCCGTTTCATCTCCACTTCCGACGAGCAGCTGAAGT<br>CCGGACACGCTTCTGTGTGTGCTCTGAAACAATTCTACCCCGGAGGCCA<br>AAGTGCAGTGGAGAGTGGACAACGCCCTGCAGTCGGCAACTCCAGGAATCCG<br>TGACCAGCAGGACTCCAGGACAGCACTACTCCCTGCTCCACCTGACCC<br>TGTCAGAGCCGACTACGAGACACAGAGTGTACGGCTGGCAAGTGAACCCAC<br>AGGGGCTGTCTAGCCCGCTGACCAAGTCTTTCACCCGGGGGAGTGT |
| 363 | STIM001 - CDRH1                       | Amino acid sequence of CDRH1 of STIM001 using IMG1 | GYTSFTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 364 | STIM001 - CDRH2                       | Amino acid sequence of CDRH2 of STIM001 using IMG1 | ISAVNGDT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 365 | STIM001 - CDRH3                       | Amino acid sequence of CDRH3 of STIM001 using IMG1 | ANSSGHHYYGMDV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 366 | STIM001 - Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM001   | QVQVQSGAEVKRGSASVSKCAASQYTFSTFTLWVROAPQGLEMMGWISAY<br>NGDTWVAONLQGRVIMTDTISTIVAMELSLSRSDTAVYYCARSSGHHYYGM<br>DVIWGQITTYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 367 | STIM001 - Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM001 | CAGTTCAAGTGGTGCAGTCTGAGCTGAGGTGAAGAAGCTTGGGGCTCAGT<br>GAAGCTCTCTGCAAGCTTCTGGTTACACCTTTTCACCTTTGGTATCACCTGG<br>GTCCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAATGGATGGATGATCAAGGACTTA<br>CAATGTGACACAACTATCCACAGATCTCCAGGGCGAAGTCAATCATGACCAC<br>AGACATTCACGACGACAGCTTAATGAGCTGAGGAGCTTGAATCTGACGA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|     |                                        |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|----------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                        |                                                 | CACGGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGACGAGTGGCCACTACTACTACTACGGTAT<br>GGACGCTCTGGGGCCAGGGACACCGCTCACCGCTCTCTCA<br>OQVWVGSAEVRKRGASVYSCXASGTFSTFGITWWRQAGLEWVGWISAY<br>NGDTNVAQNQLQGRVIMTDTDISTAMIELPSLPSDDITAVYCARSSGHYYGMI<br>DVWGQTTTVVSSASTKGPSPFLAPSKSTSGCTALGCLVNDYFPEVTVSWN<br>SGALTSGVHTFPALVQSSGLVSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHPNSNTRKDKVE<br>PKSCDHTHCPCPAPPELLGSPVFLFPKPKDTLMISRTPEYTCVWDVSHEDPEV<br>KFNWYVDGVEVHNMAKTPREEDYNSTRVSVLTVLHODWLNGEKYCN/SNIKA<br>LPARIEKTSKAGQPREPOYYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFPYSDIAVENESN<br>GQPEINNYKTTTPVLDSGSFPLYSKLTVDKSRVQGNVFCSNVHEALHNHTQ<br>KSLSLSPQK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 368 | STIM001 - full heavy<br>chain sequence | Amino acid sequence of<br>STIM001 heavy chain   | CAGGTTGAGTGTGTCAGTCTGAGCTGAGGTGAAAGACTGGGGCTTCAGT<br>GAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGTTACACTTTTCCACTTTGGTATCAGCTGG<br>GTGGCAGAGGCCCTGGACAAAGGCTTGAAATGATGGATGGATCAGCGCTTA<br>CAATGGTGACAAACTATGCAAGAAATTCAGGGCAGATCATGACCAAC<br>AGACACATTCAGAGCAGACTTACATGAGCTGAGGAGCTGAGATCTGACGA<br>CACGGCGTTTATTACTGTGCGAGGACAGTGGCCACTACTACTACTACGGTAT<br>GGACGCTGGGGCCAGGGACACGGTACCGTCTCTCAGCCAGCACAAAGGG<br>CCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCACTCTGGGGACACAGC<br>CGCTTGGGCTGGCTGGTGAAGGACTTCCCGAACCTGTGACCGTGTCTG<br>GAAGCTGGGCTGTGACCAAGGGAGTGCACACTTCCCTGTGCTGTGCTGAGT<br>CTCGGACTGTACTTCTCTCTCTCGTGTGAGCTGAGCTTCCAGCTCTGGG<br>CAGCCAGACTTACTTGTGACGTGAACCAAGCCCTCCACACCAAGGTGAC<br>AAGAAAGTGAACCAAGTCTGCGACAAAGCCCAACACTGTCCCTTGTCT<br>GCCCTGAAGTGTGGGGGAACTTCCGTGTTCCTGTTCCTCCCAAGCCCAAG<br>GAACCTCTGATGATTCCTCGAACCCCGAAGTGAAGTGTGATGTGATGTG<br>TCCAGGAGAACCTGAGTGAAGTTCAAATGAGTGAAGGAGGTGGAAGTG<br>CACACGCCAAGACCAAGCTTAGAGGAACAGTACACTTCCACTTACCGGAGT<br>GTGTGCTGTGACCGTGTGACAGGATGGATGGAAGGCAAGAGATCAAG<br>TGCAAGGTGTCCACAAAGGCTTGTGCTCCCAATGCAAAAGACATCTCCAG<br>GCCAAAGGCGAGCCCGGGAACCCAGAGTGAACACTGCCCCCTAGAGAGAC<br>GAGCTGACCAAGAACCAAGGTGTCTCTGACCTGTCTGTGAAGCTTACCCC<br>TCCGATATGCGCGTGAATGGAGTCCAAAGGCGAGCTTGAAGAACTTACCAAG<br>ACACCCCGCTGTGACTTCGAGGGCTATTTCTCTGTACAGCAAGCTG<br>ACAGTGAAGTCCCGGTGACAGAGGGCAAGGTGTTCCTCTGTGCTGATG<br>CACGAGGCCCTTGCACAACTACACCCCAAGATCCCTGTGAGCCCGGC<br>AAGTGAATGA |
| 369 | STIM001 - full heavy<br>chain sequence | Nucleic acid sequence of<br>STIM001 heavy chain |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

[illegible]

|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 380 | STIM002 - Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM002   | QVQLVQSGGGEVKKPKASIKVSKASGYTFISYGFSPWRAQPGQGLEWMGWSAY<br>NGNTNYAQKLOGRYTHITDITSTIAMELRSLSRSDTAYVYCARSTPYVGSGLTY<br>GMDVWGQGITLVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 381 | STIM002 - Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM002 | CAGGTTCAACTGGTGGAGCTCTGGAGGTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCAGT<br>GAAGGCTCTCTCGCAAGGCTTCTGGTTACACTTTACCACTATGTTTCAGCTG<br>GGTGGACAGGCCCCCTGGACAAAGACTAGATGAGATGAGATGATCAGCGCTT<br>ACATGTGTAACAACTATGCAAGAGCTCAGGGCAGAGTCACCATGACAA<br>CAGACATCCACGAGACAGACTACATGGAGCTGAGAGCTTGAGATCTGAGC<br>ACAGGCGGTGTATTACTGGCAGATCTACGATTTCTATGTTTCGGGGAACC<br>TCTACGGTATGGAAGCTCTGGGGCCAAAGGACCAAGCTACCGTCTCTCA<br>QVQLVQSGGGEVKKPKASIKVSKASGYTFISYGFSPWRAQPGQGLEWMGWSAY<br>NGNTNYAQKLOGRYTHITDITSTIAMELRSLSRSDTAYVYCARSTPYVGSGLTY<br>GMDVWGQGITLVYSSASTKSPVPLAPSSKTSAGTALGQLWKDYPPEVTVS<br>VNSGALTSGVHTTPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQYTCWNHKPSNKKDK<br>KVERKCDKHTPCPCAPPELLGGPSVFLPPPKDITLMSRTPETCWVDVSHED<br>PEVKNWVWDGVEVHNAKTRPEQYNSTRVSVLTLYHQDWLNGKEYCKVS<br>NIKALPAPEICTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFPYSDIANEV<br>ESNGQPEINNYKTPPVLDSDGSFTFLYSKLTVDKSRINQGSNFFCSYMHLEALHNHY<br>TQXSLSPRK                                                                                                                                                                                                                        |
| 382 | STIM002 - full heavy chain sequence   | Amino acid sequence of STIM002 heavy chain         | CAGGTTCAACTGGTGGAGCTCTGGAGGTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCAGT<br>GAAGGCTCTCTCGCAAGGCTTCTGGTTACACTTTACCACTATGTTTCAGCTG<br>GGTGGACAGGCCCCCTGGACAAAGACTAGATGAGATGAGATGATCAGCGCTT<br>ACATGTGTAACAACTATGCAAGAGCTCAGGGCAGAGTCACCATGACAA<br>CAGACATCCACGAGACAGACTACATGGAGCTGAGAGCTTGAGATCTGAGC<br>ACAGGCGGTGTATTACTGGCAGATCTACGATTTCTATGTTTCGGGGAACC<br>TCTACGGTATGGAAGCTCTGGGGCCAAAGGACCAAGCTACCGTCTCTCA<br>GCCAGCACCAAGGGCCCCCTCTGTTCCTCTGGCCCCCTCCAGCAAGTCCACC<br>TCTGGCGAAGCAGCGCTCTGGGCTGCTGCTGGTGAAGACTACTTCCCGAGCCT<br>GTGACCGTCTCTGGAACTCTGGCGCTCTGACACAGGGAGTGCACACTTCCCT<br>GCTGTCTGCAAGTCTCTCGGCTGTACTCTCTCTCTCTCTCTGTTGACCTTGCTT<br>TCCAGCTCTCTGGGACCCGAGCTTACATCTGACAGCTGACACAGGCCCCCTCA<br>ACACAAAGGTGACAAAGAGGTGAAACCAAGTCTCTGGCAAGACCAACACT<br>GTCCCTCTTGTCTGTGCTCTGAACTGCTGGGGGAGACTTCCGTGTCTGTCTTC<br>GTCCCTCTTGTCTGTGCTCTGAACTGCTGGGGGAGACTTCCGTGTCTGTCTTC<br>CCCCAAAGCCCCAAGGACACTGATGATCTCCGGGACCCCGAAGTGAACCTGGG<br>TGGTGGTGGATGTGCTCCAGGAGGACCTTGAAGTGAAGTTCAATTGGTAGGTGG<br>ACGGCGTGGAAATGTCACACAGCCCAAGACCAAGCTTAGAGAGCAACAGTACAACT<br>CMACTACCGGGTGGTGTGCTGCTGACCGTGGTGCACAGGATGGCTGAAAG |
| 383 | STIM002 - full heavy chain sequence   | Nucleic acid sequence of STIM002 heavy chain       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |





|     |                                            |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                            |                                                         | clatcccdgltcttccaccctgaccctgltccaaagccgactacgaagacacaagtgltacgcctgcaaa<br>gltgaccacaaagggcdgltctgaagcccggtaccaggtcttccaccgagggcgaaqglt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 391 | STIM002-B - CDRH1                          | Amino acid sequence of CDRH1<br>of STIM002-B using IMG1 | GYTFISYG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 392 | STIM002-B - CDRH2                          | Amino acid sequence of CDRH2<br>of STIM002-B using IMG1 | ISATNGNT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 393 | STIM002-B - CDRH3                          | Amino acid sequence of CDRH3<br>of STIM002-B using IMG1 | ARSTFYSGSGLYGMDV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 394 | STIM002-B - Heavy<br>chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>STIM002-B   | QVQLVQSGGGEVKRPGASVKISCKASGTFITSGFSWVRQAPGGGLEWMGWSAY<br>NGNTINVAQKLQGRVMTITDSTIATMIELRSLRSDITAVYTCARSTFYSGSLTY<br>GMDVWGQGITLVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 395 | STIM002-B - Heavy<br>chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>STIM002-B | CAGGTTCAACTGAGTCTGAGAGTGAAGTGAAGAAAGCTGGGGCCTCAGT<br>GAAGGTCCTCTGCAAGGCTCTGGTTACACCTTACAGACTATGTTTCAGCTG<br>GGTCCGACAGGCCCCCTGGACAAAGACTAGAGTGGATGGATGGAATCAGCCCT<br>ACATGGTAACAACACTATGCACGAGACTCCAGGGCAGAGTCAACATGACCA<br>CAGACATCCACGAGCAGAGCTACAGATGAGAGCTGAGAGCTGAGATCTGAG<br>ACAGGCGGTGATTACTGTGCGAGATCTACGTATTCTATGATTCGGGGACCC<br>CTTACGGTATGGACGCTGGGGCCAAAGGACCAAGGCTCACCGCTCTCTCA<br>QVQLVQSGGGEVKRPGASVKISCKASGTFITSGFSWVRQAPGGGLEWMGWSAY<br>NGNTINVAQKLQGRVMTITDSTIATMIELRSLRSDITAVYTCARSTFYSGSLTY<br>GMDVWGQGITLVSSASGKSPSPVPLAPSSKSTSGTALGLADYPEPVTVS<br>VNSGALITSGVHTPPALQSSGLVSLSSVTVPPSSSLGTQTYICWVNHKPSNTKDK<br>KVEKSCDKHTCPGCPAPELIGSPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHED<br>PEVKENWVVDGIVHNAKTRPERQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNKKEYCKQVS<br>NKALEPAPEKTSKAKGPREPQVYTLTPSSDELTRNQVSLTLVKGPVPSDAVEIV<br>ESNGQPENNYKTPPVLPDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQDQANVFCSMHEALHNHY<br>TQKSLSPK |
| 396 | STIM002-B - full<br>heavy chain sequence   | Amino acid sequence of<br>STIM002-B heavy chain         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 397 | STIM002-B - full<br>heavy chain sequence   | Nucleic acid sequence of<br>STIM002-B heavy chain       | CAGGTTCAACTGAGTCTGAGAGTGAAGTGAAGAAAGCTGGGGCCTCAGT<br>GAAGGTCCTCTGCAAGGCTCTGGTTACACCTTACAGACTATGTTTCAGCTG<br>GGTCCGACAGGCCCCCTGGACAAAGACTAGAGTGGATGGATGGAATGGAACCTT<br>ACATGGTAACAACACTATGCACGAGACTCCAGGGCAGAGTCAACATGACCA<br>CAGACATCCACGAGCAGAGCTACAGATGAGAGCTGAGAGCTGAGATCTGAG<br>ACAGGCGGTGATTACTGTGCGAGATCTACGTATTCTATGATTCGGGGACCC<br>CTTACGGTATGGAGTCTGGGGCCAAAGGACCAAGGCTCACCGCTCTCTCA<br>GCACCAAGGGCCCCCTCTGTTCCTCTGACCCCTTCAAGCAAGTCAACTCTG<br>GCGGAACAGCGCTCTGGGCTGCCCTGTGAGAGGACTACTCCCGAGCCTGTGA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|     |                                            |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                            |                                                                    | CCGTTCTCTGGAACTCTGGGCTCTTGACCAAGCGGAAGTGCACACCTTCCCTGCTG<br>TGCTGGAGTCTCCGGCTCTGACTCCCTGTCTCTGCTGTGACCGTGCCTTCCA<br>GCTCTTGGGACCCAGACCTACACTGTGTGCAAGTGAACCAAGCCCTCCAAAC<br>CAAGTGGCAAAAGATGGAAACCAAGTCTCTGGCAAGAACCAACACCTGTCC<br>CCCTTGTCTTGCCTTGACTGTGAGCGGACCTTGTGTCTGTCTGTCTCCCC<br>AAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCGGAACCCGGAAGTGCATGCGTGGT<br>GGTGATGTGTCCACGAGACCTTGAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG<br>GCGTGAAGTGCACAAACGCAAGACCTTAGAGAGGAAGTACAACTCCA<br>CTACCGGGTGGTGTCTGCTGACCGTGTGACCAAGATTGGCTGAACGGCA<br>AAGATACAAAGTGCMAAGTGTCCAAACAGGCTGTGCTGCCCCATGMAAAGA<br>CAATCTCCAAAGGCAAGGACAGCCCGGAAACCCAGAGTGTACACACTGCCCC<br>CTAGCAGGGACGAGTGAACCAAGACAGAGTGTCTGACTGTCTGTGAAG<br>GCTTACCCCTCCGATATCGCGTGGATGGAGTCCAAAGGCGCAGCTGAGA<br>ACAACCTACAGAACACCCCGCTGTGAGACTCCGAGGCTATTCTCTGTA<br>CAGCAAGCTGCAGTGGACAAAGTCCCGGTGGCAAGGCAAGCTGTCTCTG<br>CTCGTGTATGACAGAGCCCTTGCAACCACTACACCCAGAGTCCCTGTCTCT<br>GAGCCCGGCAAGTATGA |
| 398 | STIM002-B - CDRL1                          | Amino acid sequence of CDRL1<br>of STIM002-B using IMGT            | QSLHSDGYNC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 399 | STIM002-B - CDRL2                          | Amino acid sequence of CDRL2<br>of STIM002-B using IMGT            | LGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 400 | STIM002-B - CDRL3                          | Amino acid sequence of CDRL3<br>of STIM002-B using IMGT            | MQALQPCPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 401 | STIM002-B - Light<br>chain variable region | STIM002-B<br>Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of<br>STIM002-B | DIYMTQSPRLSPYTRSEPAISCRSSQSLHSDGYNCLDWYLQKPGQSPQLLYLGSS<br>TRASGFPDRFSGSGSDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTPCSFGGQTKLEIK<br>GATATTGTGATGACTAGTCTCCACTCTCTCTGCCGTCACCCCTGGAGAGCCG<br>GCCATCATCTCTGCAAGTCTAGTCAGAGCTCTGCAATAGTATGATGATACAA<br>TGTTTGGATTGTACTGCAGAGCCAGGAGCTTCACAGCTCTGATCTAT<br>TTGGGTTTCTGGGCGCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCACTGAGTGGATCA<br>GGCAGAGATTTTCACTGAATAATCAGCAAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT<br>TATTACTGATGCAAGCTTACAAACTCTGTCAGTTTTGGCCAGGGAGCCAAAG<br>CTGAGATCAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 402 | STIM002-B - Light<br>chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of<br>STIM002-B            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 403 | STIM002-B - full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of<br>STIM002-B light chain                    | DIYMTQSPRLSPYTRSEPAISCRSSQSLHSDGYNCLDWYLQKPGQSPQLLYLGSS<br>TRASGFPDRFSGSGSDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTPCSFGGQTKLEIK<br>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVIVCLINFPYREAKVQWVKVDNALQSGNSQSEV<br>TEQDSKDSSTYSLSITLTLSKADYERKHYACEVTHQGLSPVYTKSNRIGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 404 | STIM002-B - full light chain sequence | Nucleic acid sequence of STIM002-B light chain     | GATATTGATGAGTACAGTACAGTCTCCCTGCGGTCACCCCTGGAGAGCG<br>GGCTTCACATCTCTCGAGAGTCTTAGTACAGAGCTCTGCATAGTGAATACAAAC<br>TGTTTGGATTGGTACCTCGAGAGCAGAGGAGAGTCTGCAGATCTGATCTAT<br>TTGGGATTTACTCGAGGCTCTCGGGTTCCCTGCACAGGTTCAGTGCGAGGATTA<br>GGACAGATTTTACTGATGAAATACGACAGAGAGGAGGACTGAGGATGTTGGGGTT<br>TATTACTGATGCAAGCTCTACAACTCCGTGCGAGTTTGGCCAGGGGACACAG<br>CTGGAGATCAAGAGTgagcgtccctcggtgtaattccacattccgagcagcgaga<br>gtccgacagctctgtgtgtgctctgagcaacttccaccccgagcgaaggtgcagtgga<br>gtgacaaagccttcaggtccgcaactcccaagtaattcgtgagcagcaggaacgacac<br>ctacccttggtacccttcaggtcccaagtcgagatcgagagccacaaggtgtagcgtgaa<br>gtgacccacacagggccctctgagcccggtgacaaattcttccacggggaggaagt<br>GVTDTYG                                                                                                                                                                                                                         |
| 405 | STIM003 - CDRH1                       | Amino acid sequence of CDRH1 of STIM003 using IMGT | INWNGSDT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 406 | STIM003 - CDRH2                       | Amino acid sequence of CDRH2 of STIM003 using IMGT | ARDPFGSSSSYHHPPDY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 407 | STIM003 - CDRH3                       | Amino acid sequence of CDRH3 of STIM003 using IMGT | EVQLVESGGGVVRRGGSRLISCVASGVTFFDYGMSWWRQAPGKILEWVSGSIWN<br>GGDTVDYSDVSGKRTISPDNAKNSLYLQMNLSRAEDTALYYCARDPFGSSSYHH<br>PPDYMGQSLITVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 408 | STIM003 - Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM003   | GAGGTGGACAGTGGTGAAGTCTGGGGGAGAGTGTGGTACGGCTGGGGGGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGTAGCCTCTGGAGTACACTTGATGATTATGGCAATAGAGTG<br>GGTCCGCGCAAGCTCAGAGGAGGAGGCTGGATGGCTCTGTATGATTATATGGA<br>ATGGTGGCGACAGAGTATTACACTCTGTGAGAGGGCGCATACACCATCTCA<br>GAGCACGCCCCAGAACTCTCTGTATCTTACAAATGAAATAGTCTGACAGCCGAGG<br>AACGGGCTCTGTATTACTGTGGAGGGATTTCATATGGTGTGGGAGATTATATC<br>ACGTTCTTTTGGTACTGAGGGGCCAGGGAACTCTGGTACAGCTCTCTCTCA<br>EVQLVESGGGVVRRGGSRLISCVASGVTFFDYGMSWWRQAPGKILEWVSGSIWN<br>GGDTVDYSDVSGKRTISPDNAKNSLYLQMNLSRAEDTALYYCARDPFGSSSYHH<br>PPDYMGQSLITVSSASTKRGSP/PLAPSPKSTSGGTALAGLYVKDYPPEPVYTSV<br>NFGALVGGGHTVYSASTKRGSP/PLAPSPKSTSGGTALAGLYVKDYPPEPVYTSV<br>VERKSDKHTGCPGPAPELLGGPSYFLPPKPKDQLMISRTPEYTCVADVSDHP<br>EKFKNWVDCVGEVNAIKTGREEDYNSITRVSLYLTALHLDQWLNGKEIKGVSN<br>KALPAIEKTSKAGQPREQVYTLPPSRDEL TKNOVSLTLYLGPFPSPDLAVWE<br>SNQGPENIKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRVQQGNSVPSGVNHEALNHHT<br>QKSLISLPGK |
| 410 | STIM003 - full heavy chain sequence   | Amino acid sequence of STIM003 heavy chain         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 411 | STIM003 - full heavy chain sequence   | Nucleic acid sequence of STIM003 heavy chain       | GAGGTGACTAGTGGAGGTTGGGGGAAAGTGTGTACGGCCCTGGGGGGGTCCCGAGACTCTCTGTGTAGCCCTTGAGCTCACTTGATTAATGAGCATGAGCTGGATCCCAAGCTCAGGGAGGGAGCTGGAGARTGGTCTGTGATTATATGGGAATGGTGGACAGAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCA GAGCAAGGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGG ACAGGGCCTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATTATC ACGTCTCTTTTGACTACTGAGGGCCAGGGAATCTGTGTACGCTCTCTCAAGCA CAGCAAGAGGGCCCCCTGTGTTTCCCTGTGGCCCCCTTCAGAGATCACTCTG GGGGAACCCGCTGTGGGGTGGCTGTGTGAAGGAGTACTTTCCGAGGCTGTGA CCGTGTCTGGAACTCTGGGCTCTGACAGGGAGTGCACACCTCTCTGTGTG TGTGTGAGTCTCTGGCTGTGATCTCTGTCTCTGTGTGATACGTTGCCCTTCA GCTCTGTGGGCAAGCAAGCTTAATCTGTCAAGCTGAACCAAGACCCTCTCAAC CAGGTGTGACAGAGGAGTGGAAACCAAGCTCTGGAGCAAGCAACCAAGCTGTCC TGTCTTCCCTCGAACTGTGTGGGGGGAAGCTTCCGTGTCTCTGTGTCCCTCC AAAGCCCAAGGCAACCTCTGATGTCTCCGGAGCCCTCCGAAGTGACTGTGCTGT GTGGAGTGTCTCCAGAGGACCTTGAAAGTGAATGATTTGTACGTGGAGG GCGTGGAGTGTGACAAAGCCCAAGCAAGCAAGCTCTGAGAGAGAAAGTACATCTCA CTTACCGAGGTGTGTGTGTGAGAGGTGTCTGACAGAGATTTGGCTACAGGCA AAGAGTACAAAGTGTGCAAGTGTCTCAACAAAGGCTTGTCTCTCCCATCGAAAAA GCAATCTCAAGGCGCAAGGAGTCAAGCCCGGGGAACCCCAAGTGTACACATGCCCC CTAGCAGGAGAGAGCTGTGACCAAGAACCAAGGTGTCTGAGTGTGTGTGTAAG GCTTACCTCCCTCGAATTCGCGTGGAAATGGAGGTCTCAAGCGGACCTGTGAGA ACAACTACAAAGCAACCCCTCTGTGTGAGTCTGCAAGGCTCTCATTTCTCTGTGA CAGCAAGCTGTCAAGTGTGCAAGTCTCCGGTGTGAGAGGAGGCAAGTGTCTCTGTG CTCCGTGATGACAGAGGCTCTGCAACCAACCACTACACCAAGAAATCTCTGTCTT GAGCCCCGCAAGTGTATGA |
| 412 | STIM003 - CDRL1                       | Amino acid sequence of CDRL1 of STIM003 using IMGT | QSVRSY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 413 | STIM003 - CDRL2                       | Amino acid sequence of CDRL2 of STIM003 using IMGT | GAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 414 | STIM003 - CDRL3                       | Amino acid sequence of CDRL3 of STIM003 using IMGT | HQYMSPT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 415 | STIM003 - Light chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of STIM003   | EVLTPSRGTLSPGERATLISRASQSVRSYSLAWYQKRGQAPRLLYGASSRAAT GPDRPSDGGSDLTFLISRPDEFAYVCHQYDMSPTFTSGTKVDIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 416 | STIM003 - Light chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of STIM003 | GAAATTTGTTGACGCGAGCTTCAGGGAGCCCTGTGCTTGTCCTCAAGGAGGAAGA GCAACCTCTCTGCAAGGGGCACTGCAAGATGTTGAAGCAAGCTACTAGCTAGC TGACCACTGCAAGGAGGCTTCAGAGGCTCTCATCTATGATGGATCATGAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|     |                                          |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                          |                                                       | AGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCAAGTGGCGATGGGCTTGGGACGACTTC<br>ACTCTTCATCAGCAGCTGAGCTGAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAAC<br>AGTATGATATGTCACCATTCACCTTCGGGCTGGGACCAAGTGGATATCAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 417 | STIM003 - full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of<br>STIM003 light chain         | EVLITQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSRSTLAWYQKRGQAPRLITYGASSRAT<br>GIPIRFP3GDGSGIDFTLISRLPEDEFAVYCHQYDMSPTFGKTKDIKRTVAAP<br>SVFFPPSPDEQLKSGTASVCLLINFPYREAKVQWVDMALQSGNSQSEVTEODSK<br>DSVYSSTLLTKADYERHKVYVACEVTHOQLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 418 | STIM003 - full light<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of<br>STIM003 light chain       | GAAATGTGTTGACGCACTCTCCAGGGACCTGCTTTGTCTCCAGGGGMAAGA<br>GCCACCTCTCTCTGACGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGAACTTACTTACCTTG<br>TACAGCAGAAAGTGGCCAGGCTCCAGAGCTCTCATCTATGTGATCCAGC<br>AGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCAGTGGCGATGGGCTGGGACGACTTC<br>ACTCTTCATCAGCAGACTGAGCTTGAAGATTTTGCAGTATTACTGTCAAC<br>AGTATGATATGTACCACTTCACTTTCCGCGCTTGGACCAAGTGAATATCAAAg<br>taggttgacgttcctccggttcatcttccaccttcagagacgtgaagtcggaacgcttggc<br>gtgtgctgtgaacaacttaccctccgagagccaaggtgcaptggaagtggaacaagccctgcag<br>tcgpgcaatcccaaggaatccggaacgaggaatccaaggaacagcactatccctgtctcacc<br>tgacctgttccaagtcgactacgagaagacaaagtgtaagctctggaagtgacctcaaggtcctgt<br>cgaacctgtgaaccaggtcttcaacgggtcgagtggt |
| 419 | STIM004 - CDRH1                          | Amino acid sequence of CDRH1<br>of STIM004 using IMGT | GLTFPDYg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 420 | STIM004 - CDRH2                          | Amino acid sequence of CDRH2<br>of STIM004 using IMGT | INWNGDNT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 421 | STIM004 - CDRH3                          | Amino acid sequence of CDRH3<br>of STIM004 using IMGT | ARDYVGSQSYVNWPFDY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 422 | STIM004 - Heavy<br>chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>STIM004   | EVQLVESGGGVVRPGSRLRSCAASGLTFDDYGM5WVRQVPGKLEWVSGINWN<br>GDNITVADSVKGRFTISRDNANKNSLYIQMNSLRADETALTYCARDYVGS6SYNV<br>PFDYWGQGLTVYS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 423 | STIM004 - Heavy<br>chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>STIM004 | GAGGTGACAGTGGTGGAGTCTGSGGGAGAGTGTGATGACGACTGGGGGGTTCCT<br>GAGACTCTCTCTGACAGCTTCGAGCTCACCTTGATGATGATATGCGATGAGCTG<br>GGTCCGCCAAGTTCAGGGAAAGGGGCTGAGATGGGCTCTGTGATTAATTGGA<br>ATTGTGATTAACACAGATTATGCAACTCTGTGAAGGGCCGATTCACATCTCA<br>GAGCAAGCCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAATGACAGCTGTGAGAGCCGAGG<br>ACACGGCTTGATTAATTACTGTGCGAGGAGTACTATGTTTGGGGAGTTATTATA<br>AGCTTCCTTTTGACTACTGAGGACCAAGCTGGGTCAACCGTCTCTCTCA                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 424 | STIM004 - full heavy<br>chain sequence   | Amino acid sequence of<br>STIM004 heavy chain         | EVQLVESGGGVVRPGSRLRSCAASGLTFDDYGM5WVRQVPGKLEWVSGINWN<br>GDNITVADSVKGRFTISRDNANKNSLYIQMNSLRADETALTYCARDYVGS6SYNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|     |                                        |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                        |                                                       | PDYWGQGITLVVSSASTKGFVFLAPSSKSTSGGTAAIGQLWKDYFPEPVTVSW<br>NSGALTSGLHTFPVALIOSGLYSLSSVTVFSSSLGTDTTYCNVNHKPSNTKXDKK<br>VEPKSQDKTHTCPAPPELLGGPSVFLPPKPKDITMISRTPEVTCOVNDVSHEDP<br>EIKRWVWYVDGVEVYNAKTRPREEDYNSTRVWSLVTLVHODWLNKEIKCVSN<br>KALPAIEKITSKAKQPREPQYVTLPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE<br>SNQGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCQSVMEALHNHT<br>OKSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 425 | STIM004 – full heavy<br>chain sequence | Nucleic acid sequence of<br>STIM004 heavy chain       | GAGGTGACAGTGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCTGGGGGGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGCAGCTCTGGACTCACCTTGATGATTATGGCATGACGTG<br>GGTCCGCAAGTTCAGGGAGGGGCTGGAGTGGGTCTGTGTATTATTGGA<br>ATTGTGATTACACAGATTATGCAGACTCTGTAAAGGGCCGATTACACTTCCA<br>GAGCACGCCAAGAACTCCCTGATCTGCAATGAAAGACTGTGAGAGCCGAGG<br>ACAGGGCTTGTTACTGTGCGAGGGATTACTATGTGTTGGGGAGTTATTATA<br>ACGTCTCTTTGACTACTGGGGCCAGGAACTTGSTCACCGTCTCTCAGCCA<br>GCACGAGGGCCCTCTGTGTTCCCTGTGGCCCTTCAGCAGTCCACTCTG<br>GCGGAACAGCCGCTGTGGGCTGCTGTGAAGGACTACTCCCGAGCCTGTGA<br>CCGTGTCTGGAACTCTGGGCTTGACCAAGGAGTGCACACTTCCCTGCTG<br>TGCTGCAGTCTCCGGCTGTACTTCCCTGCTCTGCTGTGACCGTGTCTTCA<br>GCTCTGGGCAACGAGACTTACTGTGAACTGTGAACTGAACTTCCAACTCA<br>CMAGTGACAAAGAGTGGAACTCAAGTCTGTGCAACAAAGCCACACTGTCC<br>CCCTGTCTGCCCCCTGAACTGTCTGGGCGAACCTCCGTGTCTGTCTCCCC<br>AAAGCCAAAGGACCTGTGATGATCTCCGGACCCCGAAGTGAAGTGTGGTGT<br>GGTGAATGTCTCCAGAGACCTGTGAGTGTGAAAGTTGAATTGTGACGTGGAG<br>GCGTGGAGTGCACAGCGCAAGACCAAGCTTAGAGAGGAAAGTACAACTCCA<br>CCTACCGGAGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACAGGATTGGCTGMAAGGCA<br>AAGAGTACAGTGCAGAGTGTTCACAGAGCCCTGTGCTCCCATGTGAAAGA<br>CCATCTCCAAAGCAAGGGCCAGCCCCGGGAAACCCAGAGTGTACACATGCC<br>CTAGCAGGAGAGAGCTGTACCAAGAACCAAGAGTGTCCCTGAGCTGTCTGTGAAG<br>GCTTACACCTCCGATATCGAGTGGAAATGGAGTCCAAAGCCAGCCAGCTGAGA<br>ACACTTACAAAGCAACCCCCCTGTGTGAGACTTCGACGGCTCATTTCTCTGTA<br>CAGCAAGCTGACAGTGGACAGATCCCGGTGGCAGCAGAGGCAAGCTGTCTCTG<br>CTCCGTGATGACAGAGGCCCTGTGCACAACTACTACCAAGATCCCTGTCCCT<br>GAGCCCGGCAAGTGAATGA |
| 426 | STIM004 - CDRL1                        | Amino acid sequence of CDRL1<br>of STIM004 using IMGT | QSVSSSY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 427 | STIM004 - CDRL2                        | Amino acid sequence of CDRL2<br>of STIM004 using IMGT | GAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

[illegible]



|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 435 | STIM005 - CDRH1                       | Amino acid sequence of CDRH1 of STIM005 using IMGT | CAGTATGGTAGTTACACATTCTACTTGGGCGCTGGGACCAAGTGGATATCAAAAG<br>targylyggcggctccctccgylgttacttccacttcgagagcagctgaaajccggacacgcgtctgic<br>gltgiccgaggaacatttaccctccggagggccaaglylr-ajlgljaaglylglacaaagccctgic-aj<br>tccgcgaactcccggaaltccglaacgagcagactccaaggaacagcactactccctgcttccacc<br>tgaccctglaacagcgcgactacgaaagcacaaaglylaacgctgagagtgaaaccacagggcctgt<br>ctagccccctbaccaaaglttttcaacggggcgaglylt                                                                           |
| 436 | STIM005 - CDRH2                       | Amino acid sequence of CDRH2 of STIM005 using IMGT | ISYHNNGNT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 437 | STIM005 - CDRH3                       | Amino acid sequence of CDRH3 of STIM005 using IMGT | ARAGYDILTDPSDAFDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 438 | STIM005 - Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM005   | QVQLVQSGAEVKKPGASVKYSCKASGYTFNYSYGIWVWRQAPQGLEWVGWISYH<br>NGNTNCAQKLQGRVYMTTDTISTAYMELRSRLRDTDAVYCARAGYDILTDPSD<br>AFDIWGHGTMVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 439 | STIM005 - Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM005 | CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAGCTGGGGCTCAGT<br>GAAGGCTCTCTGCAAGGCTTCTGTTACACCTTTAATAGTTATGATATCATCTG<br>GGTGCACAGGCGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGAATGGATGGATGATCAGCTTC<br>ACAATGTTAACCAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGGATAGAGTCACCATGACCA<br>CAGACATCTCAAGAGCACAGCTTACATGGAGCTGAGAGCTTGAGAACTGACG<br>ACAGGCGCTGTATTACTGTGCGACAGCGGCTTACGATATTTTGACTGATTTTT<br>CCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAGGGGACATGGTCAACGCTCTCTCA                                                                          |
| 440 | STIM005 - full heavy chain sequence   | Amino acid sequence of STIM005 heavy chain         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKYSCKASGYTFNYSYGIWVWRQAPQGLEWVGWISYH<br>NGNTNCAQKLQGRVYMTTDTISTAYMELRSRLRDTDAVYCARAGYDILTDPSD<br>AFDIWGHGTMVYSSASTKGPSYFPLAPSSKTSGGTALGLKDYPPRYTYSW<br>NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICWNHKPSNRYDKK<br>VEPKSCDKHTHTCPQAPPELLGSPSYFLPPKPKDILMISRTPETCVWDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTPREQYNSTRYVSNLVLHQDWLNGKEYCAKSN<br>KALPAPIETKTAKAGQPREPVYTLTPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDAVEWE<br>SNQGPENNYKTRTPYLDSDGSFLYSKLTVDKSNWQQGNVFSCSYMHEALHNHTT<br>QKSLSPGK |
| 441 | STIM005 - full heavy chain sequence   | Nucleic acid sequence of STIM005 heavy chain       | CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAGCTGGGGCTCAGT<br>GAAGGCTCTCTGCAAGGCTTCTGTTACACCTTTAATAGTTATGATATCATCTG<br>GGTGCACAGGCGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGAATGGATGGATGATCAGCTTC<br>ACAATGTTAACCAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGGATAGAGTCACCATGACCA<br>CAGACATCTCAAGAGCACAGCTTACATGGAGCTGAGAGCTTGAGAACTGACG<br>ACAGGCGCTGTATTACTGTGCGACAGCGGCTTACGATATTTTGACTGATTTTT                                                                                                                               |

|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                       |                                                    | ACACGCCGCTGATTAAGTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATTTGACTGATTTTCCGATGCTTTTGATATCTGAGGACACAGGGACATGCTACCGTCTTGA<br>GCCAGCACCAAGGACCCCTCTGTGTTCCTCTGGACCCCTTCAGCAAGTCCACC<br>TTGAGGCGAACAGCCGCTCTGGAGCTGCTGTGTAAGGACTACTCCCGAGCCT<br>GTGACCGTGTCTGGAACCTTGGCGCTCTGTGACCAAGGAGTGCACACTTCCCT<br>GCTGTCTGCAGTCTTCGGGCTGTACTCCTGTCTCTGCTGTGACGTTGCTCT<br>TCCAGCTCTTGGGACCCAGACTTAATCTGTGACGTGAACTCAAGCCCTCA<br>ACACAGGTGTGACCAAGAGTGTGACACCCAGTCTGTGACAGACCCACACT<br>GTCCCTTGTCTGCTGCTGTGAACTGTGTGGGCGACTTCCGTGTCTGTTCC<br>CCCCAAGGCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGGACCCCGAAGTGAACCTGG<br>TGGTGTGTGATGTCTCCACGAGACCTGAAGTGAATTGCAATTGTGACGTGG<br>ACGCGTGTGAGTGTGACACGCTGACACACCTGAGAGGAGACAGTACAACT<br>CCACTACCGGGTGTGTCCGTGTGACCGTGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACG<br>GCAAGAGTACAGTGTCAAGGTGTCCACAAAGGCCCTGTGCCCCATGMAA<br>AGACATCTCCAAAGGCCAAGGCCAGCCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTGC<br>CCCCTAGCAGGAGAGGCTGACCAAGAACAGGTGTCTGACTGTCTGTGA<br>AAGCTTCTACCCCTCCGATATGCGGTGTGAAATGGGATCCAGGCGACGCTG<br>AGAACACTACAGACACACCCCTGTGTGTGACTTCGACGGCTGATTCTCT<br>GTACAGCAAGCTGACAGTGTGACAGTCCGGTGTGACAGAGGCAACGTTCTC<br>CTGCTCGGTGATGACAGAGCCCTGCAACACACTACACCCAGAGTCCCTGTCT<br>CTGAGCCCGGCAAGTATGA |
| 442 | STIM005 - CDR1                        | Amino acid sequence of CDR1 of STIM005 using Jimgt | QNINNF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 443 | STIM005 - CDR2                        | Amino acid sequence of CDR2 of STIM005 using Jimgt | AAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 444 | STIM005 - CDR3                        | Amino acid sequence of CDR3 of STIM005 using Jimgt | QQSYGIPW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 445 | STIM005 - Light chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of STIM005   | DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNNINFLWYQQKESKPKLLTYAASLQK<br>GIPSTFGSGSGIDFTLTISLPEDFAITYCQQSYGIPWVGQTKYEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 446 | STIM005 - Light chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of STIM005 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCAATCCCTCTGTGATCTGTAGGAGACAGA<br>GTCACTCACTATGCGGGGCAAGTCAAGACATTAATTAATTTTAAATTGGTATC<br>AAGAGAAAGAGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGACAGCATCCAGTTTGC<br>AAGAGGAGTACATCAAGTTCAGTGTGAGTGTGATGTGGGACAGATTCACTC<br>TCACATCAGAGCTGCACACTTGAAGATTTTCAACTTACTGTCAACAGAG<br>CTACGGTATCCCGTGGGTGGGCAAGGACCAAGGTGGAATCAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 447 | STIM005 - full light chain sequence   | Amino acid sequence of STIM005 light chain         | DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNNINFLWYQQKESKPKLLTYAASLQK<br>GIPSTFGSGSGIDFTLTISLPEDFAITYCQQSYGIPWVGQTKYEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 448 | STIM005 – full light chain sequence   | Nucleic acid sequence of STIM005 light chain       | RTYAAPS/IFPPDEQLKSGTASVCLLNMPREAKVQKIKDNALQSGNSQESV<br>TEQDSKDSYLSSTLLSKADYERHKVACEVTHQGLSPVTKSPNREGC<br>GACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTCCCTGCTGCATCTGTAGAGACAGA<br>GTCACCATCATTGGCCGGGCAAGTCAGAACATTAATACTTTTAAATTGGTATC<br>AGCAGAAAGAGGGAAGGCCCTTAAGCTCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGC<br>AAGAGGAGATACATCAAGTTTCAAGTGGCAAGTGGATCTGGACAGACTTCACTC<br>TCACATCAGCAGCTTCGACACTGAAGATTTGCAACTTACATCTGTCAACAGAG<br>CTACGGTATCCCGTGGGTGGCCAAAGGACCAAGTGGAAATCAAGAGAGAGTg<br>cgcctcctcggttattccacttcgagcagcagctgaagtcgacacgcttgcgtgct<br>gctgaacacattcaccccgagagccagtgacgagtgagagtgagcaagcctgcagtcgga<br>actccaggaaaccgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br>gtccaggcgcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br>cgagacacagcttttaacgcgggcagatgct |
| 449 | STIM006 - CDRH1                       | Amino acid sequence of CDRH1 of STIM006 using IMGT | GFTFSDF-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 450 | STIM006 - CDRH2                       | Amino acid sequence of CDRH2 of STIM006 using IMGT | ISSSGSTI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 451 | STIM006 - CDRH3                       | Amino acid sequence of CDRH3 of STIM006 using IMGT | ARDHYDGSGLVPLYYYGLDV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 452 | STIM006 – Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM006   | QVQLVESGGGLVPRGSLRLSCAASGFTSDYFMSWIRQAPKGLEWISYISSSGS<br>TITVADSVRGRFTISRDNARYSLYIQINSLRSEDTAVYCCARDHYDGSGLVPLYYY<br>GLDVWGQSGITLVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 453 | STIM006 – Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM006 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCTTGGAGGGTCCCT<br>GAGACTCTCTCTGTGGCAGCTCTGGATTCACTTCACTGACTACTTATGACTAG<br>GATCCGCCAGGCGCCAGGGAGAGGGCTGGAGTGGATTTCACTTACTAGTTCTAG<br>TGTGAGTACCATATATACGACACTGTGTGAGGGGCGCATTCACACTCTCAG<br>GGACAAGCCCAAGTACTACTGTATCTGCAATGAACAGCTGAGATCCGAGGA<br>CACGGCCGTGATTACTGTGGCAGAGATCACTACGATGGTTGGGGGATTTATCC<br>CTCTACTACTATTACGGTTTGGACGCTCTGGGGGCCAGGGGACACAGGTCACCGT<br>CTCTCTCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 454 | STIM006 – full heavy chain sequence   | Amino acid sequence of STIM006 heavy chain         | QVQLVESGGGLVPRGSLRLSCAASGFTSDYFMSWIRQAPKGLEWISYISSSGS<br>TITVADSVRGRFTISRDNARYSLYIQINSLRSEDTAVYCCARDHYDGSGLVPLYYY<br>GLDVWGQSGITLVYSSASTGPSVPLAPSSKTSGGTALGCLVKDYFPEPVTVSW<br>NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVNPVPSSSLGTQIYICMNWIKPSDKDKK<br>VERKSGDCKHTTTPCPAPRELGRSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDVSHEDP<br>EVKRWYVDGVEVHNKAPREORYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|     |                                          |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                          |                                                      | KALPAPTEKTSKAGQPREPQVYLPSPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWIE<br>SNQGPENNNKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSQSVNHEALHNHT<br>QKSLSLSPK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 455 | STIM006 – full heavy<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of<br>STIM006 heavy chain      | CAGGTSCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGACTTGGTCAAGCTGGAGGGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGTGACGCTTGGAATTCACCTGAGTACTCATGAGCTG<br>GATTCGCCAGGCGCCAGGGGAMGGGCTGGAGTGGATTTTCATACATTAGTTCTAG<br>TGGTAGTACGATTAATACGCGAGCTCTGTGAGGGGGCGAATTCACATCTCGAG<br>GGACACGCGCAGAGTACTACTGATCTGCAATGACACGCTGAGATTCGAGAG<br>CAGGGCCGGTATTACTGTGCGAGAGATCATACTAGATGTTGCGGGATTATCC<br>CCTTACTACTATTACGGTTTGGAGGTCTGGGGCCAGGGGACCAAGGTCACCGT<br>CTCTAGCCAGCACCAAGGGGCCCTCTGTGTCCCTGTGGGCCCTTCCAGCAA<br>GTCCACTCTGGCGGAAACAGCCGCTGTGGGCTGGCTGTGTGAAAGACTACTTCC<br>CGAGCTGTGACCTGTCTTGAACTCTGGGCTGTGACCAAGCGAGTGTGAC<br>CTTCCCTGTGTGTGAGTCTTCCGGCTGTACTTCCCTGTGTGTGTGAC<br>GTGCTTCACAGCTCTGTGGGACCCAGACTTACTTCAACGTGACACACAA<br>GCCTTCAACACCAAGGTGGACAGAGGTGGAAACCAAGTCTTGGGACAGAGAC<br>CCACACTGTGCCCTTGTCTGTCCCTGAACTGTGGGGGGACTTCCGTTGT<br>CTGTTCCTCCCAAGGCCCAAGGACCTCTGATGATCTCCCGAACCCCGAAGT<br>GACTTGGTGGTGGATGTGTCCACAGAGACCTGGAAGTGAATTCAATTG<br>GTAGGTGACGGGCTGGAAGTGTACACGACCAAGACCAAGCTTGAAGAGGAAAC<br>AGTACACTTCACTACCGGGTGTGTCTGTGCTGACCGTGTCTGACAGAGATT<br>GGCTGAAGGCAAGATCAAGTGTGACAGTGTCCAAAGGCTTGCCTGCCC<br>CCATCGAAGAGACATCTCCAGGCAAGGGGACAGCCCGGGAACCCAGAGTGT<br>ACACACTGCCCCCTAGCAGGGAGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCTCTGAGCT<br>GTCTGTGAAGGCTTCTACCTTCCGATATGCTGCTGGGAATGGGAGTCCAAAG<br>GCCAGCTTGAGAACACTTACAAACACCCCTCTGTGTGACTCCAGCGCT<br>CATTCTTCTGTACAGACGTGACAGTGGACAGTCCGAGTGGCAGCAGGGCA<br>ACGTTGTTCTCTGCTGTGTGATGACAGGCCCTTGCACAAACCACTACACCCAGA<br>AGTCCCTCTCCCTGAGGCCCGCCAGGTGATGA<br>QSLHNSNGYV |
| 456 | STIM006 - CDR1                           | Amino acid sequence of CDR1<br>of STIM006 using IMGT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 457 | STIM006 - CDR2                           | Amino acid sequence of CDR2<br>of STIM006 using IMGT | LGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 458 | STIM006 - CDR3                           | Amino acid sequence of CDR3<br>of STIM006 using IMGT | MQALQTPRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 459 | STIM006 – Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of VL of<br>STIM006              | IWTGSPSLPYTRGEPASISCRSSQSLHNSNGYVNLVDVYLQKRGSPQLLYLGSV<br>RASGVPDRFSGSGSDTTLKISRVAEDEVGYVCMQALQTPRSGGQSTLEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 460 | STIM006 - Light chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of STIM006 | ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGAGAGCCGGCC<br>TCCATCTCTCGCAGGCTCTAGTCAGAGCCTCTCTGCATAGTAATGATACACTATT<br>TGGATTATTACCTGAGAGCCAGGGCAGTCTCACAGCTCTGATCTATTGG<br>GTTCTTATCGGGCTTCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCACTGATCAGGCA<br>CAGATTTCACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATT<br>ACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCTCTGCAGTTTGGCCAGGGGACACAGCTGG<br>AGATGAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 461 | STIM006 - full light chain sequence   | Amino acid sequence of STIM006 light chain         | IVMTQSPFLSPVTRGEPASISCRSSQSLHSNGVNWLDVYLQKPGQSPQLLYLGSY<br>RASGVPRDFSGSGSGTDFTLKSRIVEAEDEVGVYCHQALQTPRSFGQSTILEIKRT<br>VAAPSFIFPPSDEQKSGTASVVCILNMFYPREAKIQWVKVDNALQSGNSQESVTE<br>QPSKSTYSLSSITLTLSKADVEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 462 | STIM006 - full light chain sequence   | Nucleic acid sequence of STIM006 light chain       | ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGAGAGCCGGCC<br>TCCATCTCTCGCAGGCTCTAGTCAGAGCCTCTCTGCATAGTAATGATACACTATT<br>TGGATTATTACCTGAGAGCCAGGGCAGTCTCACAGCTCTGATCTATTGG<br>GTTCTTATCGGGCTTCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCACTGATCAGGCA<br>CAGATTTCACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATT<br>ACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCTCTGCAGTTTGGCCAGGGGACACAGCTGG<br>AGATGAAAGTACGAGTCTGACAACTCTCTGCAGTTTGGCCAGGGGACACAGCTGG<br>AGATGAAAGTACGAGTCTGACAACTCTCTGCAGTTTGGCCAGGGGACACAGCTGG<br>gacacgcttgcgtgagctgcgtgacacacttaccacccgagggcacaagtgccagtggaaggtgga<br>caacgcctcgacatcccgaggaatccgtagccgagccaggaatccaaaggaacacacactac<br>ccgtgctcacccgtgacccgtgccaagggcagatcacagaagtgacgcctgagagtgac<br>caccagggcctgctcagcccgagcccaagctcttcacccggggtgagtggt<br>GFSLSTTGVG |
| 463 | STIM007 - CDRH1                       | Amino acid sequence of CDRH1 of STIM007 using IMGT | IVWDDDK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 464 | STIM007 - CDRH2                       | Amino acid sequence of CDRH2 of STIM007 using IMGT | THGVGSASYHYHGMIDV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 465 | STIM007 - CDRH3                       | Amino acid sequence of CDRH3 of STIM007 using IMGT | QITLKESGPTLVKPRQTLTICTFSGFLSTGVGVGWIQRPGRKALEWLAVIYVID<br>DQKRVSPSLKSLTITTKDTSKNQVLTMTNMDPVDIATYFCHGVGSASYHYGM<br>DWVGQGITVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 466 | STIM007 - Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM007   | CAGATCACCTTGAAGAGTCTGGTCTTACGCTGGTGAACCCACACAGACCCCTC<br>ACGCTGACCTGACCTTCTCTGGGTTTCACTCAGCACTCTGAGGTGGGTGGTGG<br>GGCTGGATCCGCTAGCCCCCGAAGAGGCGCTGGAGTGGCTTGGCACTGATTTAT<br>TGGATGATGATTAAGCGCTACACCCCATCTCTGAAAGCAGCACTCACCATCAC<br>AAGGACACCTCTCAAAACAGGTTGGTCTTACATGACCAACATGGACCTTGTC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 467 | STIM007 - Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM007 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|     |                                     |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                     |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 468 | STIM007 – full heavy chain sequence | Amino acid sequence of STIM007 heavy chain   | GACACAGCCACATATTTCCTGTACACAGGATATG6TTGG6CGAGTTATTACCACT<br>ACGGTATGAGAGCTCTGG6G6CCAGGGACCAAGGCTCACCCTCTCTCA<br>QITLKESGPTLVKPTQITLITCTFSGFSLSTTGWGWIRQPGKALEMLAVIYWD<br>DDKRYSPSLKSLITTKOTSKNOVLTTNNIPDVIATYFCTHGYGSASYHYGM<br>DVW6QGTITVYSSASTKGPSIFPLAPSSKTS6GTALGCLVKDIFPEVYYSIN<br>SGALTSVHTFPVAVQSSGLVLSVYVPSSSLGTQYICNVNHPFSNTKDKKVE<br>PKCDKHTCPQPAPELLGGPSYFLPPKPKDITLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEV<br>KFNWYVDGVEVHNAKTKRREEQYNSTYRVSVLVTLHQDMLNGKEYKCVSKKA<br>LPAPRIETISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEESN<br>GQPENNWYKTTTPYLDSOGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSNHEALHNHTQ<br>KSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 469 | STIM007 – full heavy chain sequence | Nucleic acid sequence of STIM007 heavy chain | CAGATCACCCTTGAGAGAGCTG6TCTACGCTG6TGTGAAACCCACACAGACCTC<br>ACGCTGACCTGACACTTCTCTG6GTTCTACTCAGCACTACTG6AGT6G6T6T6<br>GAGCTGATCGCTCAGCCCCCAGGAAAGGCGCTG6AGT6GCTT6GAGTCAITAT<br>TG6GATGATGATMAAGCCCTACAGCCCATCTTGAGAGAGCAAGCTCACCATCACC<br>AAGGACACTTCCAAAACAGGCTGCTCTTACATGACCAATG6ACCATG6ACCTG6T6<br>GACACAGCCACATATTCTGTACACAGGATATG6TTGG6CGAGTTATTACCACT<br>ACG6TATG6AGCTCTG6G6GCCAAG6GACACAGGTCACCCTCTCTCA<br>GCCAGCACAAAGG6CCCTCTGTGTTCCCTTG6GCCCTTCCAGCAAGTCCACC<br>TCTG6G6GACAGAGCTG6GCTGCTGCTGCTG6GAGCACTTCCCGAGCCT<br>GTGACCGTGTCTG6CACTT6G6GCTGTGACCAAGGAGT6GACACTTCCCT<br>GCTG6CTG6AGTCTCCG6GCTGACTTCCCTGCTCTGCTG6AGCGT6GCT<br>TCCAGCTCTCTG6G6CACCAGACTACATTTG6CAAGT6T6MACACAGCCCTCCA<br>AOCACAG6T6GACAAAG6T6G6AACCACAGTCTG6GACAAAGCCACACT<br>GTCCCCCTTGCTGCCCCGAACTGCTG6G6GAGCTTCCGTTCTGTTCC<br>CCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCG6GACCCCGAAGT6GACTG6G<br>T6GTG6T6GATG6T6T6CCAGAGAGCCCTG6AGT6AGTTCAITT6GT6AGT6G<br>ACGGGCTG6AAGT6GACAGGCCAAGACCAAGCTT6AGAGAGACAGT6CACT<br>CCACTTACC6G6T6GT6CTG6GCTG6GCTG6CAAGAT6G6GCTG6AAG<br>GCAAG6T6CAAGT6G6AG6T6TCAACAAAG6CTG6CTG6CCCAT6GAAA<br>AGACATCTCAAG6GCAAG6G6CAG6CCCG6G6ACCCCAAG6T6GACACAGT6C<br>CCCTT6G6AG6GAG6G6CTG6CAAGCAAGCAAG6T6TCCCTG6ACTGCTG6T6G<br>AAG6CTT6T6ACCTCTG6GAT6T6G6G6T6G6AAT6G6AGT6TCAAGG6CAG6CTG<br>AGAACT6T6CAAG6ACACCCCCCTG6T6G6ACTG6GAGG6CTCATTTCTCT<br>GTACAGCAAGT6T6AGT6G6AGT6TCCG6T6G6CAG6AGG6CAAG6T6TCT<br>CTGCTCTG6T6G6T6CAAG6G6CCTG6CAACCACT6ACCCCAAG6T6CCTG6T6<br>CTG6AGCCCGGCAAGT6GATGA |

|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 470 | STIM007- CDR1                         | Amino acid sequence of CDR1 of STIM007 using IMGT  | QSVTNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 471 | STIM007- CDR2                         | Amino acid sequence of CDR2 of STIM007 using IMGT  | DAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 472 | STIM007- CDR3                         | Amino acid sequence of CDR3 of STIM007 using IMGT  | QHRSNWPLT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 473 | STIM007 – Light chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>L</sub> of STIM007   | EVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSYTNYLAWHQKPGQAPRLITYDASNRATGIPARFSGSGSDFTLTLSLEPEDFAVYVCOHRSNWPLTFGGGTKVEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 474 | STIM007 – Light chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>L</sub> of STIM007 | GAAATTGTAATGACACAGTCTCCAGCCCTGCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGCGAGGGCCAGTCAGAGTTACCAACTACTTAGCCTGGCAC CAACGAAACTGGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCTATGATCATCCACAGS GCCACTGGATCCCAAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTTGGGACAGACTTCACT CTACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTACGACACC GTAGCAACTGGCTCTCACTTTCGGCGAGGACCAAGGTGAGACTCAAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 475 | STIM007 – full light chain sequence   | Amino acid sequence of STIM007 light chain         | EVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSYTNYLAWHQKPGQAPRLITYDASNRATGIPARFSGSGSDFTLTLSLEPEDFAVYVCOHRSNWPLTFGGGTKVEIKRTYAAPSVTFPPSDQLKSGTASWCLINNFPREAKVQWIKDVALQSGNSQESVTEQDSK DSTVLSLTLSKADYBKHKVYACEVTHQGLSSP/TKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 476 | STIM007 – full light chain sequence   | Nucleic acid sequence of STIM007 light chain       | GAAATTGTAATGACACAGTCTCCAGCACCCTGCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGCGAGGGCCAGTCAGAGTTACCAACTACTTAGCCTGGCAC CAACGAAACTGGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCTATGATCATCCACAGG GCCACTGGATCCCAAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTTGGGACAGACTTCACT CTACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTACGACACC GTAGCAACTGGCTCTCACTTTCGGCGAGGACCAAGGTGAGACTCAACcgja cggggcgcgtcccgjgtatcttccacattccgagcgagcggagtcggagaccgcttggg tggctcgtgaacaacttaccctccggagggcgaagggcgagggagggagggagggaggg tccggcaactccaggaaactggagcgagccaggacccaggacacttccgttccactt cgcctgttccaggcgactacggaagcacaaggtttacggcttgcgagtgagaccacccgggcgtt cbaagccctbbaacaaagtcttaccggggggagaggt |
| 477 | STIM008- CDR1                         | Amino acid sequence of CDR1 of STIM008 using IMGT  | GFSLSTSVIG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 478 | STIM008-CDRH2                         | Amino acid sequence of CDRH2 of STIM008 using IMGT | IYWDDDK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 479 | STIM008- CDRH3                        | Amino acid sequence of CDRH3 of STIM008 using IMGT | THGIGSASVYHGMGV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|     |                                       |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 480 | STIM008 - Heavy chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM008   | QITLKEGPTLVKPTQTLLTCTSGFSLSISGVGVMRQPGKALEWLAVIYWD<br>DDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQWLTMNMPVDIATYFCTHGYSASYHYGM<br>DWMGQITTVYSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 481 | STIM008 - Heavy chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of STIM008 | CAGATCAGCTTGAAGGAGCTGGTCTCAGCGTGGTGAACCCACACAGACCTC<br>ACGCTGACCTGCACCTCTCTGAGTTCTOACTCAGCACTAGTGAAGTGGTGTG<br>GGCTGGATCCGTCAGCCCCAGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTAT<br>TGGATGATGATTAAGGCTACAGCCACTCTCGAAGAGCAGGCTCACATCAC<br>AAGGACACCTCAAAACCAAGGTGGTCTTACATGACCAACATGGACCTGTG<br>GACACGCCACATATTTCTGTACACGGAATAGTTGGGGAATTATTACACT<br>ACGGTATGAGCTGTGAGGCTGAAGGAAACACGCTACCGTCTCTCAGCCAGCA<br>CCAAGGGCCCTCTGTGTTCTCTTGAGCCCTTCAGCAAGTCCACTCTGGCG<br>GAACAGCCCTCTGGAGCTGCTGTGAGGAACTACTTCCCGAGCCTGTGACCG<br>TGTCTGGAAGCTTGGGCTCTGACCAAGGAGGTGACACCTTCCCTGCTGTG<br>TGCACTCTCCGGCTGTACTCTCTCTCCGTTGACCGGTGCTTCAAGCT<br>CTCTGGGCAACCAAGCTTACTCTGCAAGTGAACCAAGCCCTTCAACACAA<br>GGTGAACAAAGGTGAACCCAAAGTCTGGCAAGACCAACCACTGTCCCC<br>TTGTCTGCTGCTGAGCTGTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCAA<br>GCCCAAGGACACCTGATGATCTCCGGACCCCGAAAGTGAAGTGGTGGT<br>GGATGTGTCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTAGTGGAGGGGT<br>GGAAATGCAACGCCCAAGACCAAGCTTAGAGAGCAAGTACAACTTCACCTA<br>CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAG |
| 482 | STIM008 - full heavy chain sequence   | Amino acid sequence of STIM008 heavy chain         | QITLKEGPTLVKPTQTLLTCTSGFSLSISGVGVMRQPGKALEWLAVIYWD<br>DDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQWLTMNMPVDIATYFCTHGYSASYHYGM<br>DWMGQITTVYSSASTKPSVFLAPSSKTSISGTAALGLVKYDFPEPVTVSWI<br>SGALTSGVHTFPANLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNNHKPSNTKDKKYE<br>PKCDKHTCPCPAPELGGPSVFLPPKKDTLMISRTPETCTVVDYSHEPDEV<br>KFWVYVDGVEVHNKTKRREQYNSTRVSVLVLHQDWLNGEKYKCVSKA<br>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPEENVYKTTTPVLDSGFSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVHHEALHNHYTQ<br>KSLSISPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 483 | STIM008 - full heavy chain sequence   | Nucleic acid sequence of STIM008 heavy chain       | CAGATCAGCTTGAAGGAGCTGGTCTCAGCGTGGTGAACCCACACAGACCTC<br>ACGCTGACCTGCACCTCTCTGAGTTCTOACTCAGCACTAGTGAAGTGGTGTG<br>GGCTGGATCCGTCAGCCCCAGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTAT<br>TGGATGATGATTAAGGCTACAGCCACTCTCGAAGAGCAGGCTCACATCAC<br>AAGGACACCTCAAAACCAAGGTGGTCTTACATGACCAACATGGACCTGTG<br>GACACGCCACATATTTCTGTACACGGAATAGTTGGGGAATTATTACACT<br>ACGGTATGAGCTGTGAGGCTGAAGGAAACACGCTACCGTCTCTCAGCCAGCA<br>CCAAGGGCCCTCTGTGTTCTCTTGAGCCCTTCAGCAAGTCCACTCTGGCG<br>GAACAGCCCTCTGGAGCTGCTGTGAGGAACTACTTCCCGAGCCTGTGACCG<br>TGTCTGGAAGCTTGGGCTCTGACCAAGGAGGTGACACCTTCCCTGCTGTG<br>TGCACTCTCCGGCTGTACTCTCTCTCCGTTGACCGGTGCTTCAAGCT<br>CTCTGGGCAACCAAGCTTACTCTGCAAGTGAACCAAGCCCTTCAACACAA<br>GGTGAACAAAGGTGAACCCAAAGTCTGGCAAGACCAACCACTGTCCCC<br>TTGTCTGCTGCTGAGCTGTGGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCAA<br>GCCCAAGGACACCTGATGATCTCCGGACCCCGAAAGTGAAGTGGTGGT<br>GGATGTGTCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTAGTGGAGGGGT<br>GGAAATGCAACGCCCAAGACCAAGCTTAGAGAGCAAGTACAACTTCACCTA<br>CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAG |



|     |                |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 484 | STIM008- CDR1L | Amino acid sequence of CDR1L of STIM008 using JMG1 | AGTACAAAGTGCAGAGTGTCTCAACAAAGCCCTGCTGTGCCCCCATGCAAAAAGACCA<br>TCTCCAAAGGACCAAGGGCCAGCCCCGGGAAACCCCAAGGTGTACACACTGCCCCCTTA<br>GCAGGGAGAGCTGTGACCAAGAACCAAGTGTCTCTGACCTGTCTGTGAAGGCT<br>TCTACCCCTCCGATTGCTCGGTGGAAATGGAGTCCACGGCCAGCTGAGAACAA<br>ACTACAAAGACCAACCCCTCTGTGTGTGACTGCAAGGCTCATTTCTCTGTACAG<br>CAAGTGCAGAGTGGACAAGTCCGGTGGACAGAGGCAACGTTTCTCTGCTC<br>CGTATGCACAGAGCCCTGTCAACACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCCCTGAG<br>CCCCGGCAAGTGAATGA |
| 485 | STIM008- CDR1L | Amino acid sequence of CDR1L of STIM008 using JMG1 | QSVTNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 486 | STIM008- CDR1L | Amino acid sequence of CDR1L of STIM008 using JMG1 | QSVTNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 487 | STIM008- CDR1L | Amino acid sequence of CDR1L of STIM008 using JMG1 | QSVTNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 488 | STIM008- CDR1L | Amino acid sequence of CDR1L of STIM008 using JMG1 | QSVTNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 489 | STIM008- CDR1L | Amino acid sequence of CDR1L of STIM008 using JMG1 | QSVTNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 490 | STIM008- CDR1L | Amino acid sequence of CDR1L of STIM008 using JMG1 | QSVTNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|     |                                           |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                           |                                                       | accctgtccaaagccgaactacgaagccacaaaggtglaagccctgagaaagtgacccaccagggcctgtct<br>agccctggagccaaagttcttcaaccggggcgaagtt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 491 | STIM009- CDRH1                            | Amino acid sequence of CDRH1<br>of STIM009 using IMG1 | GFTFSDYY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 492 | STIM009-CDRH2                             | Amino acid sequence of CDRH2<br>of STIM009 using IMG1 | ISSSGSTI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 493 | STIM009- CDRH3                            | Amino acid sequence of CDRH3<br>of STIM009 using IMG1 | ARDPFDILTDSPPYFYGV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 494 | STIM009 -- Heavy<br>chain variable region | Amino acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>STIM009   | QVQLVESGGSLVPRGSLRLSCAASGFTSDYTHSWIRQAPGKLEWVSISSSGS<br>TIVADSVKGRFTISRDNKNSLYLQINSIRAEDTAVYYCARDPFDILTDSPPFYVG<br>VDVWGQGLTVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 495 | STIM009 -- Heavy<br>chain variable region | Nucleic acid sequence of V <sub>H</sub> of<br>STIM009 | CAGGTGCAAGCTGGTGGAGCTCTGGGGGAGAGCTTGTCAGAGCTGGAGGGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGTCAGAGCTCTGGATTCACTTCAGTGAAGCTGACTACTAGAGCTG<br>GATCCGCAAGCTTCAGGGGAAGGGAGCTGGAGTGGGTTTCACTACATTAGTAGTA<br>GTGGTAGTACCAATATACGACAGACTCTGTAAGGGCCGATTCAACATCTCCA<br>GGACAAAGCCAGAACTGACTGATCTGCAATTACAGAGCTGAGAGCCGAGG<br>ACAGGCGGTATTACTGTGCGAGAGATTTTACGATATTTGACTGATAGTC<br>CGTACTTCTACTACGGTGTGGAGCTCTGGGGCCAGGGACCAAGGTCACCGTCT<br>CCTCA                                                             |
| 496 | STIM009 -- full heavy<br>chain sequence   | Amino acid sequence of<br>STIM009 heavy chain         | QVQLVESGGSLVPRGSLRLSCAASGFTSDYTHSWIRQAPGKLEWVSISSSGS<br>TIVADSVKGRFTISRDNKNSLYLQINSIRAEDTAVYYCARDPFDILTDSPPFYVG<br>VDVWGQGLTVTVSSASTKPSVPLAPSSKTSGGTALGCLVKDYFPEPTVSW<br>NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPRSSLTGTQTCNVHKRNTKVDK<br>VERKCDKHTCPQAPAEELGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKRWIVYDGVVEHNKTRPREEDYNSTRYVSULTLVHQDWLNKETKCNYSN<br>KALPAPLEKTTISKAKGQPREQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEVE<br>SNQCPENNNKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTIDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLISPKG |
| 497 | STIM009 -- full heavy<br>chain sequence   | Nucleic acid sequence of<br>STIM009 heavy chain       | CAGGTGCAAGCTGGTGGAGCTCTGGGGGAGAGCTTGTCAGAGCTGGAGGGTCCCT<br>GAGACTCTCTGTGTCAGAGCTCTGGATTCACTTCAGTGAAGCTGACTACTAGAGCTG<br>GATCCGCAAGCTTCAGGGGAAGGGAGCTGGAGTGGGTTTCACTACATTAGTAGTA<br>GTGGTAGTACCAATATACGACAGACTCTGTAAGGGCCGATTCAACATCTCCA<br>GGACAAAGCCAGAACTGACTGATCTGCAATTACAGAGCTGAGAGCCGAGG<br>ACAGGCGGTATTACTGTGCGAGAGATTTTACGATATTTGACTGATAGTC<br>CGTACTTCTACTACGGTGTGGAGCTCTGGGGCCAGGGACCAAGGTCACCGTCT<br>CCTCAAGCAGACCAAGGGCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCTTCAGCAAGT                |

|     |                                          |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                          |                                                       | CAACTCTGGGGGACACCGCCTCTGGGCTGGCTGGCTGGAGGACTACTTCCCG<br>AGCTGTGACCGGTGTCTGGAGCTTGGGAGCTTGGAGCTTGGAGGAGTGAACACT<br>TCCCTGTGTGTGAGTCTTCCGGGCTTACTTCTGTCTTCTGTGTGACG<br>TGCCTTCCAGCTCTCTGGGACCCAGACTTACTGTGACAGTGAACCAAGCC<br>CTCAACACCAAGGTGGACAAGGTGGAACTCAAGTCTTGGAGCAAGACCA<br>CACTGTCCCCCTTGTCTTCCCTGAACTGCTGGGGGGAACCTCCGTTCTCT<br>GTTCCCCCAAGGCTCAAGGACCTGTATGTATCTCCGGACCCCGAAGTGAAC<br>CTGGGTGGTGGATGTCTCCAGAGGACCTGAAAGTGAAGTTCAATTGGTA<br>CGTGACGGGCTGGAGGTGACAACGCTCAAGACCTGAGAGGAAACAGT<br>ACACTCCACTTACCGGGGTGGTCCGTGTGACCGTGTGACCAAGGATTGGC<br>TGAACGGCTAAAGATACAAGTGCAGGTGTCAACAGGCTCTGCTGCCCCA<br>TCGAAAGACCATCTCAAGGCTCAAGGCTCAAGGCTCAAGGCTCAAGGCTTACA<br>CACTGCCCCCTAGCAGGAGGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCTCTGACCTGTG<br>TCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCCGCTGGATGGAGTCAACGGCC<br>AGCTGAGAACACTACAGACCAACCCCTGTGTGAGCTTCAAGGCTCAT<br>TCTCTGTACAGCAAGCTGACGTGGACAAGTCCCGTGGGAGCAGGGCAAG<br>TGTTCTCTGCTGCTGTGATGCAAGGCTTGCACACCACTACACCAAGAGT<br>CCCTGTCTCTGAGCTCCGGCAAGTATGA |
| 498 | STIM009-CDRL1                            | Amino acid sequence of CDRL1<br>of STIM009 using IMGT | QSLHSHGNY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 499 | STIM009-CDRL2                            | Amino acid sequence of CDRL2<br>of STIM009 using IMGT | LGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 500 | STIM009-CDRL3                            | Amino acid sequence of CDRL3<br>of STIM009 using IMGT | MQALQTPRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 501 | STIM009 - Light chain<br>variable region | Amino acid sequence of VL of<br>STIM009               | DVMTQSPRLSPVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNLDWYLQKPGQSPQLLIYLG<br>NRASGVPDRFSGSGSDFTLTISRVEAED/IGYTCMQALQTPRTFGQSTVEIK<br>GATATTGTGATGACTGACTTCCACTTCCCTGACCGTCAACCTTGGAGAGCCG<br>GCCCTCATCTCTGCAAGTCTAGTCAAGCTTCTGTGATAGTATGATCAACT<br>ATTGGATTGGTACTTCAGAGCCAGGGGAGTCTCCAGAGCTCTGATCAT<br>TGGGTTCTTAATGGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGAGTGGATCA<br>GGCAGAGATTTTACACTGMAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT<br>TATTACTGCATGCAGCTTACAAACTCTCTGGAGCTTGGCCAGAGGAGCAAG<br>GTGMAATCAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 502 | STIM009 - Light chain<br>variable region | Nucleic acid sequence of VL of<br>STIM009             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 503 | STIM009 - full light<br>chain sequence   | Amino acid sequence of<br>STIM009 light chain         | DVMTQSPRLSPVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNLDWYLQKPGQSPQLLIYLG<br>NRASGVPDRFSGSGSDFTLTISRVEAED/IGYTCMQALQTPRTFGQSTVEIKR<br>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVIVCLNNFPYPRAEAKVQWIKDKDNLQSGNSQES/IT<br>EQDSKSTSTSLSTLTSLADYBKHYNACEVTHQGLSPVTRFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|     |                                     |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 504 | STIM009 – full light chain sequence | Nucleic acid sequence of STIM009 light chain                                                                  | GATATTGATGACTCAAGTCTCAACTCTCCCTGCCCCGTACCCCTGGAGAGCCG<br>GCCCTCATCTCTGCAGGTCTAGTAGAGCTCTCTGATAGTAAATGATACAACT<br>ATTGGATTGTTACCTGACGAGCCAGGGAGTCTCCAGCTCTCTGATCTAATT<br>TGGGTTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGCAGTGGATCA<br>GGCAGAGATTTCACCTGAAATTCAGAGAGTGAAGCTGAGSAGTTTGAGGTT<br>TATTACTGATGCAAGCTTACCAAACTCTCGGACGTTCCGCCAAGGAGCAAG<br>GTGGAAATCAAAgagagggcggtctccgtgctcattccacctccgaagcagtgaa<br>gttcgcacacctgtgtgtgctgctggaacaattacccccggagccaaaggtgcadggaag<br>gtggacaagccctgtagtcggacaattccaggaatcggtacgagcaggactcaaggaacgac<br>cattccctgtccatccacccgacccgtccaaagccgactacggaagcaaaagtgtacgcctggaag<br>gtggaccacacagggccgtgctgagcccccgtgaccaaattcttcacccgagggcgaggtgt |
| 505 | Human PD-L1 Flag His (KYPROT286)    | Amino acid sequence of KYPROT286 with <b>FLAG tag</b> in bold and underlined and <b>histidine tag</b> in bold | FTVTVPKDLVYVERGSNMTCEKFPVEKQDLAALIVYWMEDKNIDFVHGEEEDLK<br>VQHSRYRORALLKDQLSGNALQITDVKLQDAGYVRCMISYGADYKRITVYV<br>NAPVINKINORLLWDPVTSBHEL TQAGGYPAEVIWTTSDHQVLSKTTTNSKR<br>EERLFWVSTLRINTTNEIPICTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERTIEGRD<br><b>YKDDDDKHHHHHHH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 506 | Mature human ICOS                   | Mature amino acid sequence of human ICOS                                                                      | EINSGSANVENFTHNGGVQILCKRPDIYQQPKMQLKGGQILCDLTKTKGSGNTVSI<br>KSLKCHSQLSNNVSFFLYNLDHSHANYFCNL SIFDPPPKVTLTGVLHYESQ<br>CCQLKFWLPIGCAAFVWCLGCLICWLTKKXSSVYHDNGEYMFMRANVTAKK<br>SRLTDVTL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 507 | Human ICOS extracellular domain     | Amino acid sequence of human ICOS extracellular domain                                                        | EINSGSANVENFTHNGGVQILCKRPDIYQQPKMQLKGGQILCDLTKTKGSGNTVSI<br>KSLKCHSQLSNNVSFFLYNLDHSHANYFCNL SIFDPPPKVTLTGVLHYESQ<br>CCQLK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 508 | Human ICOS with signal peptide      | Amino acid sequence of human ICOS (signal peptide is underlined)                                              | MKSGLWYFEELGLRLKYLIGEINSGSANVENFTHNGGVQILCKRPDIYQQPKMQLK<br>GGQILCDLTKTKGSGNTVSIKSLKCHSQLSNNVSFFLYNLDHSHANYFCNL SIF<br>DPPPKVTLTGVLHYESQCCQLKFWLPIGCAAFVWCLGCLICWLTKKXSSS<br>VHDNGEYMFMRANVTAKKSRLTDVTL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 509 | Isoform of human ICOS (Q9Y6W8-2)    | Amino acid sequence of a human ICOS isoform                                                                   | The sequence of this isoform differs from the canonical sequence in its<br>cytoplasmic domain as follows: 168-199:<br>KYSSVYHDNGEYMFMRANVTAKKSRLTDVTL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 510 | Mature mouse ICOS                   | Amino acid sequence of mature mouse ICOS                                                                      | EINSGADHRMFSFHNGGVQISCKYFENVOQLKMRIFRERENLCELTKTKGSGNAVS<br>INAPLCLVHLNNVSFFLINPDSSQGSYFCSL SIFDPPPKVTERNLSSGVLHYES<br>QCCQLKIVQVTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 511 | Mouse ICOS extracellular domain     | Amino acid sequence of the extracellular domain of mouse ICOS                                                 | EINSGADHRMFSFHNGGVQISCKYFENVOQLKMRIFRERENLCELTKTKGSGNAVS<br>INAPLCLVHLNNVSFFLINPDSSQGSYFCSL SIFDPPPKVTERNLSSGVLHYES<br>QCCQLK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



|     |                                                 |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 512 | Mouse ICOS with signal peptide                  | Amino acid sequence of mouse ICOS (signal peptide is underlined)                      | MGWQCTLLLELVATATGAVHSENGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPREYVQQLKMLRFR<br>EREVLCETLTKTKSGNAVSNIKPMQLVHLNNNSVSFFLNPDSQGSYYFCSLSIF<br>DPPPEQERNLSGGYLHYESQLCCQLKIVQVTE                                                                                                                                                                                                         |
| 513 | Cynomolgus ICOS with signal peptide             | Amino acid sequence of cynomolgus ICOS (signal peptide is underlined)                 | MKSQLYWEFL ECLHMKALIG EINGSANYEM FIFHNGVQI LCKYPIVQQ<br>FKKQLKGGQICDLTKTKSGNKVSIKSKFCHSQSNNSVSFFLYNLD<br>RSHANYFCNLSTFDPPPKVLTLTGTYLHYESQLCCQLKFWLPICATF<br>VVYCIHGCLLQWLTKKXVSTVHDPIGEMFRKAVNTAKKSRLTGTTT                                                                                                                                                       |
| 514 | Cynomolgus ICOS extracellular domain            | Amino acid sequence of cynomolgus ICOS extracellular domain                           | EINGSANYEMFIFHNGVQILCKYPIVQQFKKQLKGGQICDLTKTKG<br>SGNKVSIKSKFCHSQSNNSVSFFLYNLD RSHANYFCNLSTFDPPPK<br>VLTLTGTYLHYESQLCCQLK                                                                                                                                                                                                                                        |
| 515 | Human ICOS ligand                               | Amino acid sequence of human ICOS ligand comprising extracellular domain              | DTQEKERVAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVWQTSKTYVYHIPQNSSL<br>ENVDSRYRNRLMSPAGMLRGDFSLRLFNVTQDEQKFLWLSQLGFQELSLVE<br>VTLHVAANFSVPV/SAPHSPODELTFCTISNGYPRPNVYWNKTDNSLDDQALQ<br>MDTYFLNMKGLYDVYSVLRARTPSVINGCCTIENWLLQQLTVGSQTGNDIGERDK<br>ITENPVSTGERNAATVTS                                                                                                              |
| 516 | Human ICOS ligand                               |                                                                                       | MRLGSPGLLFLFSSLRADTQEKERVAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVWQTS<br>SESKTYVYHIPQNSSLENVDSRYRNRLMSPAGMLRGDFSLRLFNVTQDEQKFL<br>CLVLSQSLGFQELSLVEVTLHVAANFSVPV/SAPHSPODELTFCTISNGYPRPNV<br>YWNKTDNSLDDQALQMDTYFLNMKGLYDVYSVLRARTPSVINGCCTIENWLLQQL<br>LTVGSQTGNDIGERDKTENPVSTGERNAATVSLAVLCLLVAVAWAGWCRDRCL<br>LQHSYAGAWAVSPETELTGHV                                          |
| 517 | C-terminal amino acid sequence of hIL-2         | Amino acids 21 to 133 of hIL-2 with R38W mutation ( <b>bold</b> & <u>underlined</u> ) | LQMLINGINNYKNPKLT <b>Q</b> MLTFKFTYMPKKATELKHQLQCLEELKRLIEV/LNLAQSKN<br>FHLRRDLISNINWVLELKGSETTFMCEYADETATYVFLNRWITTFQGISLSTLT                                                                                                                                                                                                                                   |
| 518 | C-terminal amino acid sequence of hIL-2         | Amino acids 21 to 133 of hIL-2 with R38Q mutation ( <b>bold</b> & <u>underlined</u> ) | LQMLINGINNYKNPKLT <b>Q</b> MLTFKFTYMPKKATELKHQLQCLEELKRLIEV/LNLAQSKN<br>FHLRRDLISNINWVLELKGSETTFMCEYADETATYVFLNRWITTFQGISLSTLT                                                                                                                                                                                                                                   |
| 519 | STIM002 – Corrected light chain variable region | Nucleic acid sequence of corrected V <sub>L</sub> of STIM002                          | GATATGTGATGATGATCAGTCTCCACTCTCCCTGCGCGTCACCCCTGGAGAGCGG<br>GCTCCATCTCTCTCAGAGTCTAGTCAAGCTCTCTGATGATGATGATGATACAAAC<br>TATTTGGATTGGTACTGACGAGACGACGAGCTCCACAGCTCTGATCTAT<br>TTGGGTTTACTCGGGCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCCAGTGGAGTGATGATCA<br>GGCACAGATTTTACTGAAATCAGCAGAGTGAGAGCTGAGGATGTTGGGGTT<br>TATTACTGATGCACAGCTCTACAACTCCGCTCAGTTTGGCCAGGGGACCAAG<br>CTGGAGATCAAA |





|     |                            |                                 |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 526 |                            |                                 | Human Heavy Chain Constant Region (IGH1*04) Protein Sequence    | ccggggggagcgtcagttctctctctcccaaaaccgaagacacctcagatctccggatcccttg<br>aggtccacagtcgtggggagagccagagagaccgggggacaggttcaagttcaagttgacgtggagc<br>gggggggggggacagagacagagaccggggggagagcagttacacagtcagtcaggtgggt<br>caggtctccacgtctccgacacagagctggctggagggcagggagttcaggtgacaggttccacaa<br>agctctccaggtcccaaggagaaacacattccaaagccaaagggcaggtcccgagagaaaccaggtgt<br>aacactggcccaatccggggagggagtcagagaaaccaggtcaggtctggactgggtcaaggtctt<br>ctatccagggacacgtgcagggggagggagcaggtgacgtccggagacacacaaagaccag<br>ctatccgtgctggagatccggatctctctctccacacagcaggtctacagggcaggtgggca<br>gcaggggagacatctctcagttccggaggtcttgacacacacacacacagcagagaggtctc<br>tccctgtctcggggaaag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 527 | Human IgG2 constant region | IGHG2*0 & IGHG2*0 3 & IGHG2*0 5 | Human Heavy Chain Constant Region (IGH2*01) Nucleotide Sequence | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGHTTPAVAL<br>OSSGLVSLSSVNTVPSSSLGTOTYICNVNKKPSITNYDKVLEPKSCDKTHTCPSCP<br>APPELLGGPSVFLFPPKRTDLMISSLRTPETQVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHN<br>AKTKPREOYNSTYRWSTLVTHQQDWLNGKEFKCKVSNKALPAPIEKITSKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFPSDLAVWESNQGQPENNYKTTTPVL<br>DSDGSFELYSKLTVDKSRWQGNIFCSYMHIALHNHTOKSLSPGK<br>gctccacacagggccatgggtctccctggggtctggtcaaggagacactccagggagcagccg<br>ccctgggtggtcgtgccaaggacatcccgaaacggggaggtgggtggagacacaggtggttgac<br>caggtgggtggacactccacgtctgctacagttctcaggatctacactccagcagcgtgggagc<br>ggcttcacgtacattgggacccaggtctacacctggacagtgatcacagccagccacacaaag<br>ggacacagacagttggggcgaatgggtgggtgggtccacgtggccaggtccacatgggcaggtac<br>cgttcagttctctctcccaaaacccaaggacacactcagatctccggaccctggaggttcaggtg<br>gggtggggaggtggggcagagaaagcccgaggttcagttcaactgggtacgtggagcgtctggaggtg<br>cabaatggccaaagacaaagccagggggagggcagttcaacagcaggttcctgggtcaggtctaac<br>gtgggtacacaggtacgtggaaacggcagggaggtacaggtgacaggtctccacaaaggtctccagc<br>cccatggagaaacacattccaaaacaaagggtcaggtcccgagaaaccacaggtgacacctccagc<br>cattccggggagggagagacaaagacacaggtcaggtcgtggtcaggtggtttaccccgagc<br>acatggcctggggggggagggcaggtgggtcaggtcggagaaacatcacaaagacacacctccagtg<br>ggtctccagcaggtctctctctcagcagcaggtacaggtggacaaaggtcaggtggcagggaggaac<br>gtctctcaggtctcgtggaggtcgtgacagcctggacacacacacacacagcagagaggtctctccgtgctccg<br>ggtaaa |
| 528 |                            |                                 | Human Heavy Chain Constant Region (IGH2*01) Protein Sequence    | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSTSETALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGHTTPAVAL<br>OSSGLVSLSSVNTVPSSNFGITQYTCWDHDKPSNTRDKTVIERKCCVECPQAPAP<br>VAGPSVFLFPPKPDITLMISSLRTPETQVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEHNAAKTK<br>PREEQNSTRFVWSLVTHQDWLNGKEFKCKVSNKALPAPIEKITSKGGPREP<br>QVYTLPPSRDEMTNNOVSLTCLVKGFPSDLAVWESNQGQPENNYKTTTPMLDSD<br>GSFELYSKLTVDKSRWQGNIFCSYMHIALHNHTOKSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

[2152]



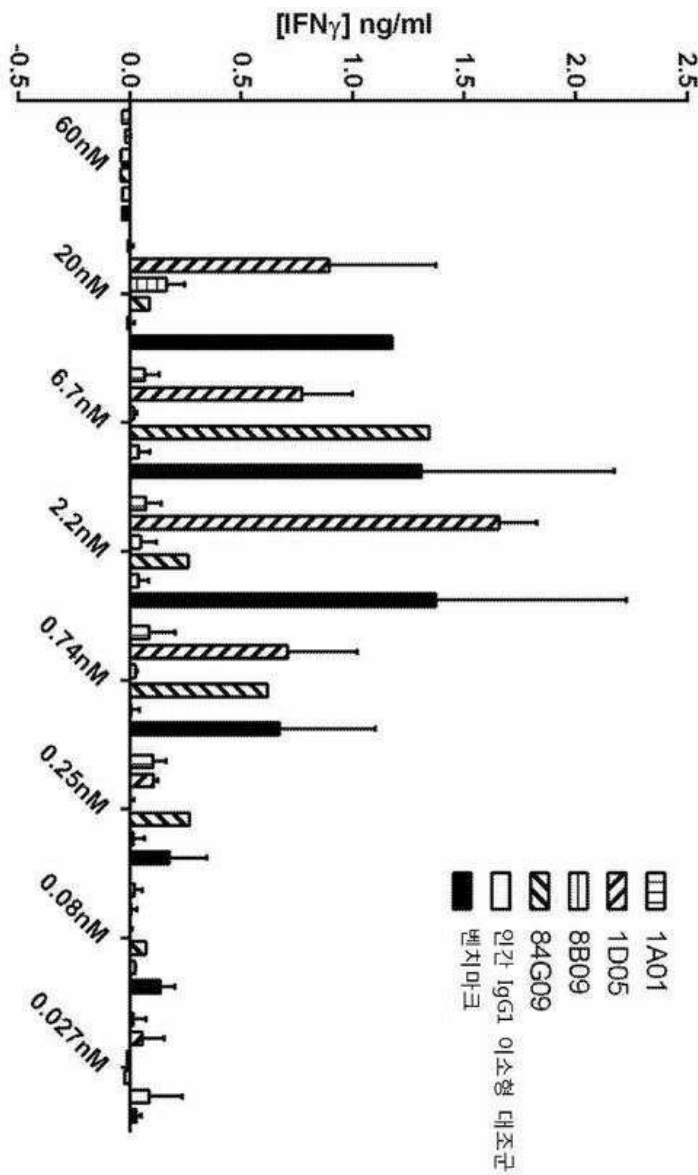




|     |                                        |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 536 |                                        |                                       | CA Light Chain Constant Region (IGLC7*02) Amino Acid Sequence                                                                                                                                                                                                                                                                        | GACCAACCAACCTTCCAAACAAAGCAACACAGTATGCGGCCAGAGCTACT<br>GAGCTTGACGCCGACGAGTGGAAAGTCCACAGAGCTTACAGCTGCCGGGTAC<br>GCATTGAAGGAGCACCGTGGAGAAAGACAGTGGCCCTGCGAGATGCTCT<br>GQPKAPSYTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFNPGLVAVWAKADSSPVKAGVETTT<br>KPSKQSNMKRYAASSYLSLTPEQWWSHRYSQNVTHEGSTVEKTVAPAECS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 537 | Human<br>WT IgG1<br>constant<br>region | IGHG1*0<br>1 &<br>IGHG1*0<br>5 (IgG1) | WT human IgG1 nucleotide<br>sequence #2                                                                                                                                                                                                                                                                                              | gctctccacaaaggccatcgtcttccctctggcaccctctccaaagacacttgggggacagcgg<br>ccttgggtctggtcaaggaactatcccgagacggtagcgtgtgtgtggaactcaggcgcttgac<br>cagcggtgtgacacctccgggtctctacagctcgaagpatctactctcagcagcgtgtgacgg<br>tgctctcagcagcttgggacccagactcagctcgtgcaagtgaaltcagaagccagcacaacaagg<br>tggacagaagaagttgagccaaactctggacaaactcacaatagccaccgtgcccagacatgaact<br>cctgggggagcgtcagcttctctctcccccacaaaccaaagacacctcaltgaatccggacccttg<br>aggtcacatggtgtgtgtgagatgagccaggaagaccttgggtcagttcaatdgtgacgtgagcg<br>gggtggagtgatcaatgccaagacaaagccggggagggagcagacacagcagcgtaccgggttgt<br>cagcgctctcacgcttcgacccagacctgtgtgaatgacaaaggatcacaaatgacaagtctccaaacaa<br>agcctccacagcccatcggagaacacatctcacaagccaaaggcagcccggaagaccacagtggt<br>acaccttgcccccattccgggtatgagctgacaaagaccagctcagcttgacctgtgttcaaaaggtt<br>ctatccagagcaltccgggtgaggtggaggaagcaatgggcagcggaagacacacacaaagaccag<br>cctccctgtctgpatctcgacggctctttctctacagcaggtacccgtgacaaagacaggtgaca<br>gcaggggaagctcttcacatgctccgtgtagcaltgaggtctgtcacaaacacatcacgcagaaagacctc<br>tccctgctccgggtgaaa |
| 538 | Human CA<br>constant<br>region         | IGLC2*01                              | CA Light Chain Constant Region<br>Amino Acid Sequence #2 –<br>Encoded by nucleotide sequence<br>version A & B                                                                                                                                                                                                                        | GQPKAPSYTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFNPGLVAVWAKADSSPVKAGVETTTPSK<br>QSNMKRYAASSYLSLTPEQWWSHRYSQNVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 539 | Human TIGIT-His/Flag                   |                                       | NCBI accession number<br>NM_173799.3<br>Uniprot accession number<br>Q49541-1<br><br>Expressed protein corresponds<br>to ECD only: Met 22 – Pro 141<br>as per full length sequence<br>Protein domains annotated:<br>Campath leader (double line),<br>extracellular domain ( <b>bold</b> ),<br>linker & Flag/His tag ( <i>italic</i> ) | MSVSCILLEVATATGHSMTGTTEITGNISAEKGSITLQCHLSSTTAQV<br>TQVNWEEODQLLACNADLGWHISPFKDRVAPGRLGLTQSLTVND<br>TGEYFCITHTPDGGTYTGRFLFLEVLESVAEHGARFQIPLEGRIYKDDDDKH<br>HHHHH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

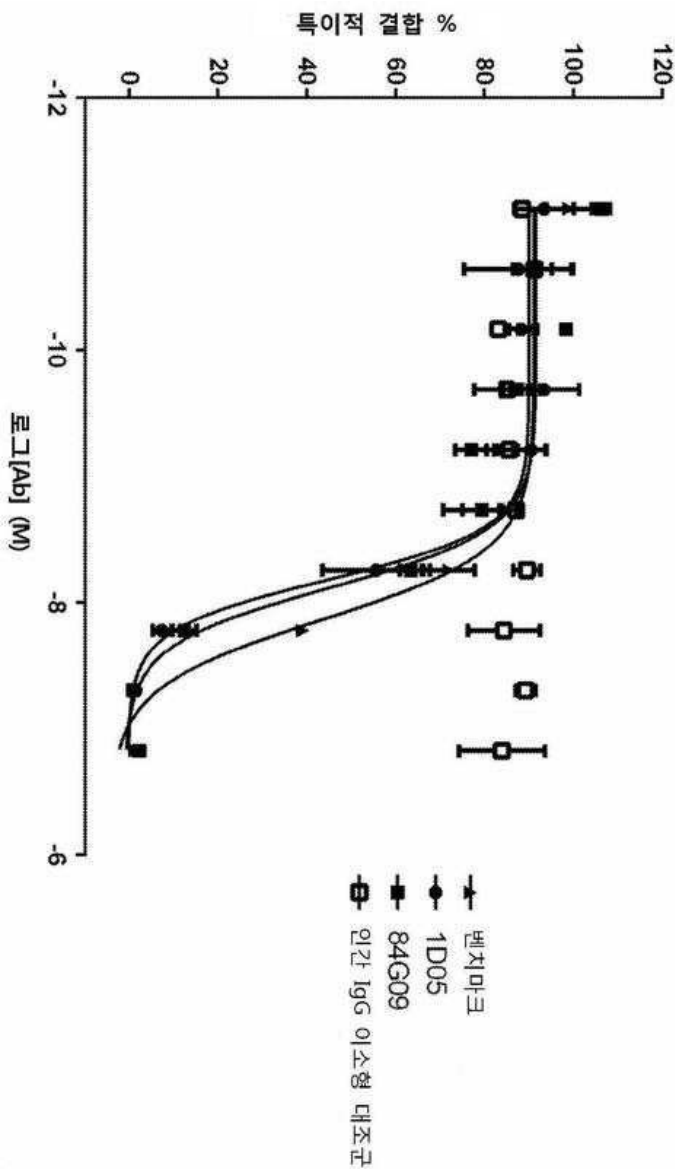
도면

도면1

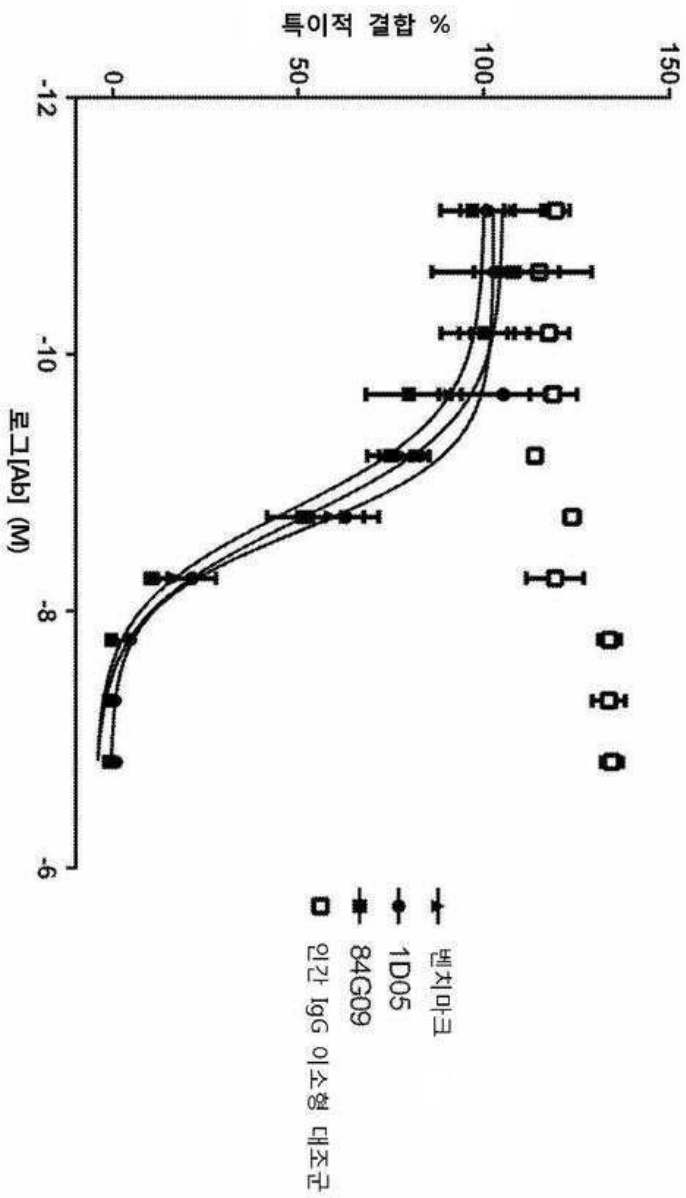




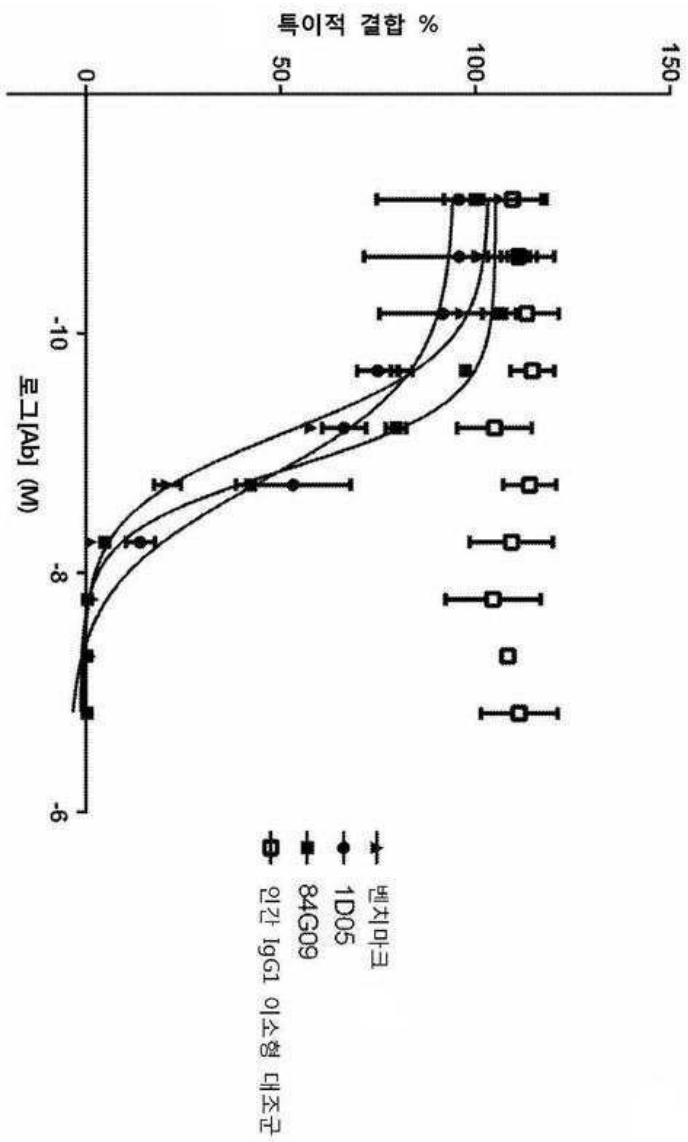
도면2



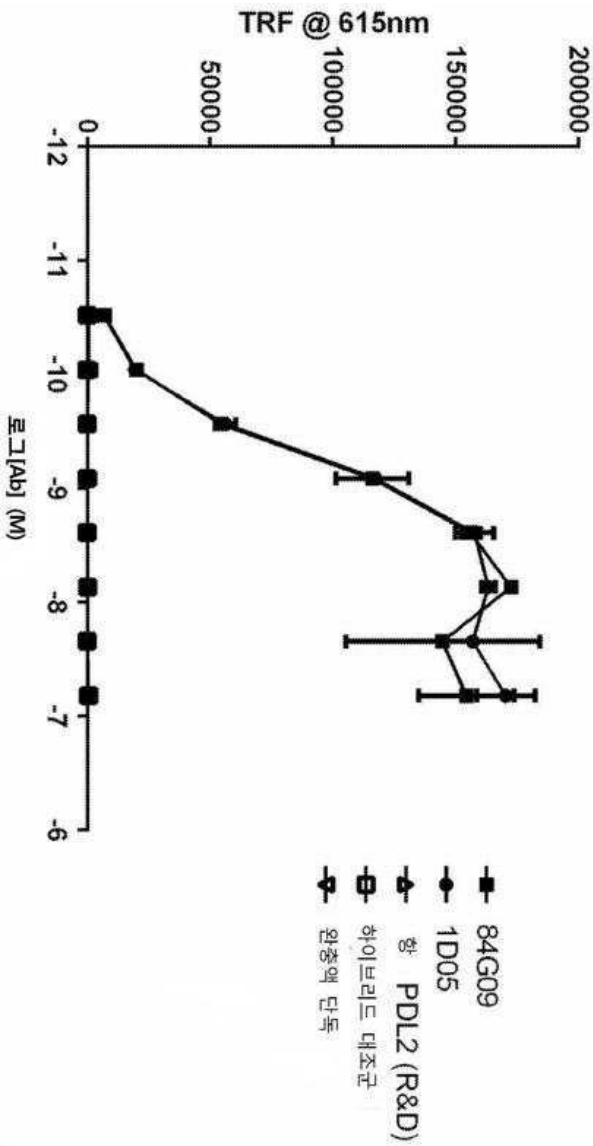
도면3



도면4

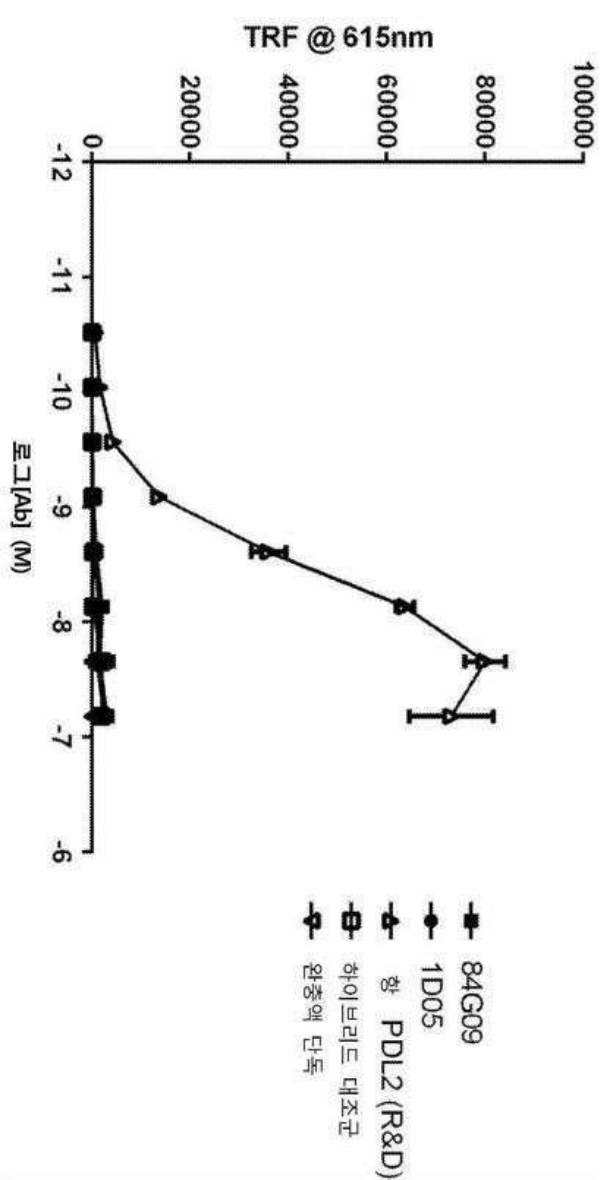


도면5a

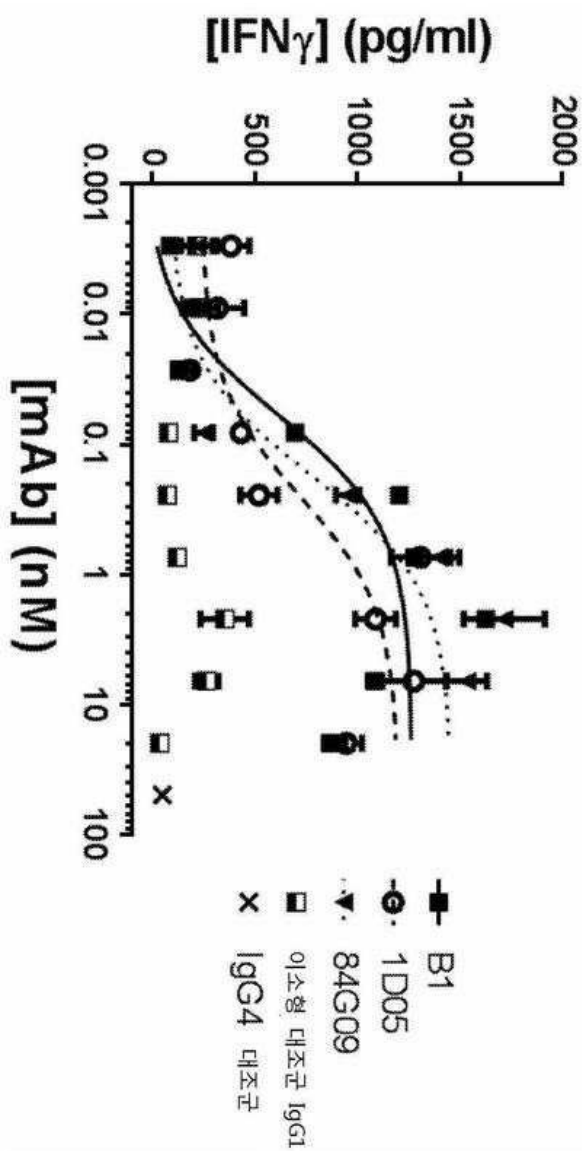




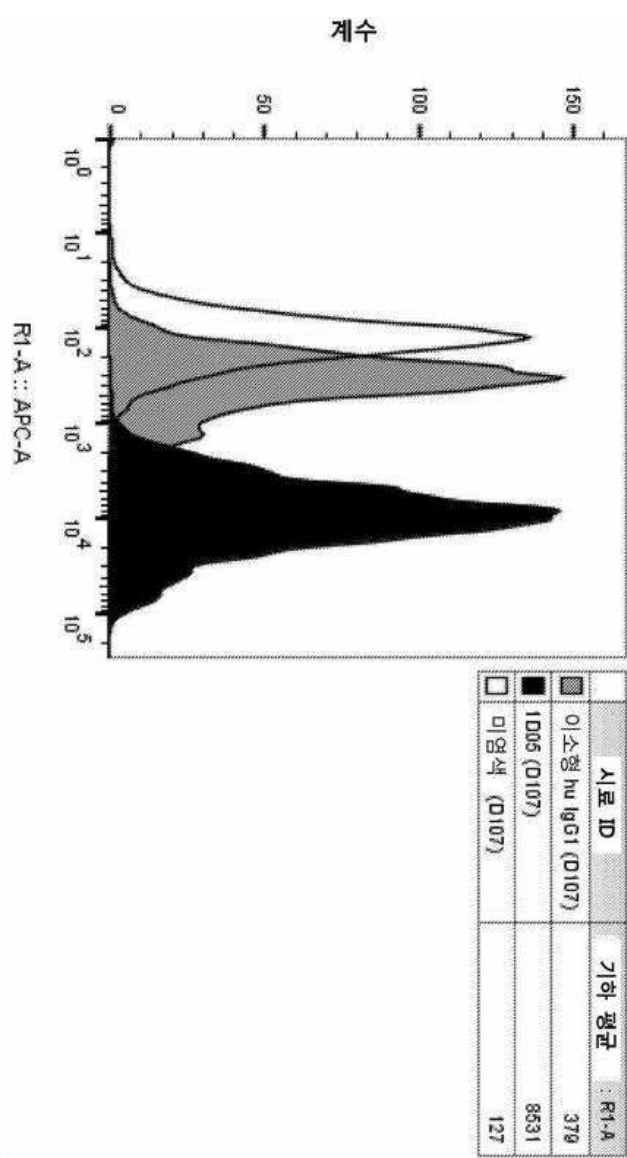
도면5b



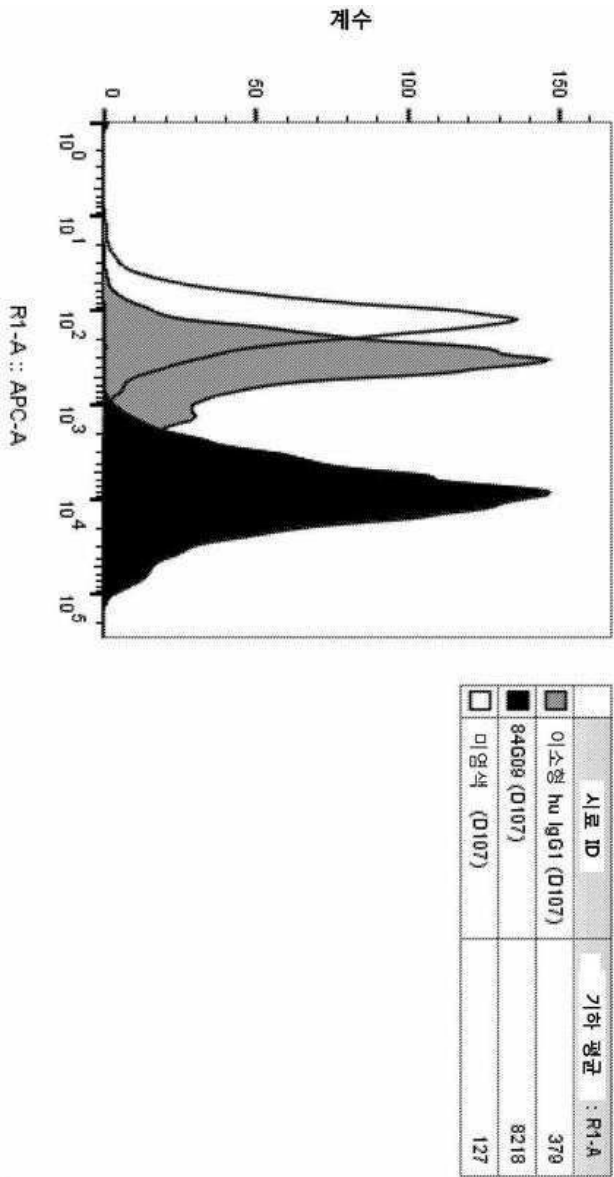
도면6



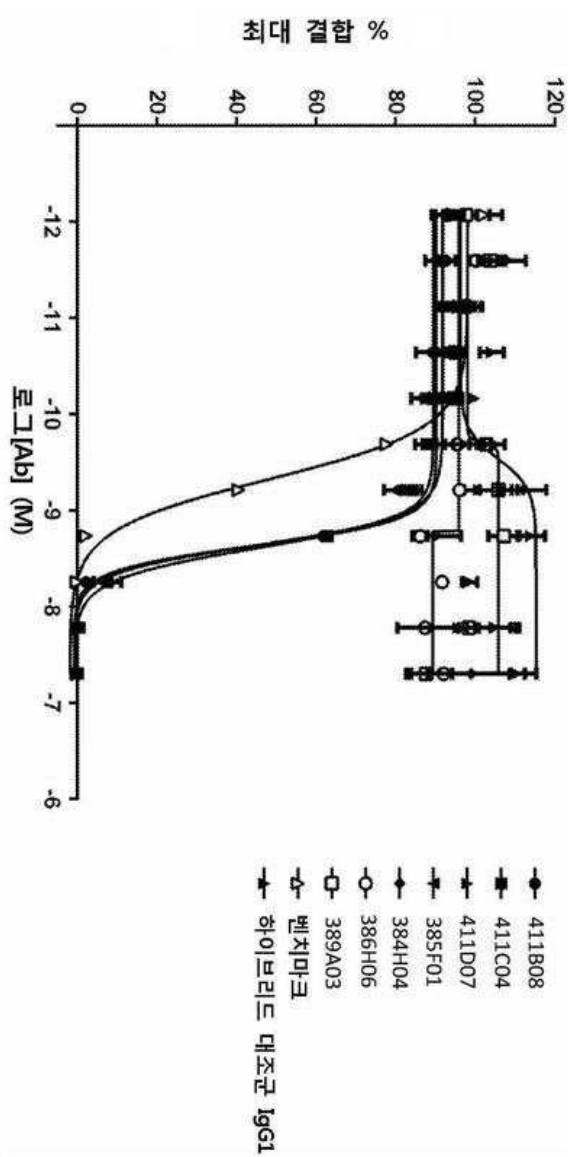
도면7a



도면7b

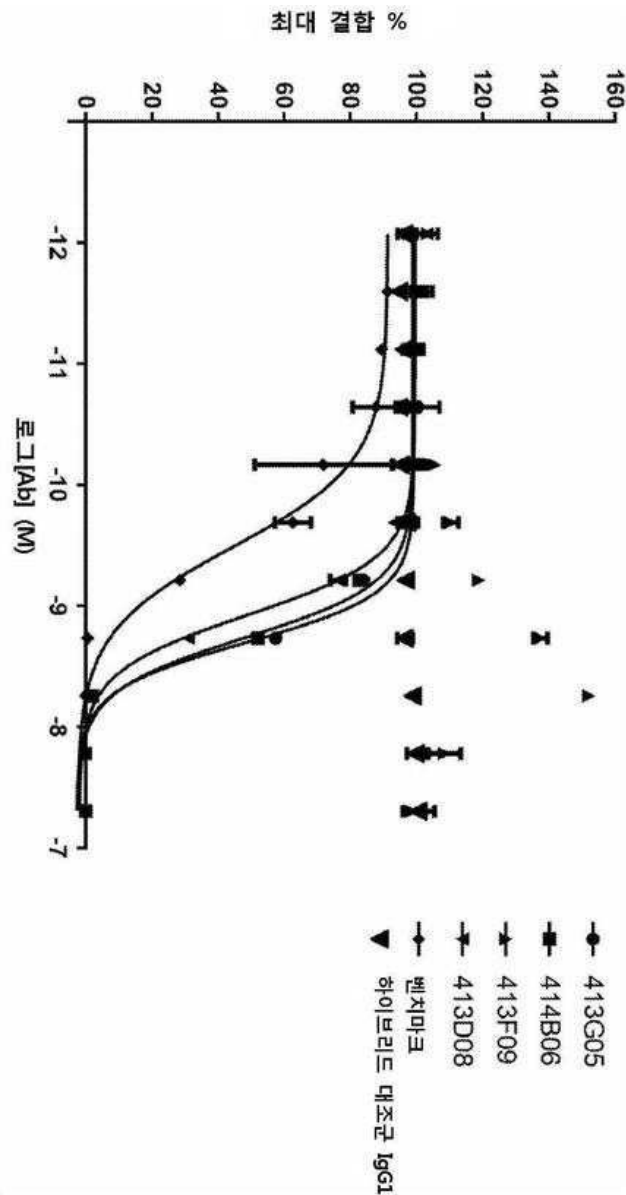


도면8a

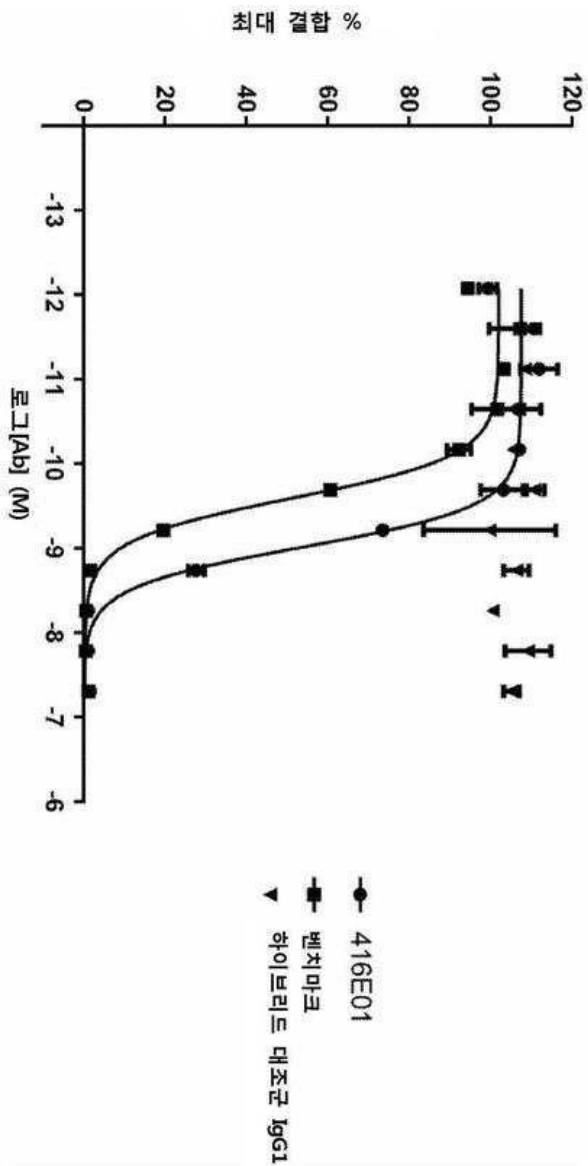




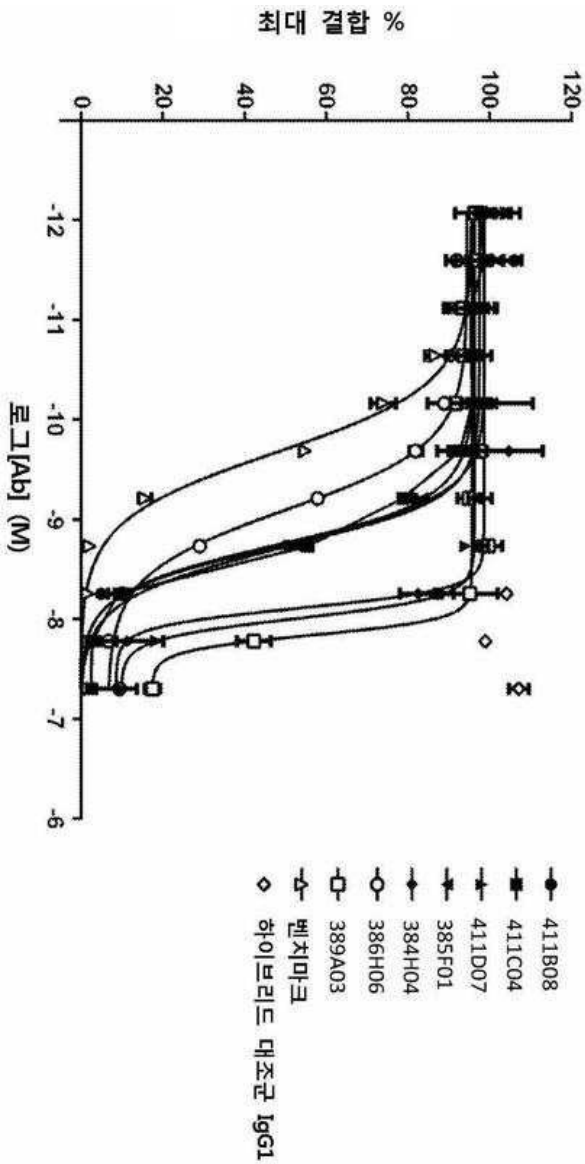
도면8b



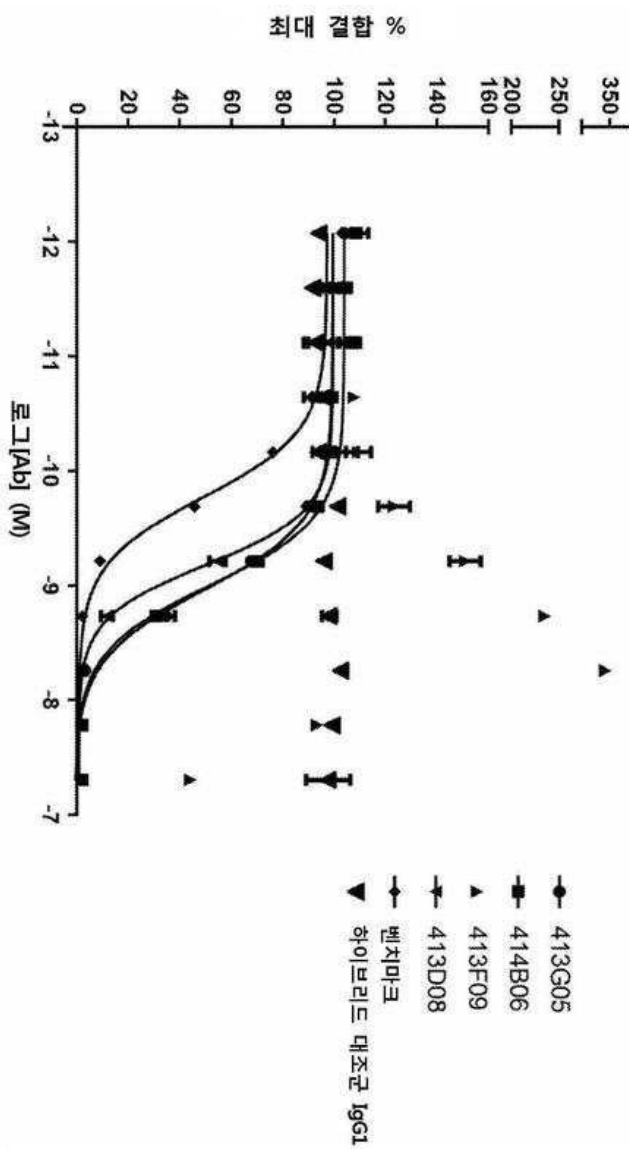
도면8c



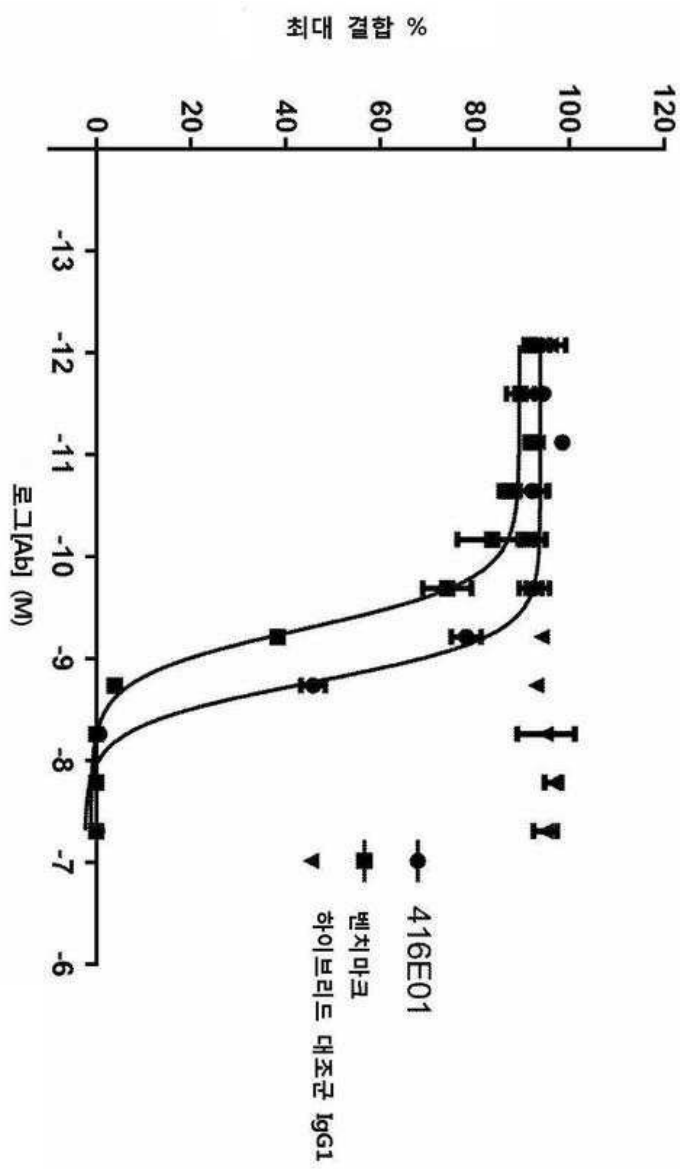
도면9a



도면9b

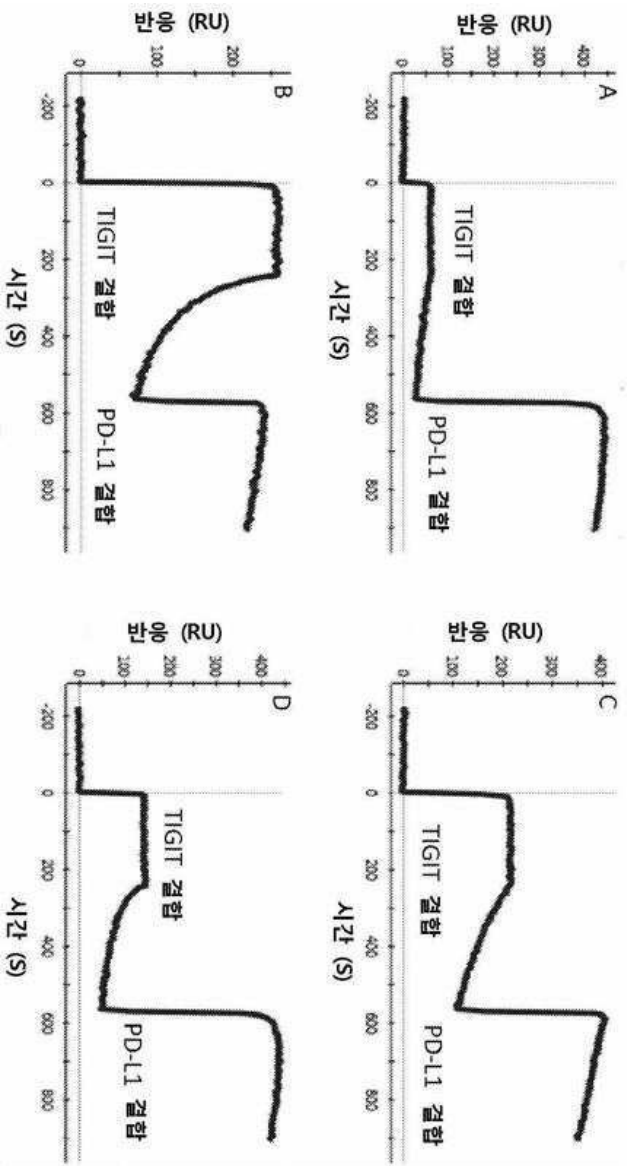


도면9c

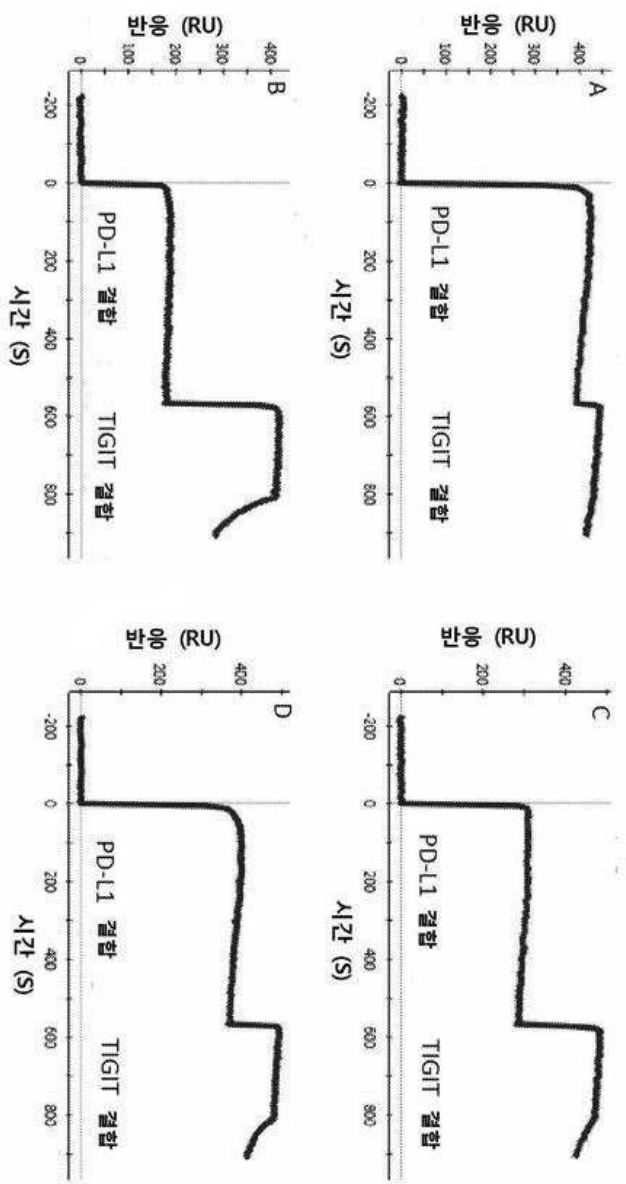




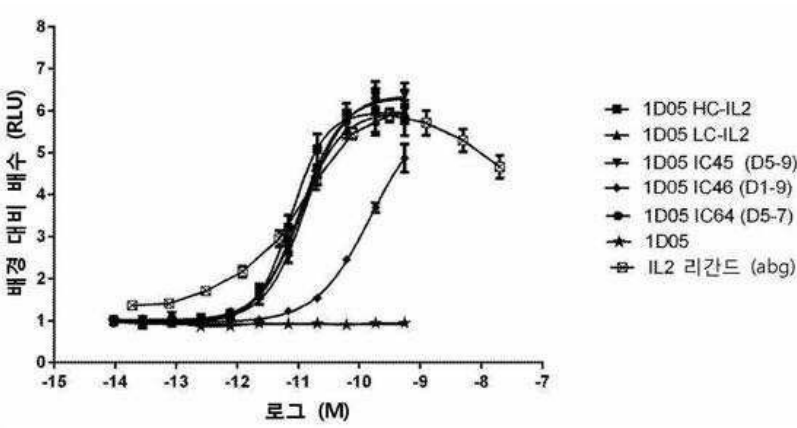
도면10



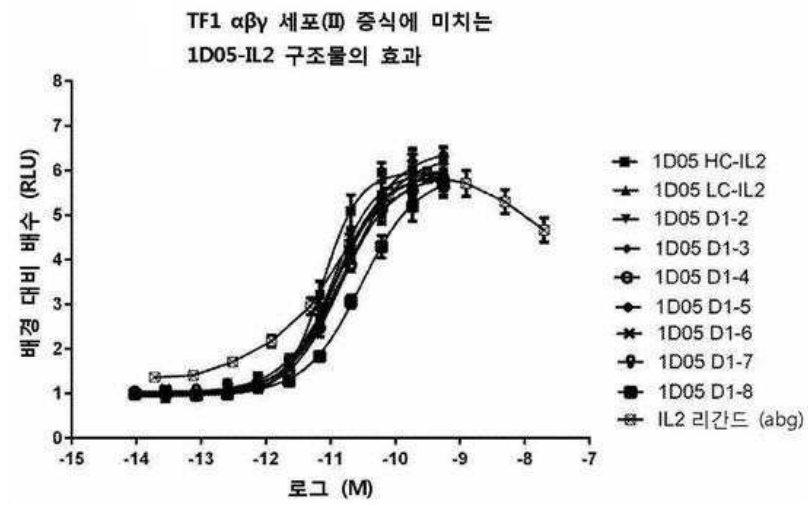
도면11



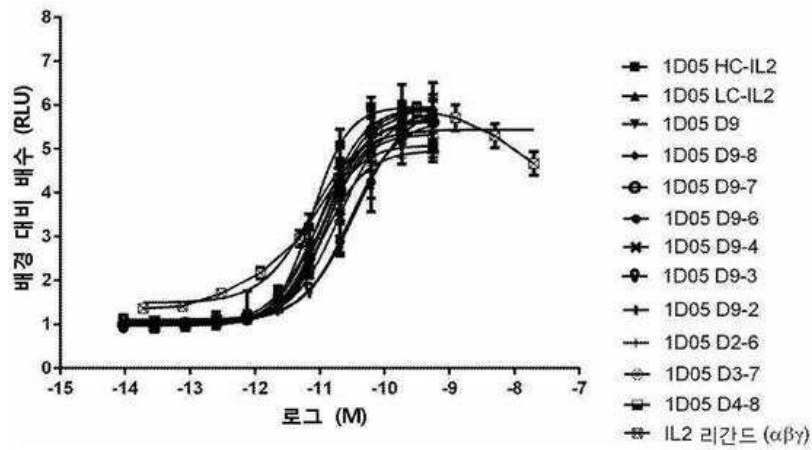
도면12a



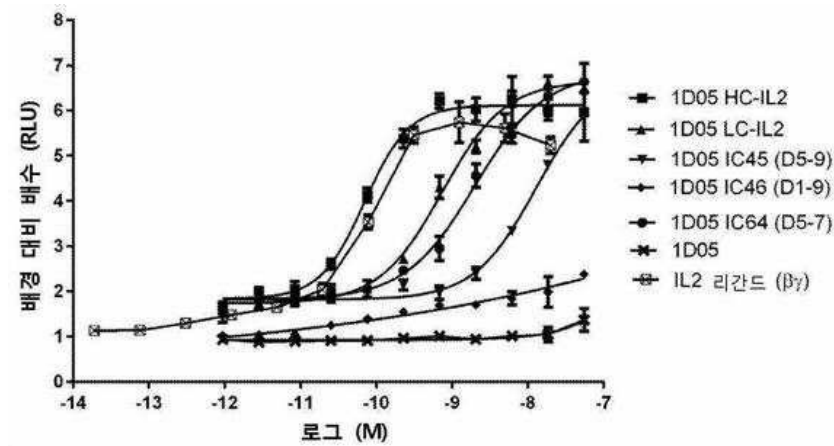
도면12b



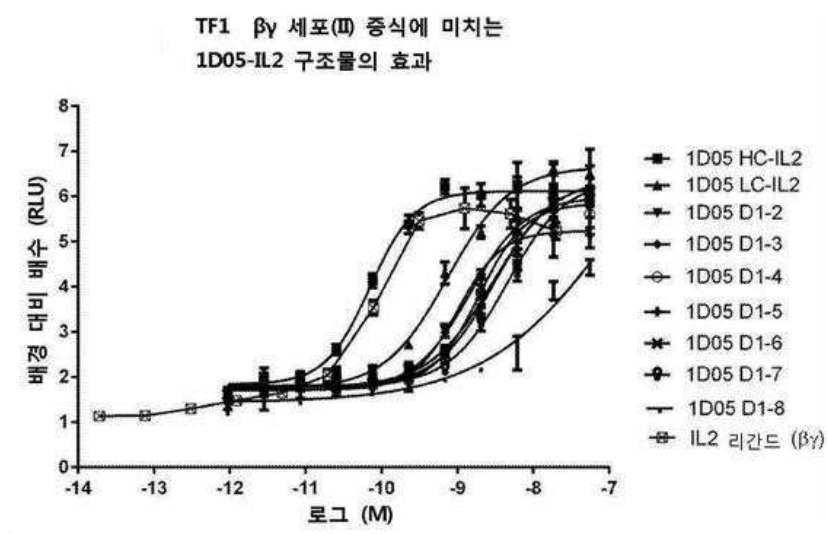
도면12c



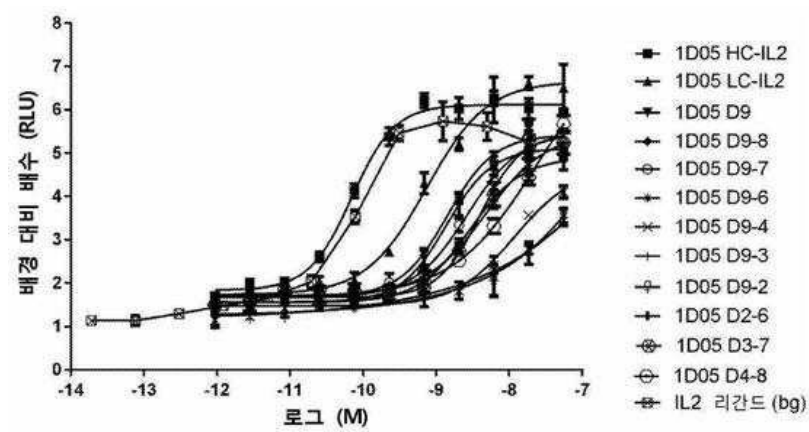
도면12d



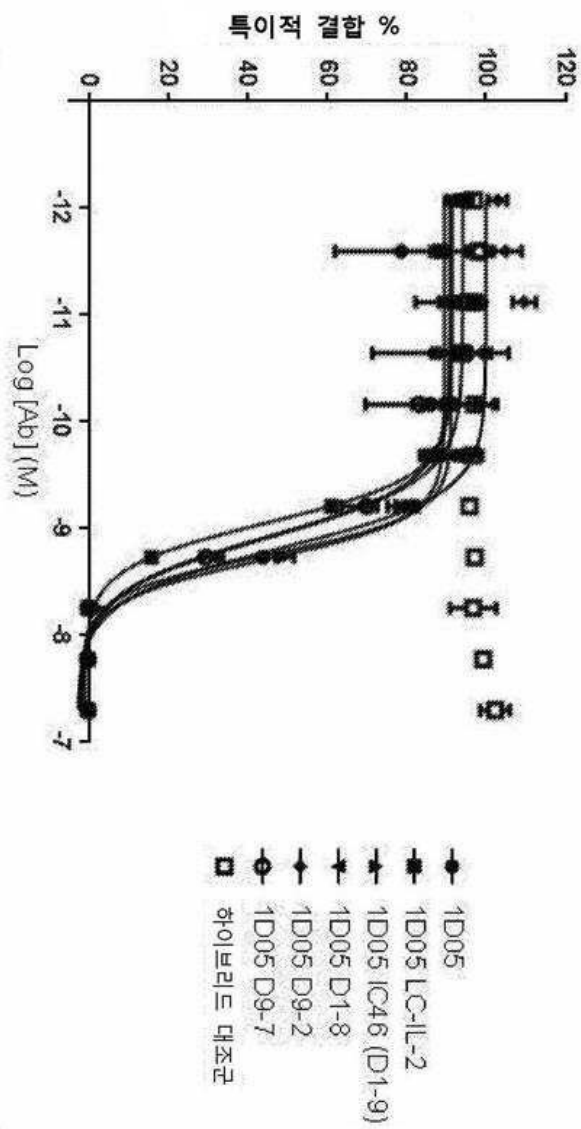
도면12e



도면12f

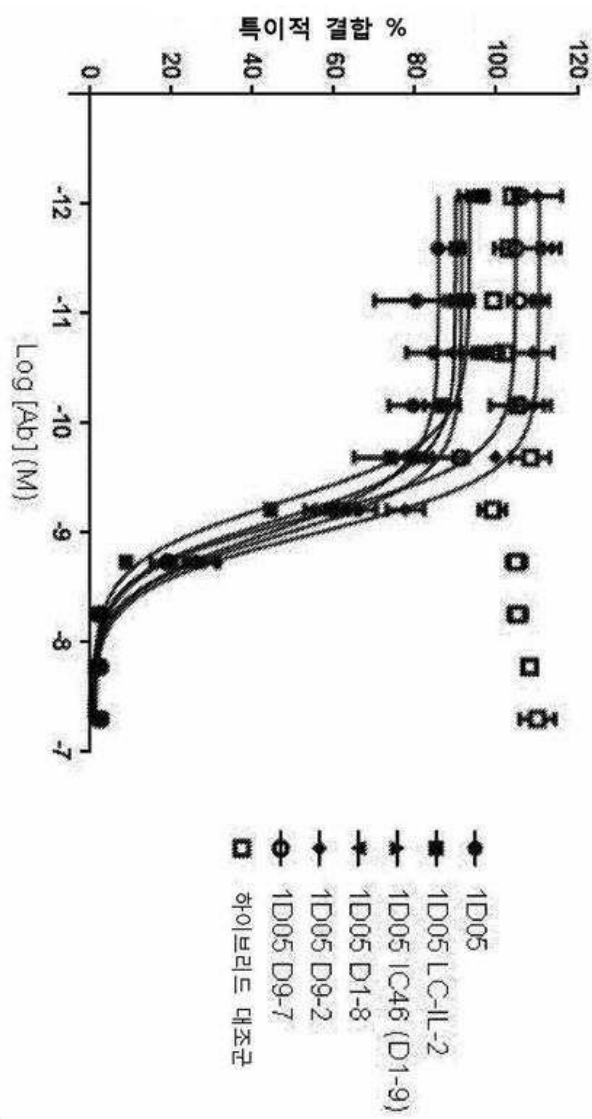


도면13a

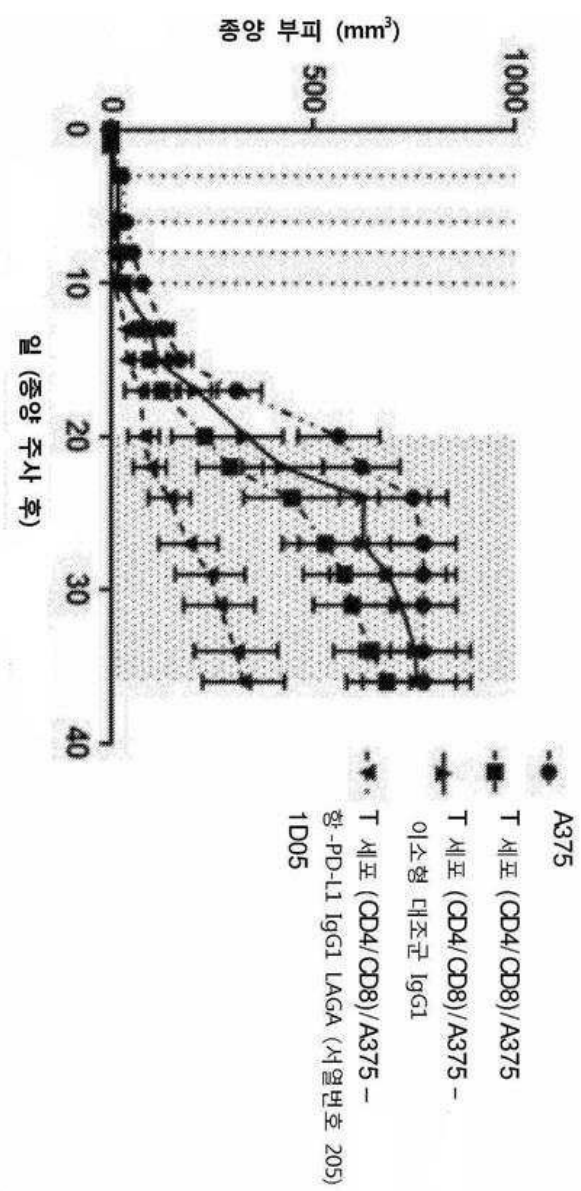




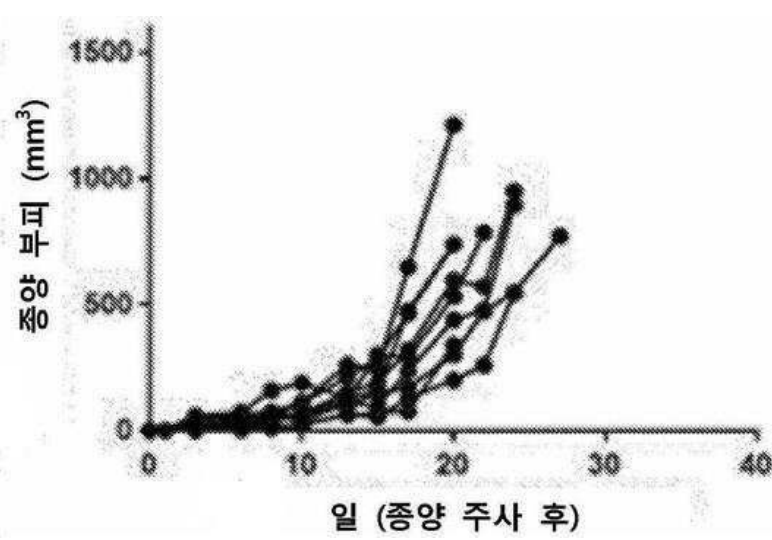
도면13b



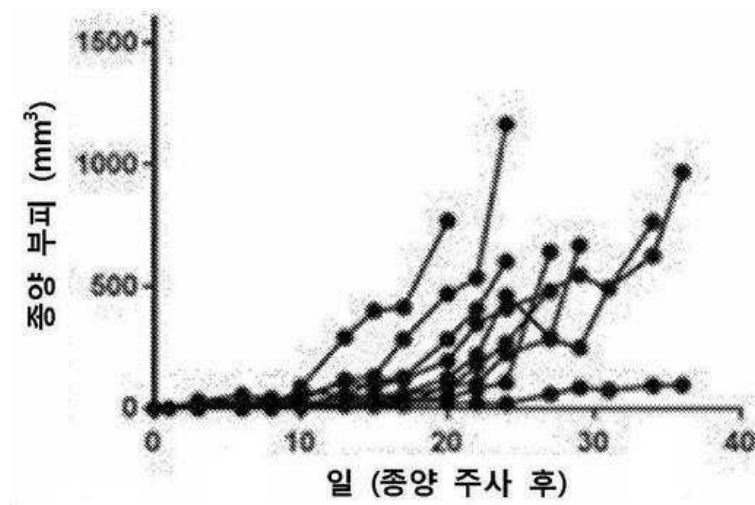
도면14a



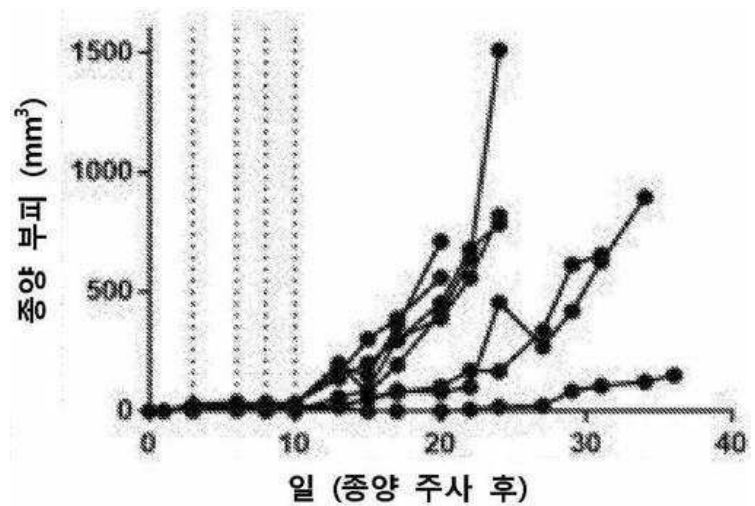
도면14b



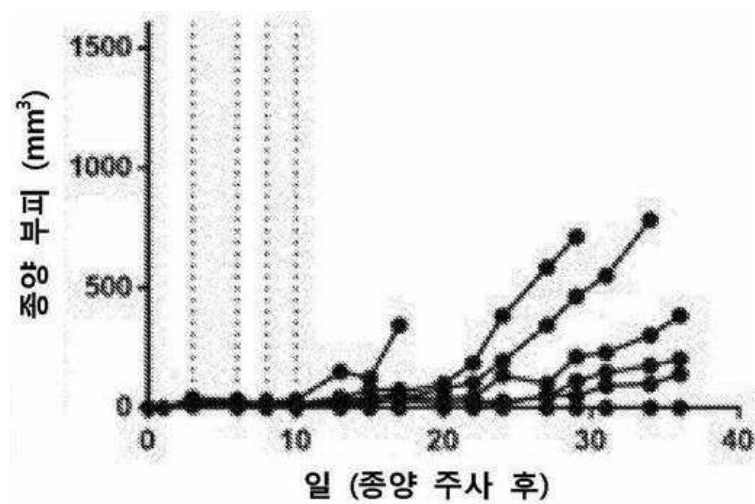
도면14c



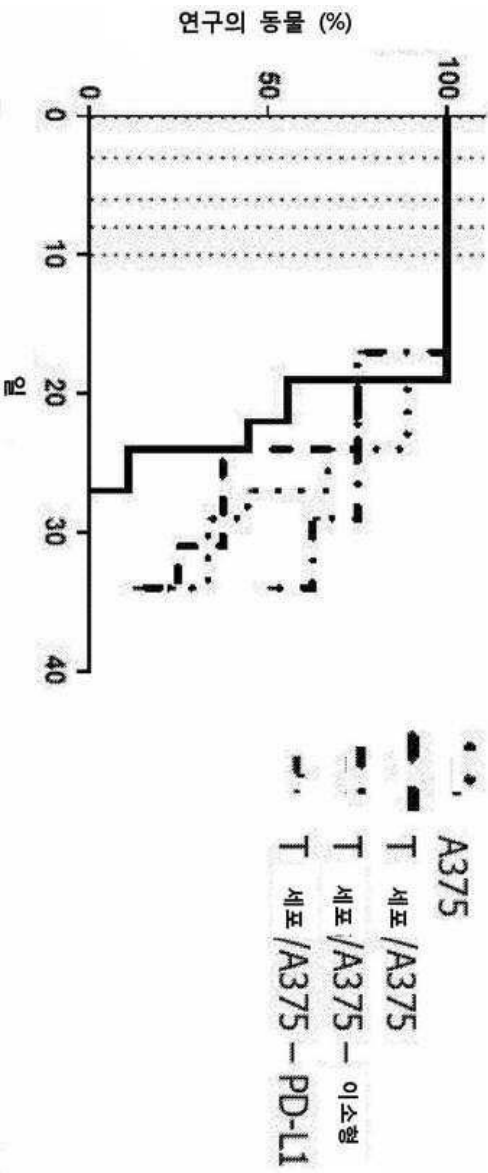
도면14d



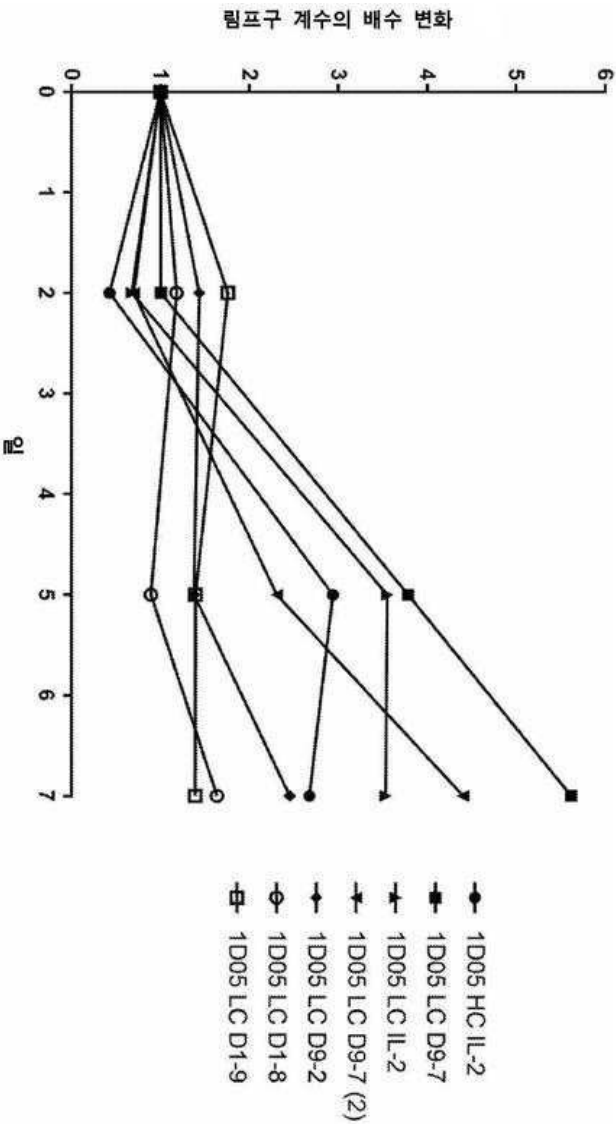
도면14e



도면15

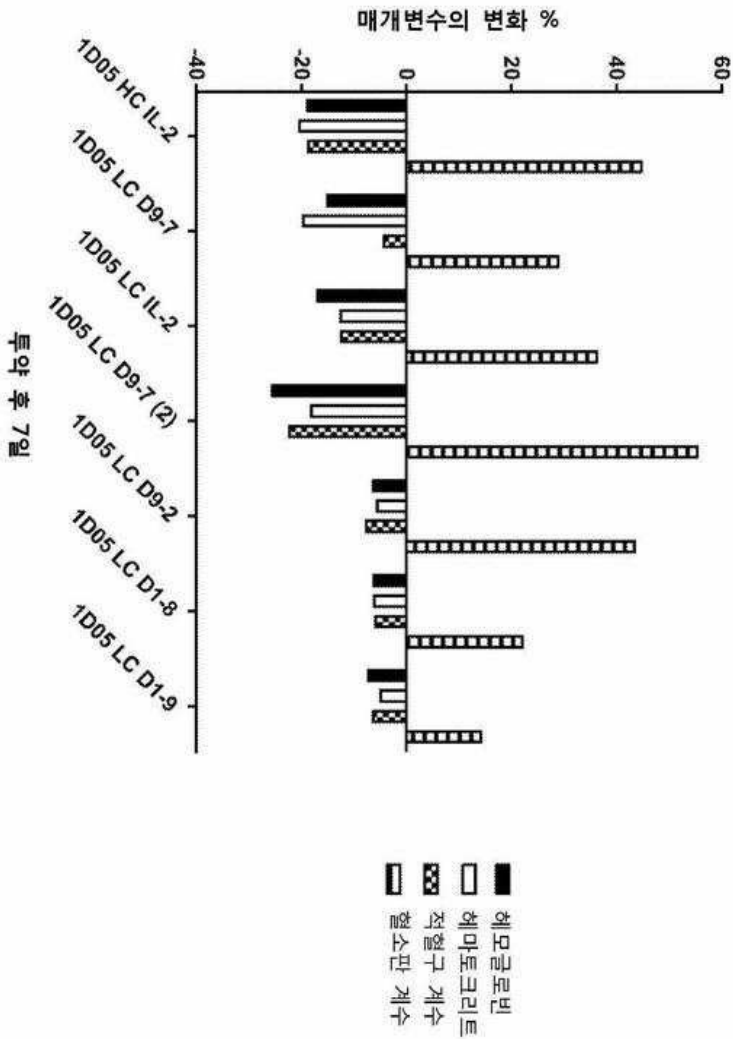


도면16

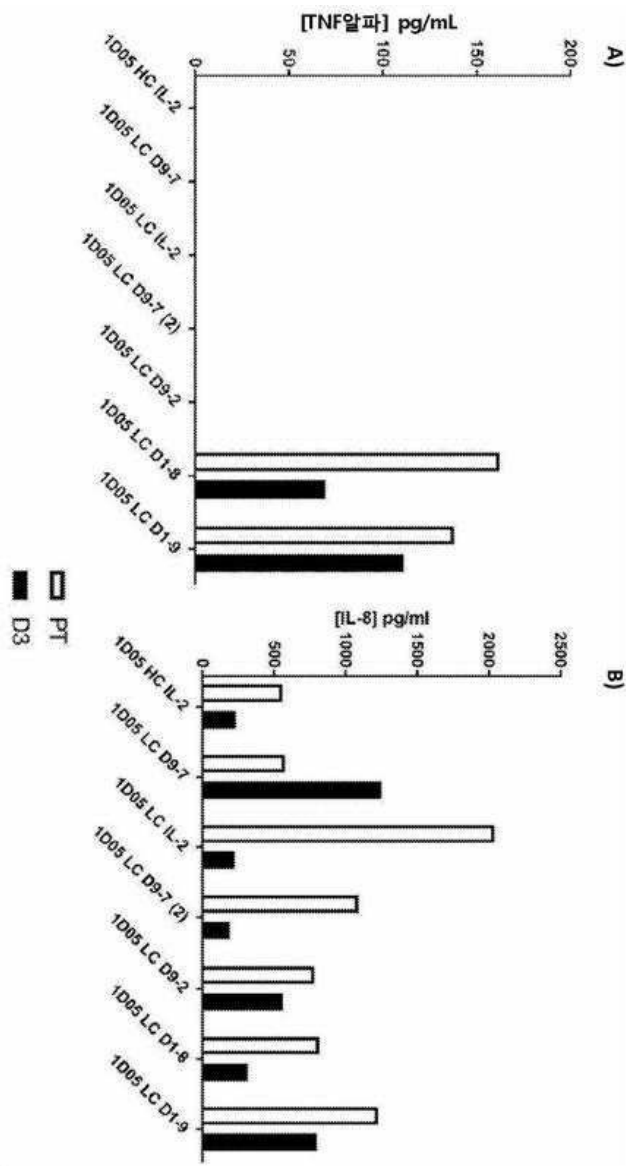




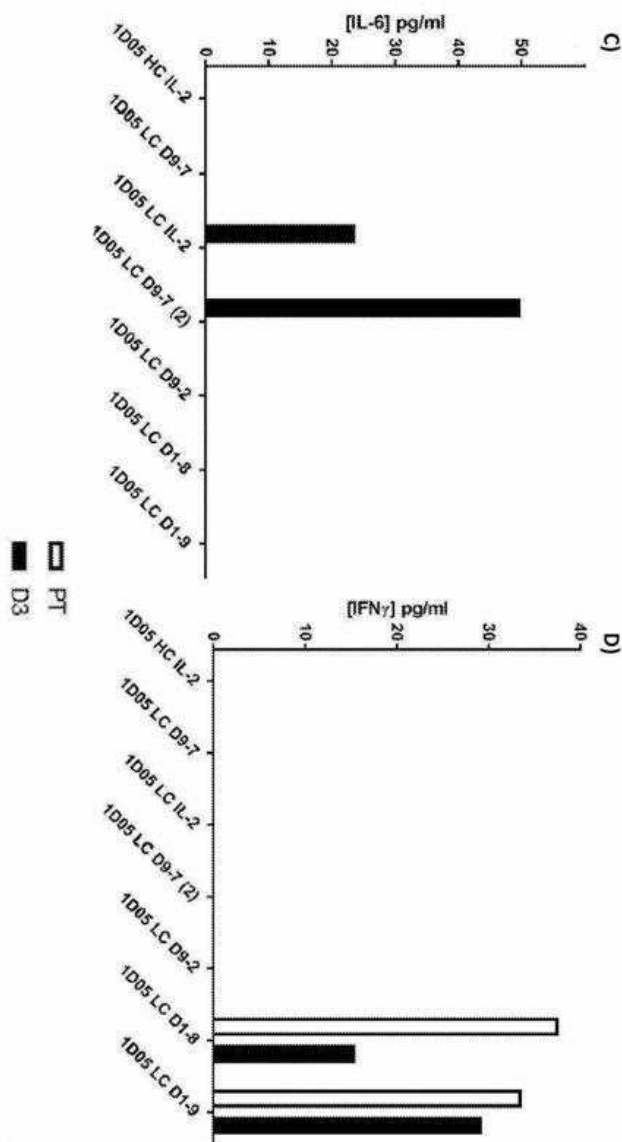
도면17



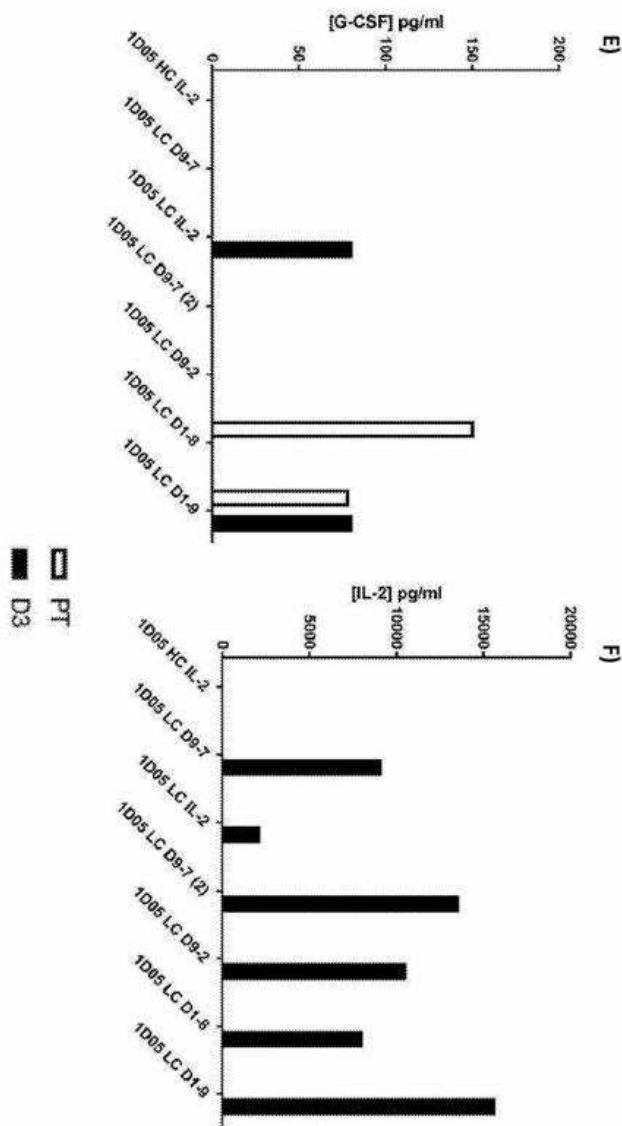
도면18a



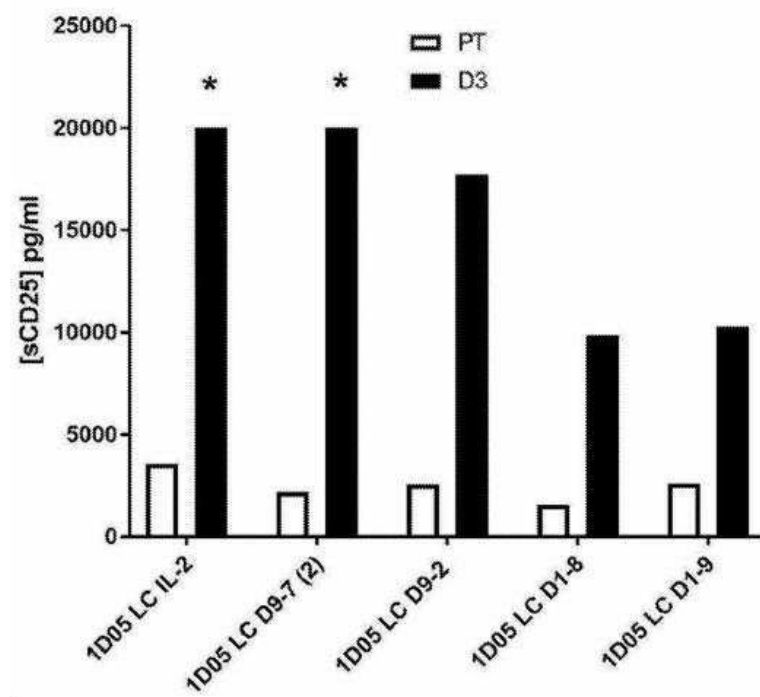
도면18b



도면18c

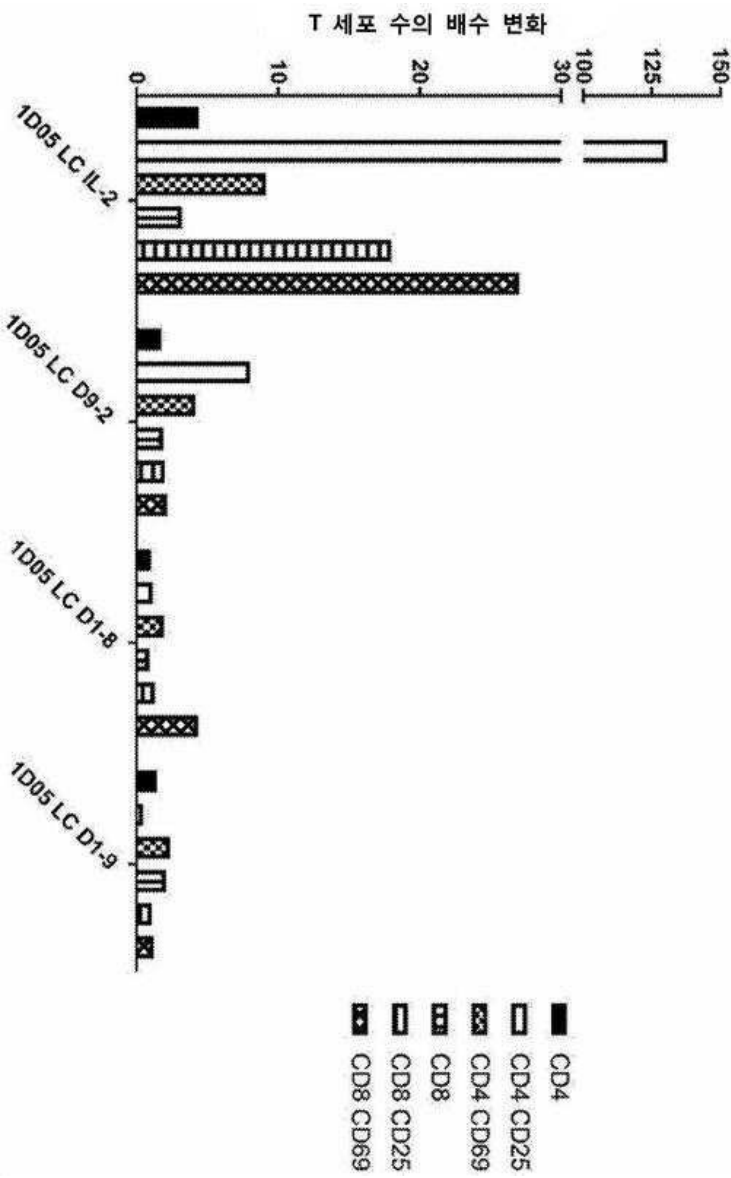


도면19

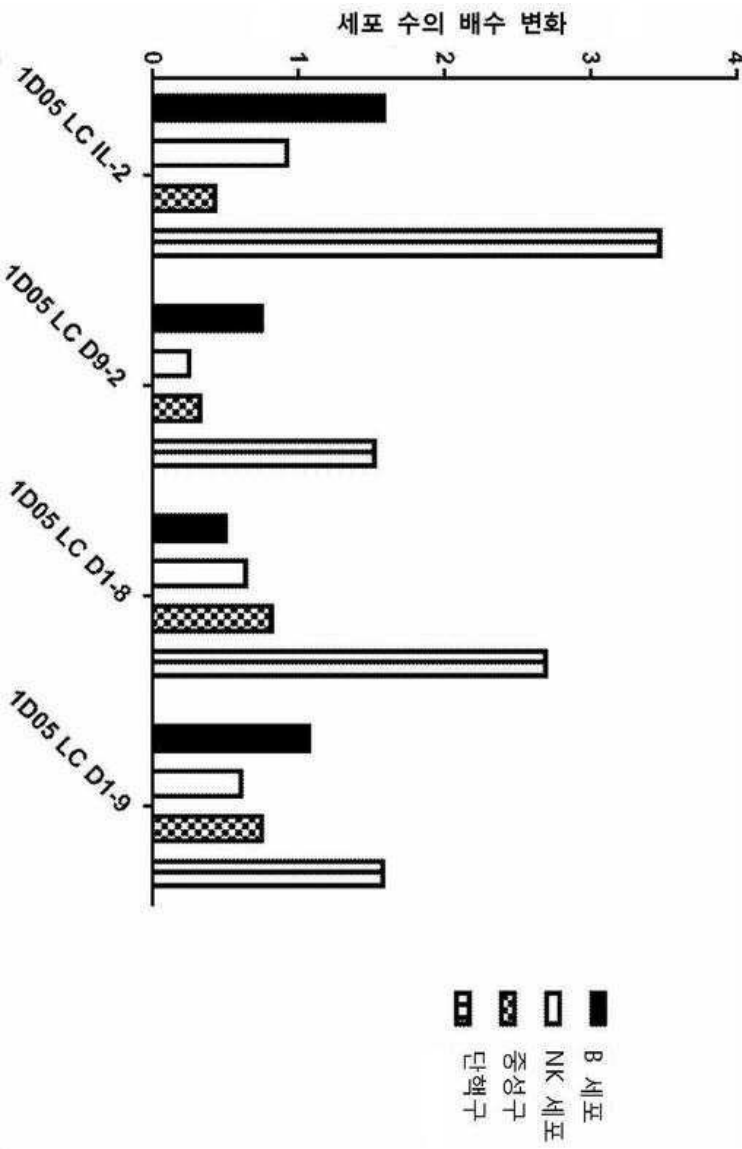




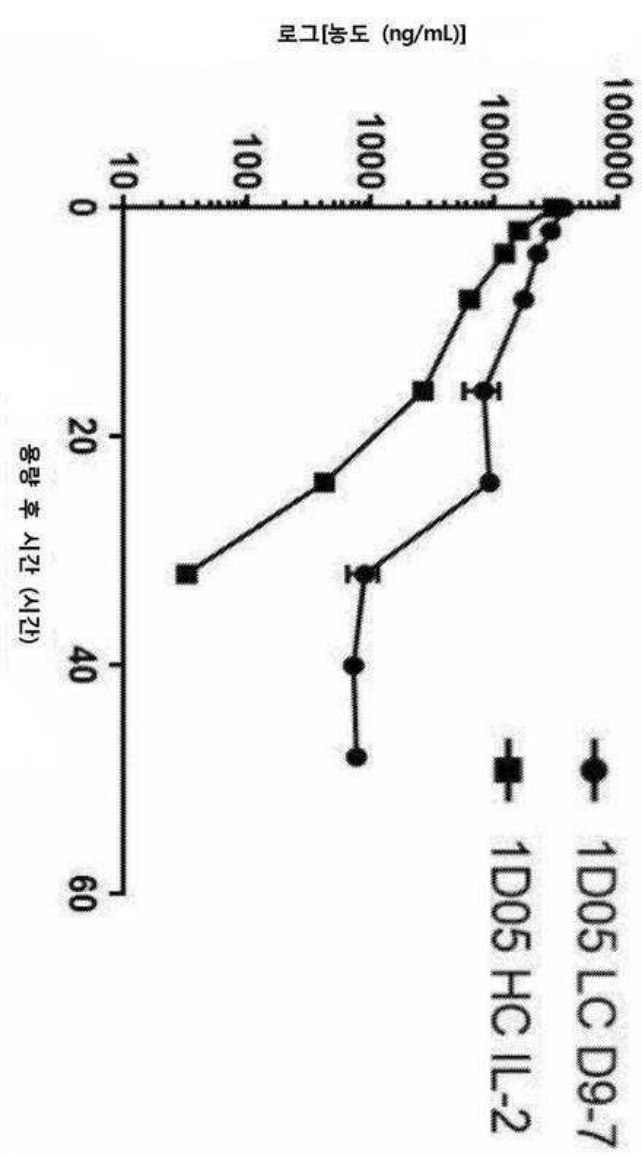
도면20a



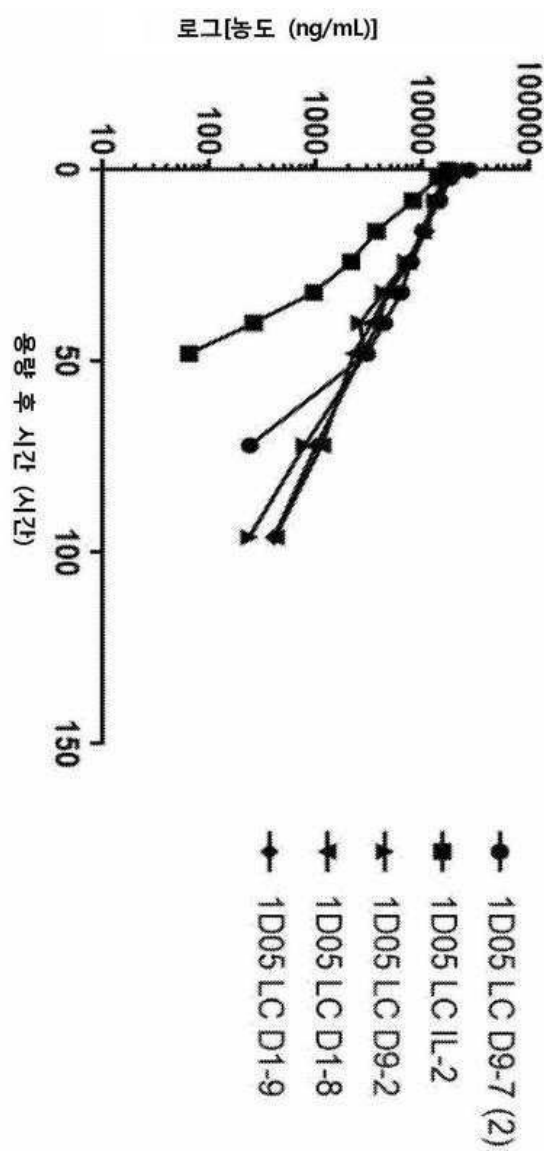
도면20b



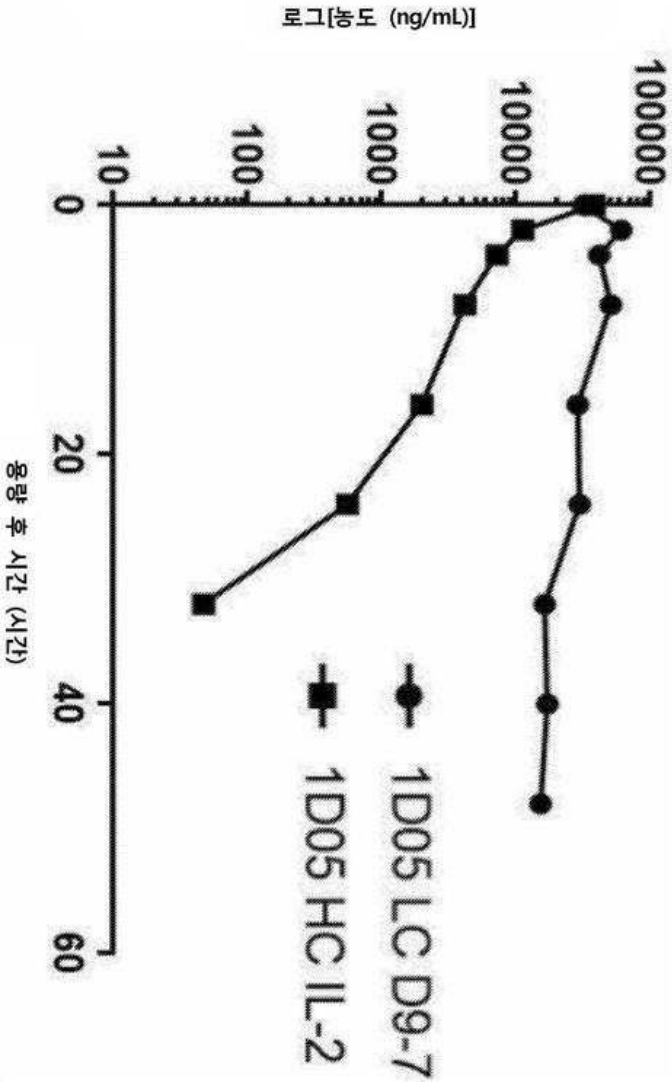
도면21a



도면21b

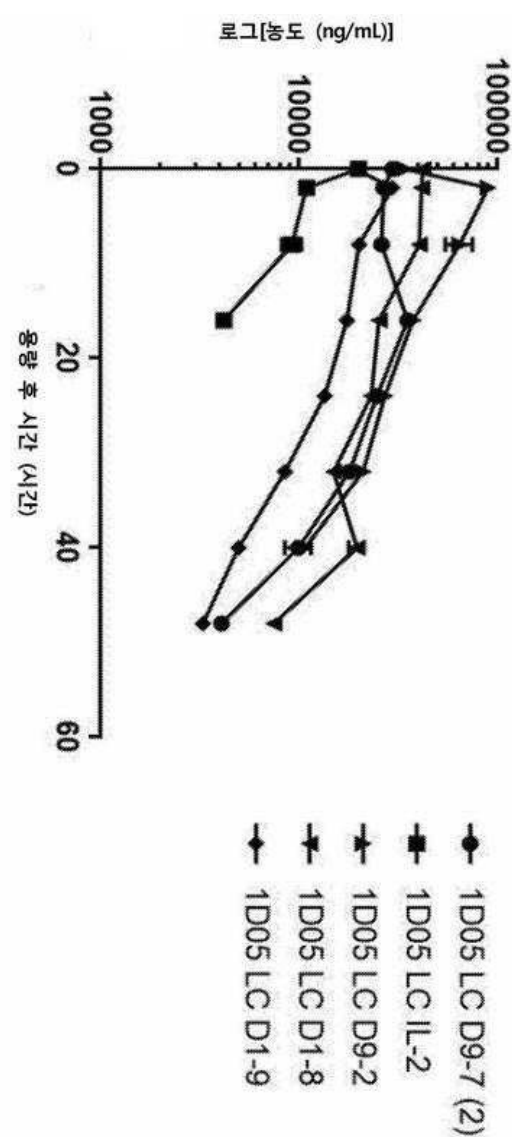


도면21c

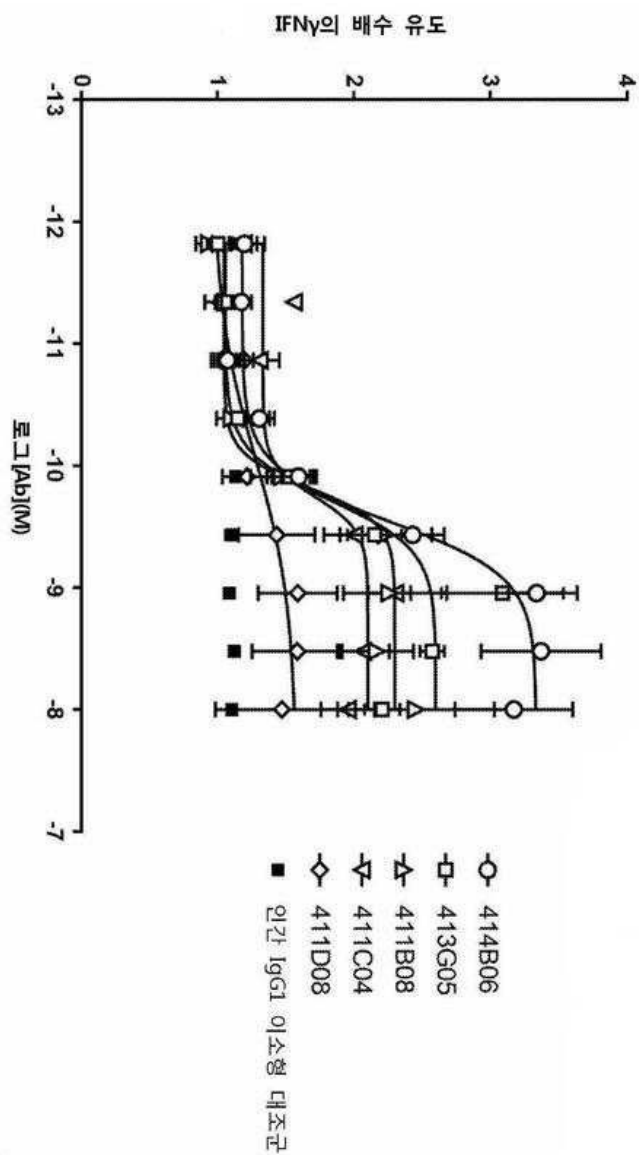




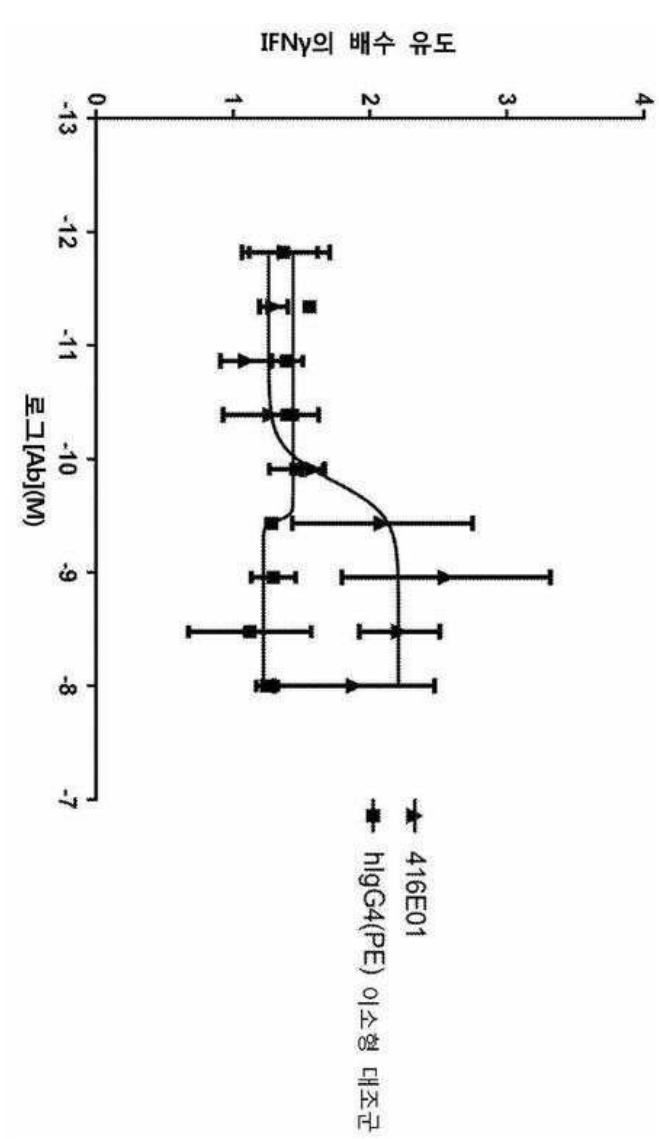
도면21d



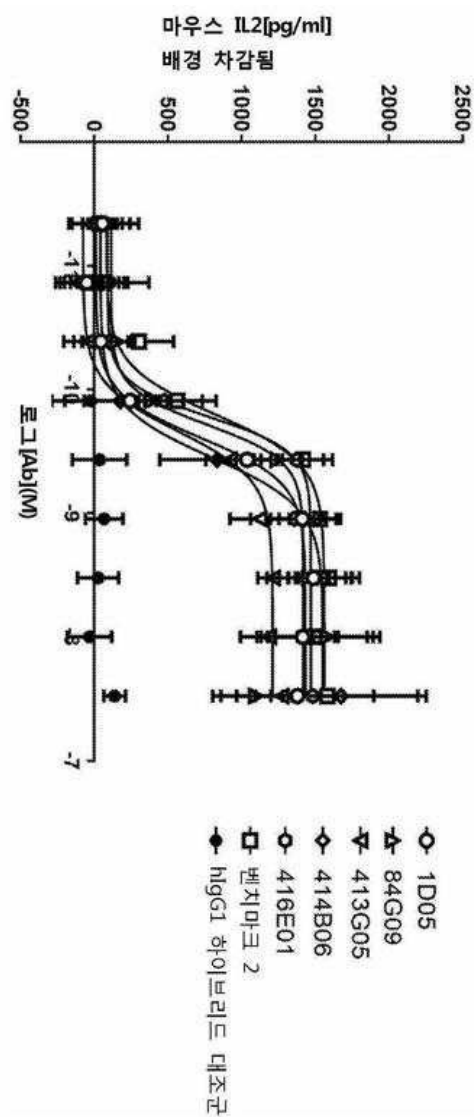
도면22a



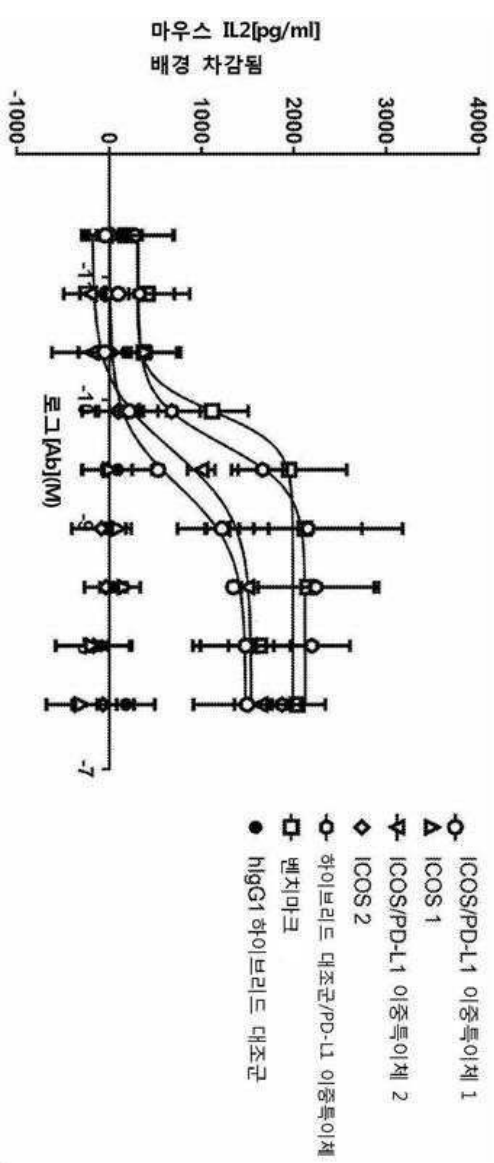
도면22b



도면23a

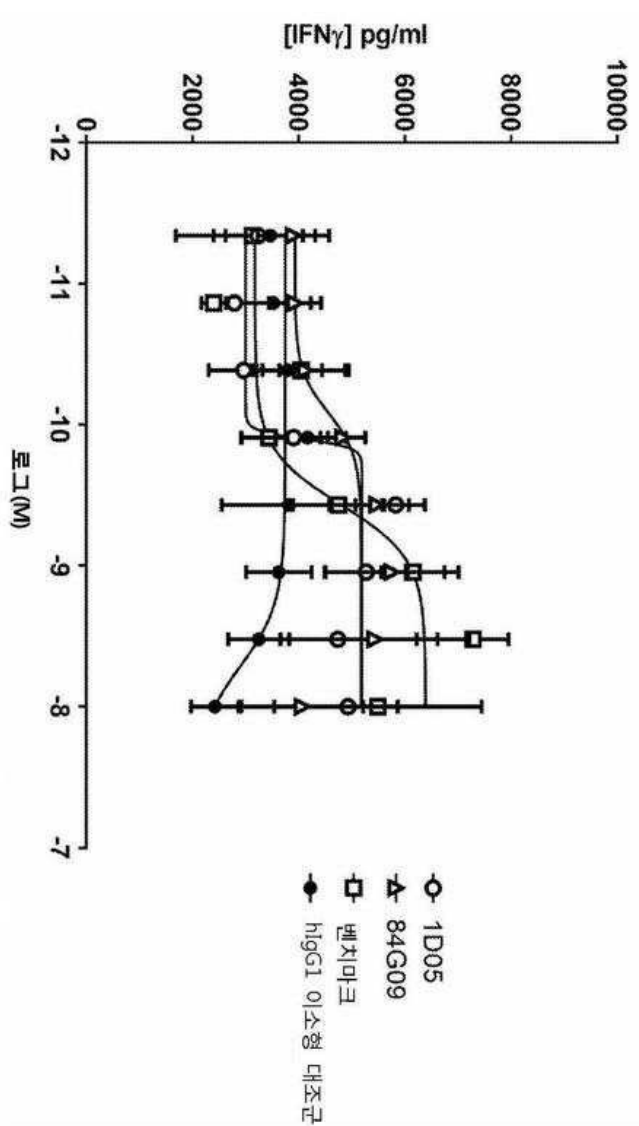


도면23b

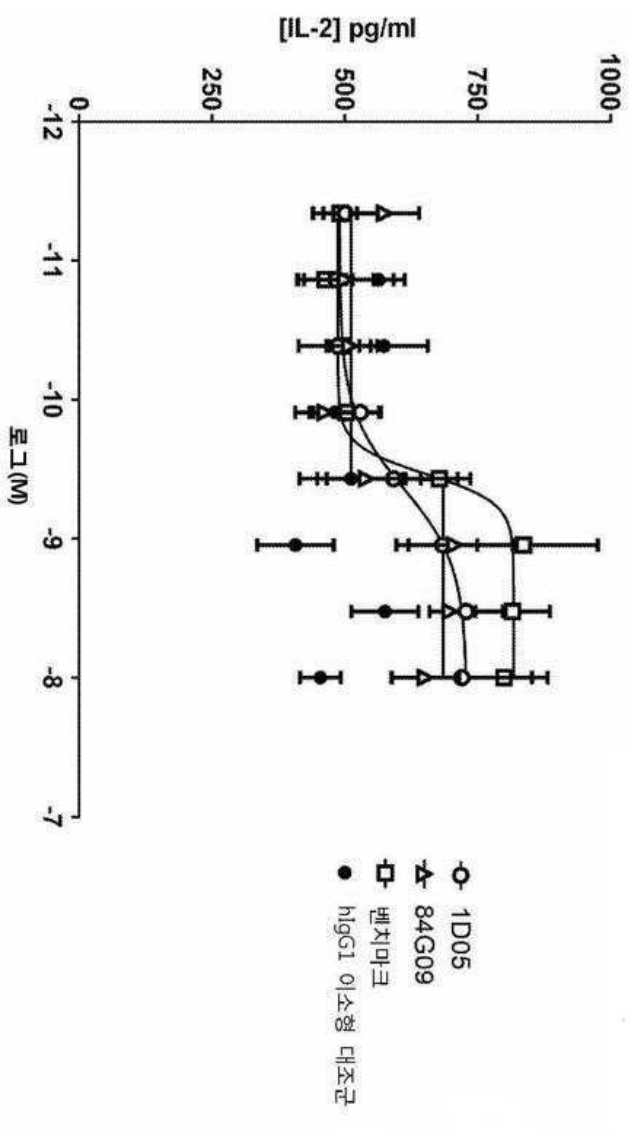




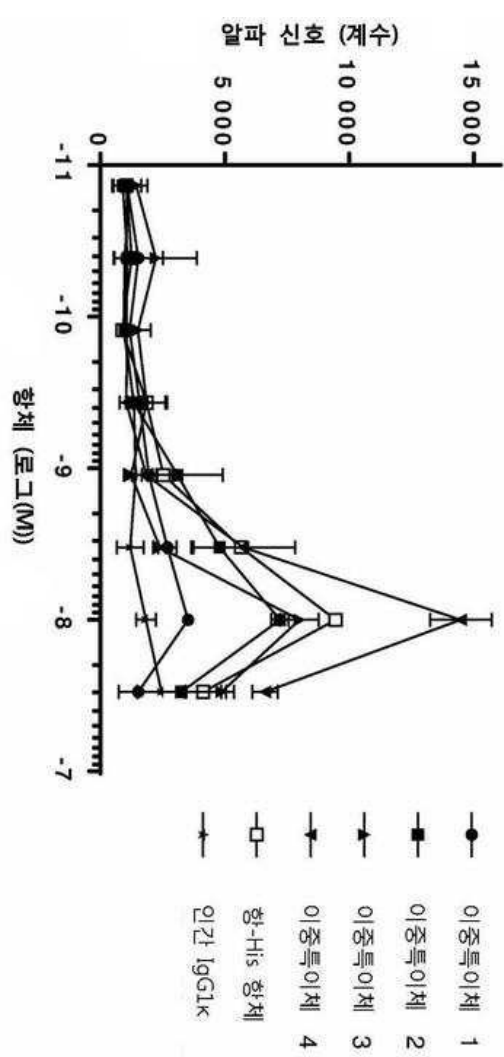
도면24a



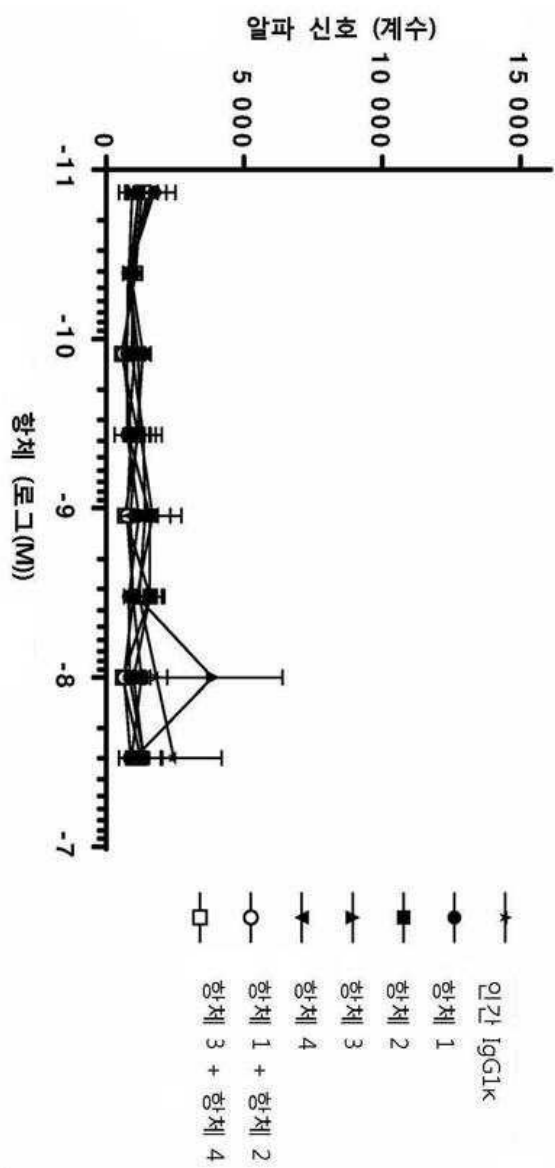
도면24b



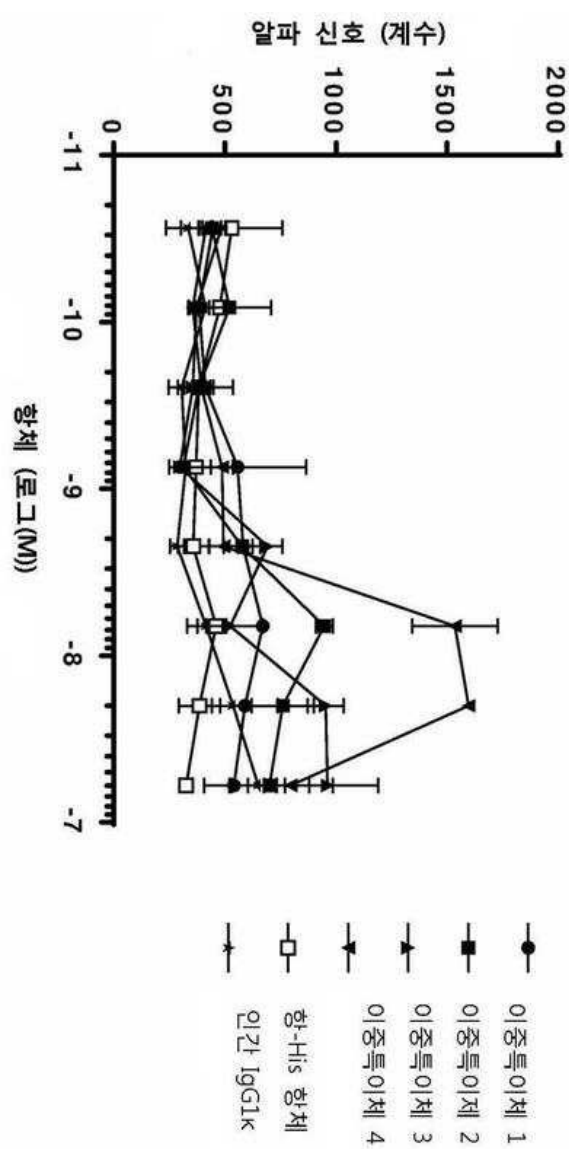
도면25a



도면25b

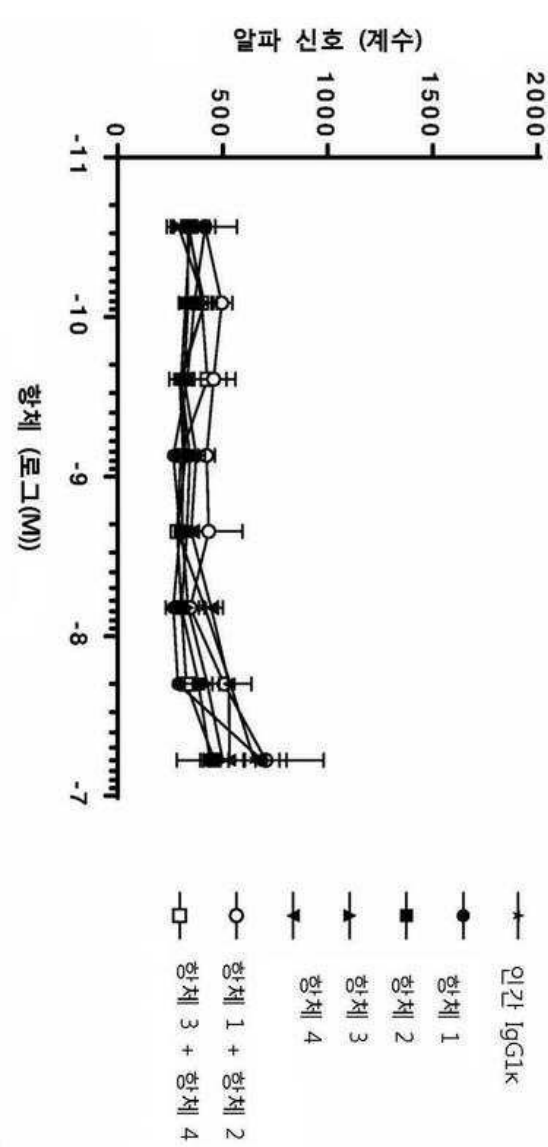


도면26a

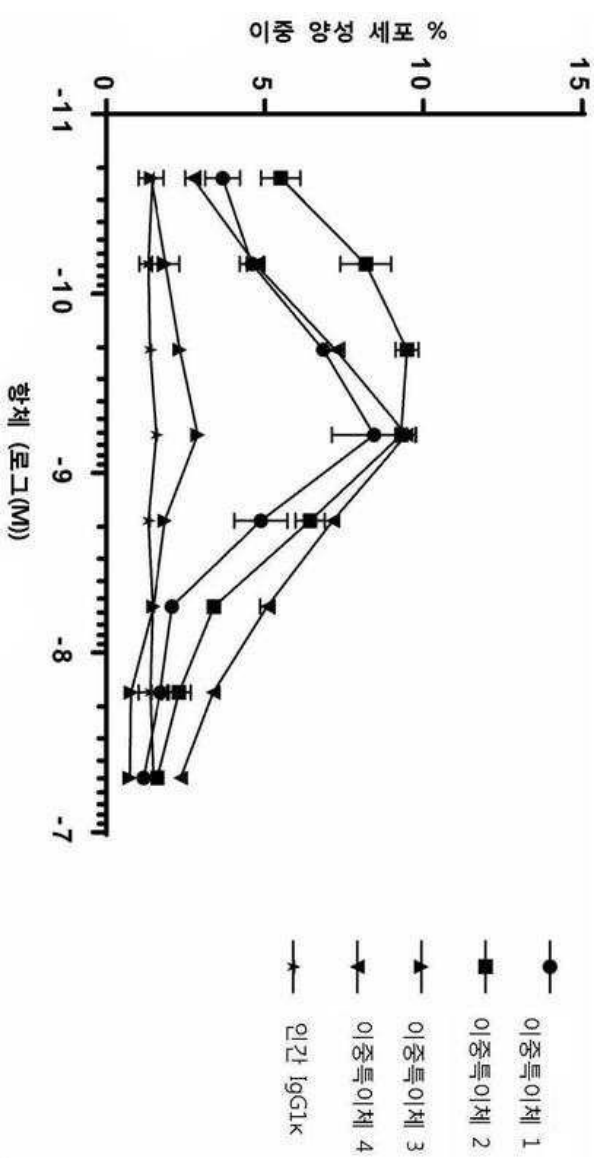




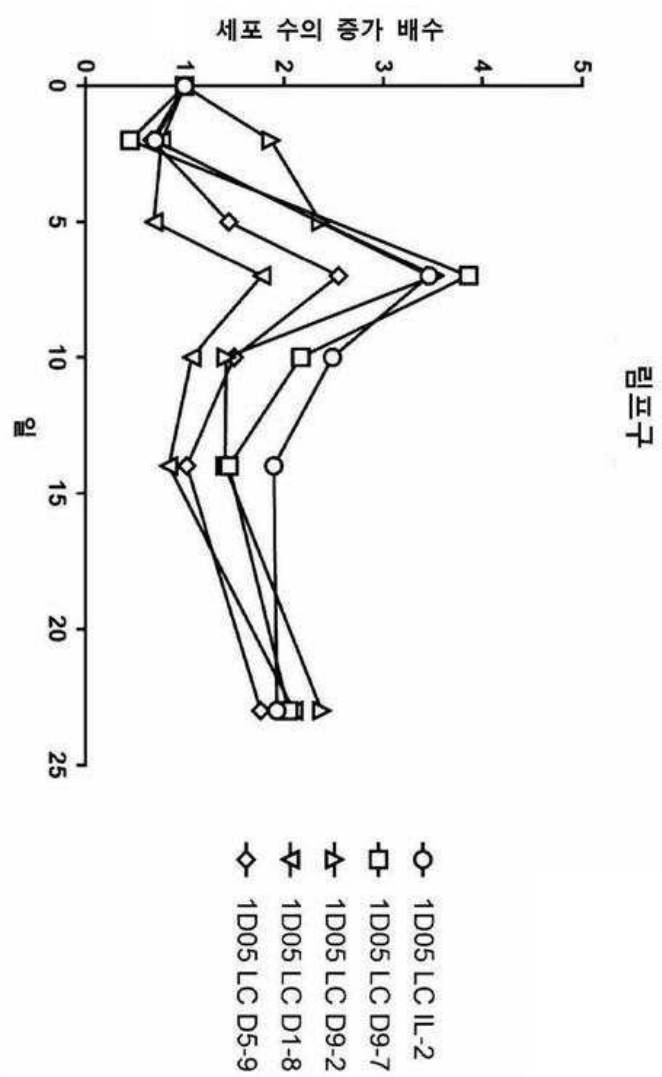
도면26b



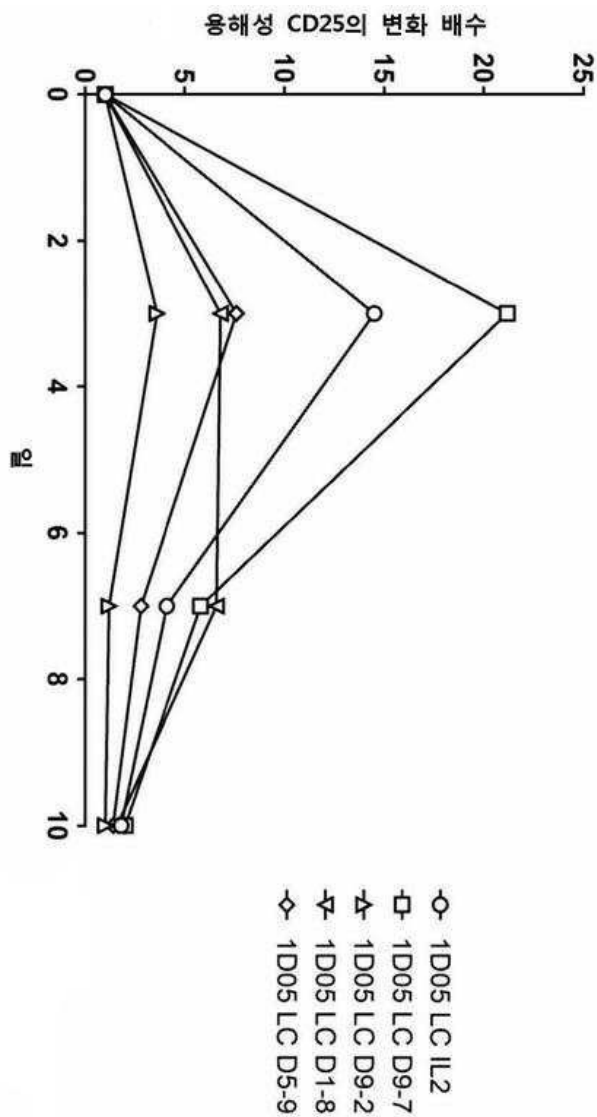
도면27



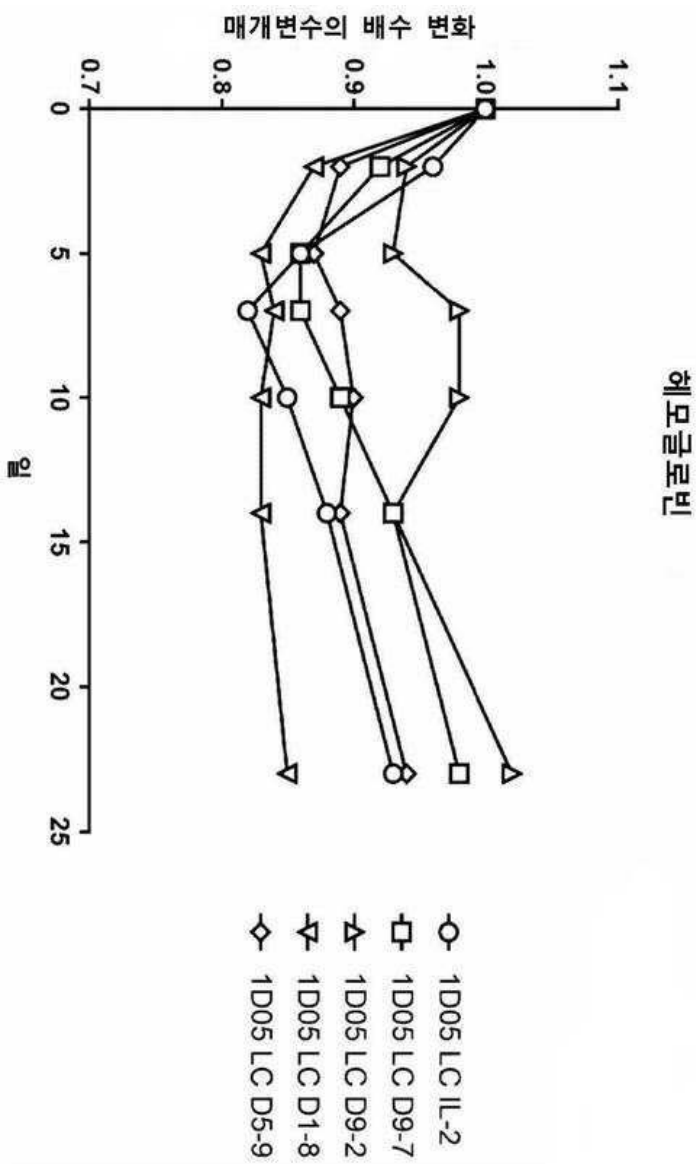
도면28



도면29

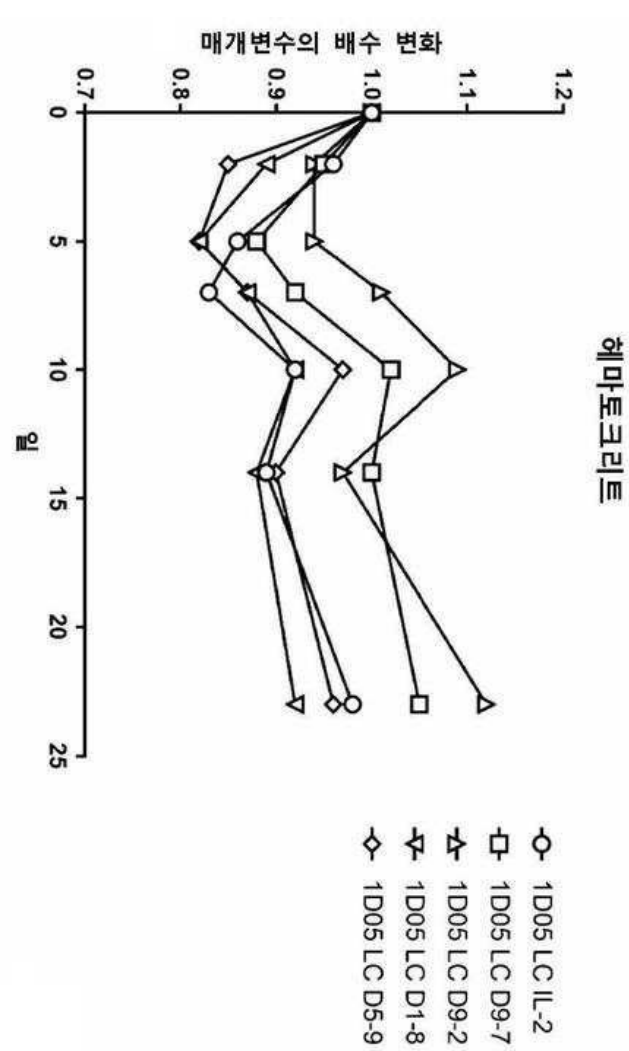


도면30a

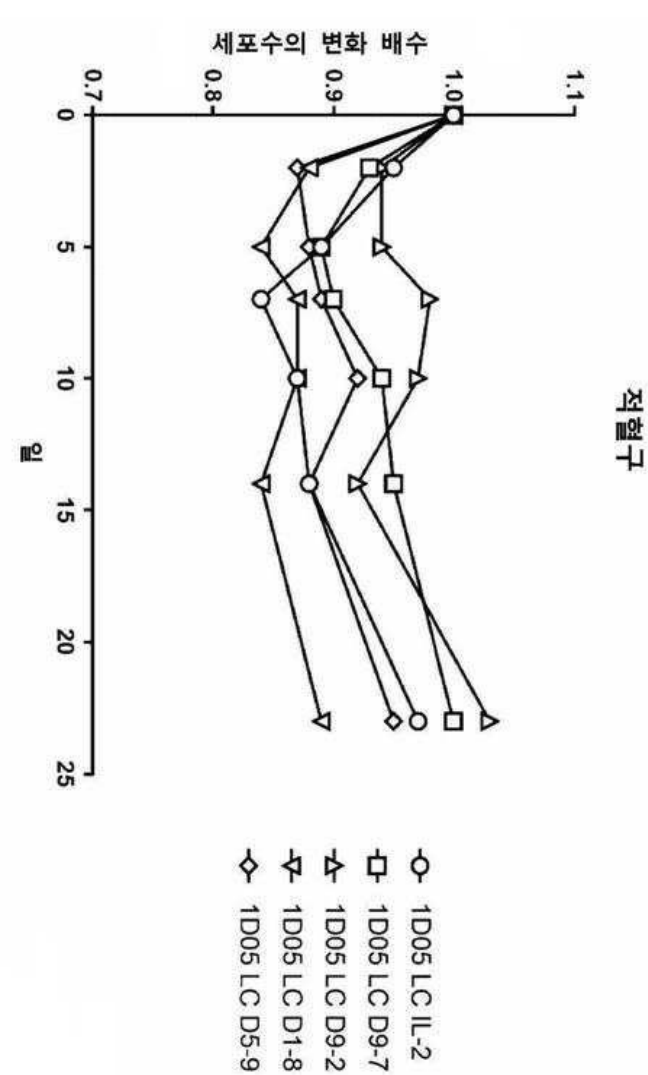




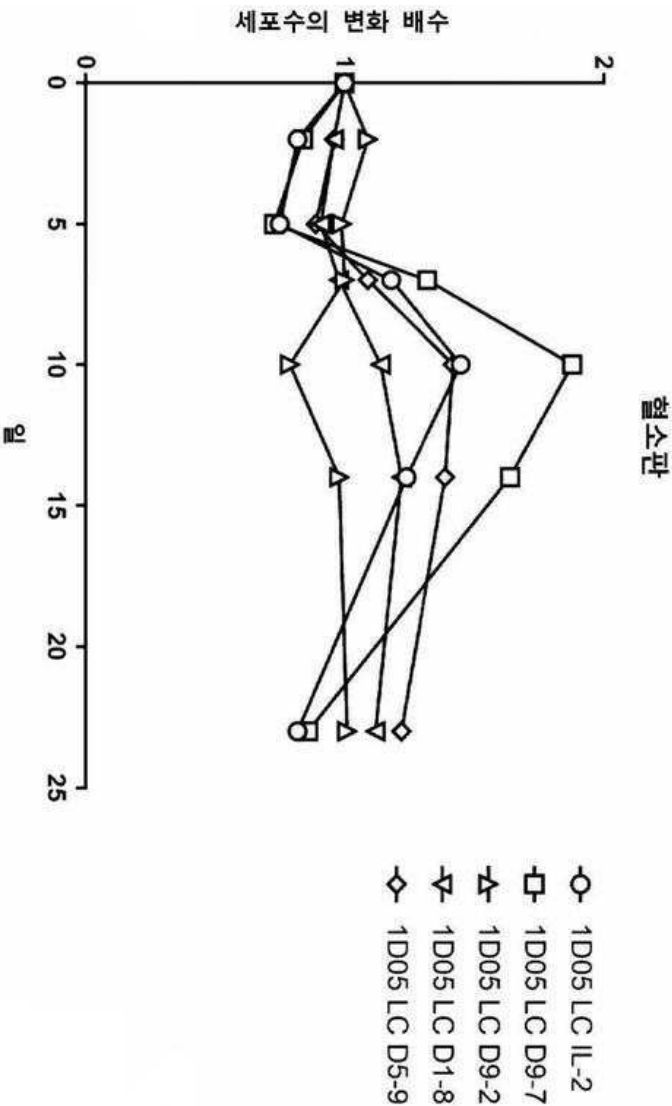
도면30b



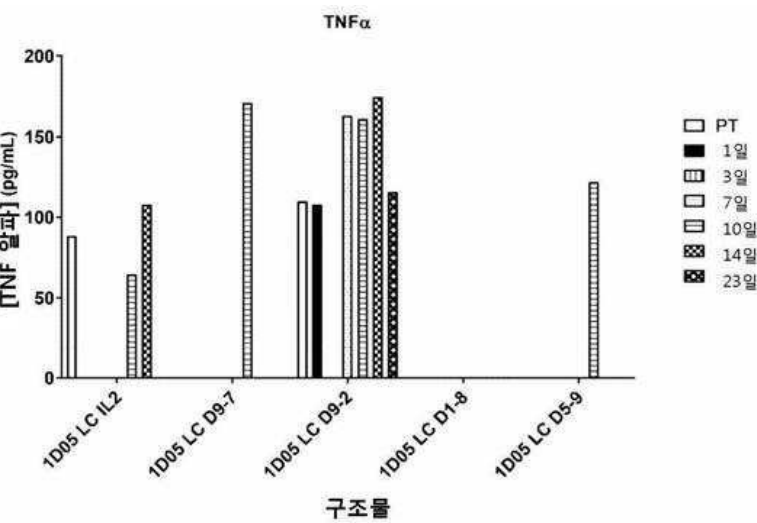
도면30c



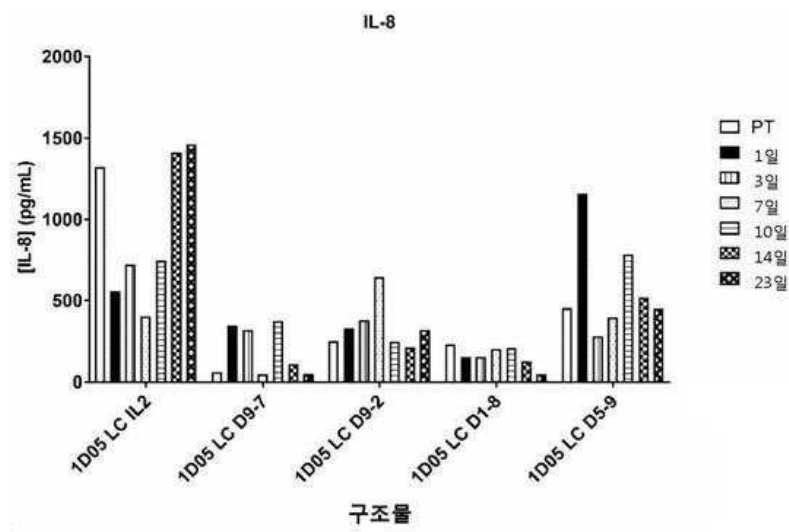
도면30d



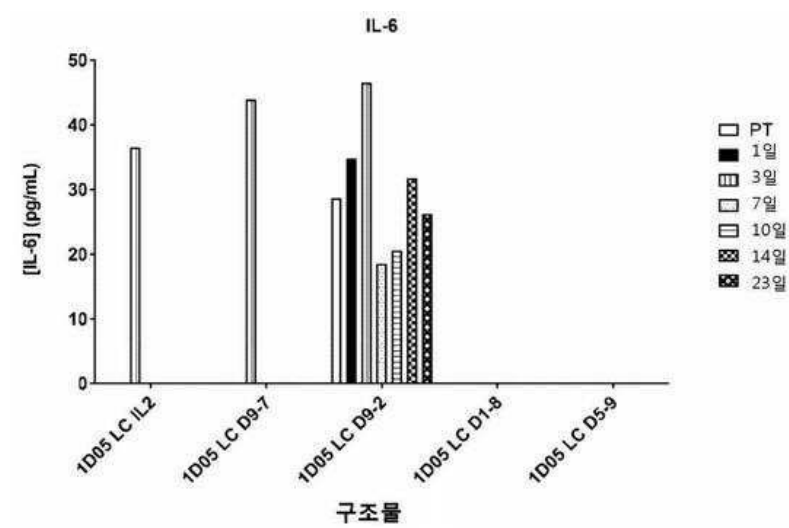
도면31a



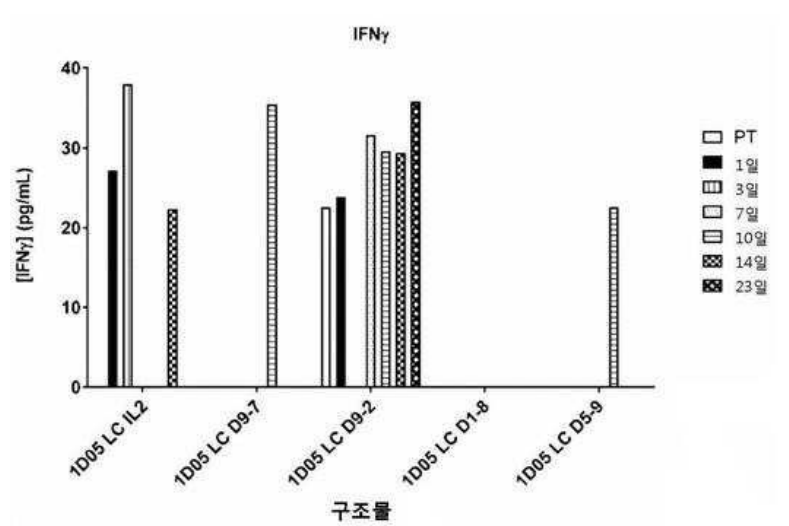
도면31b



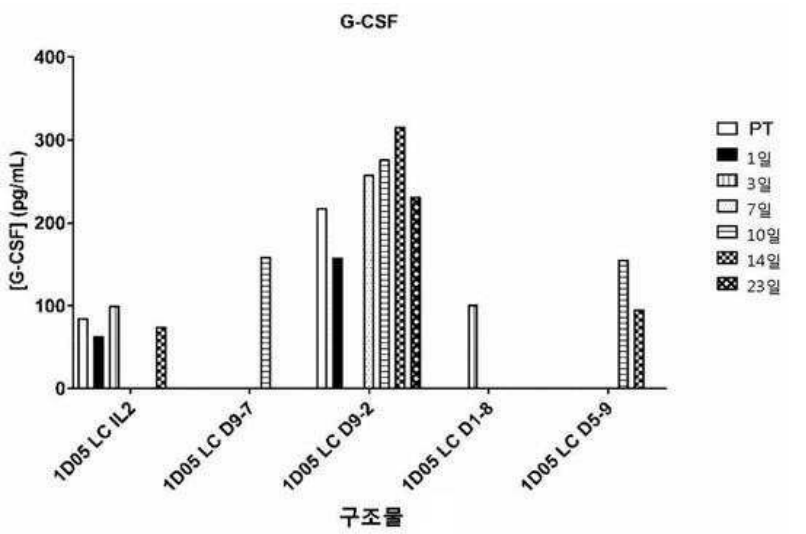
도면31c



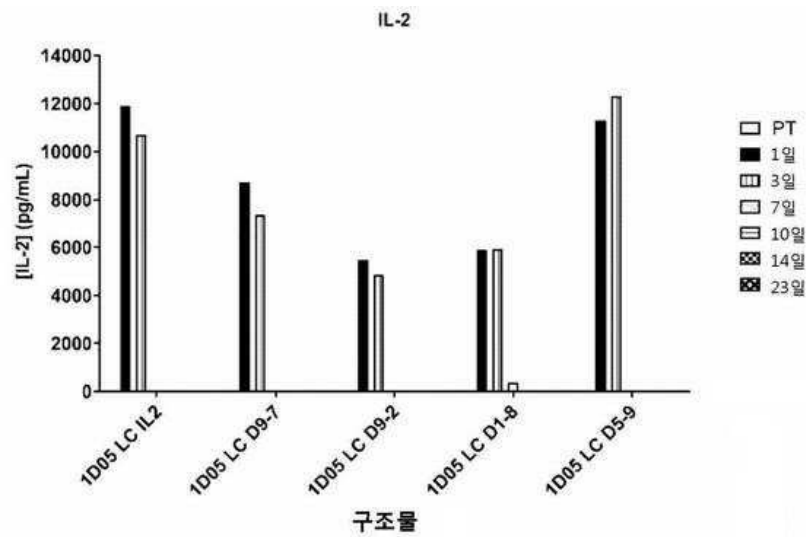
도면31d



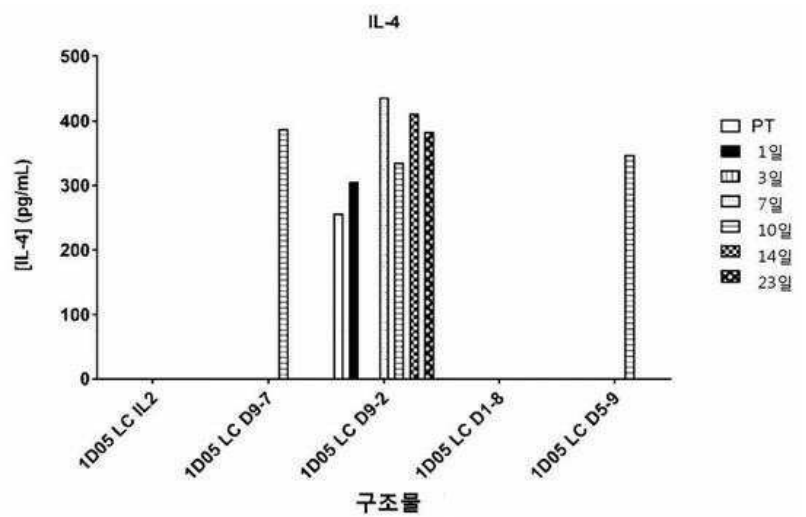
도면31e



도면31f

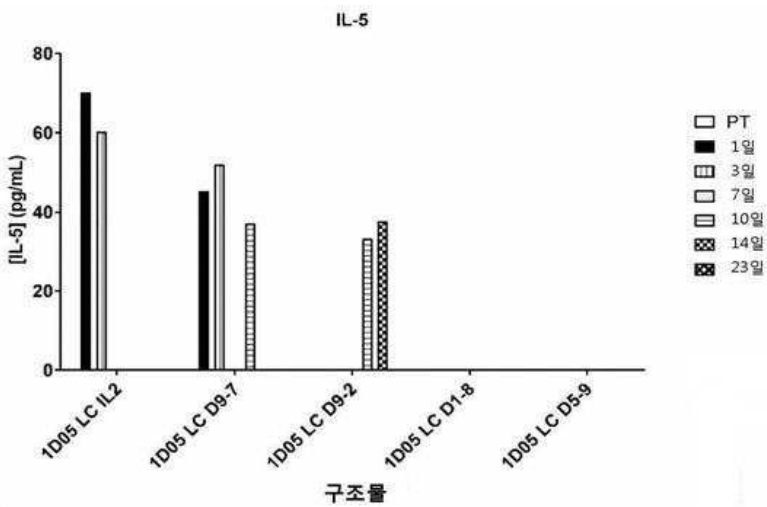


도면31g

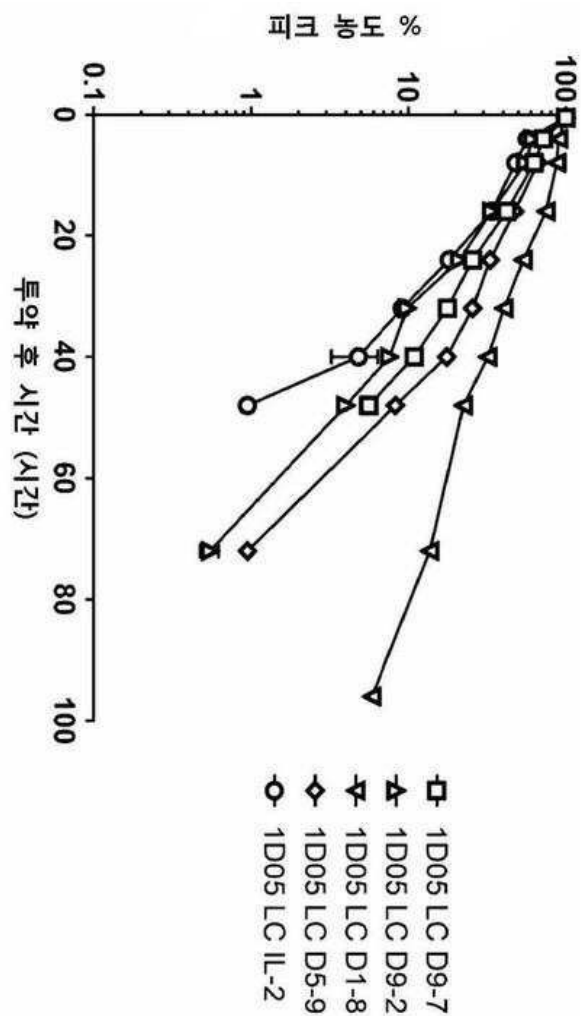




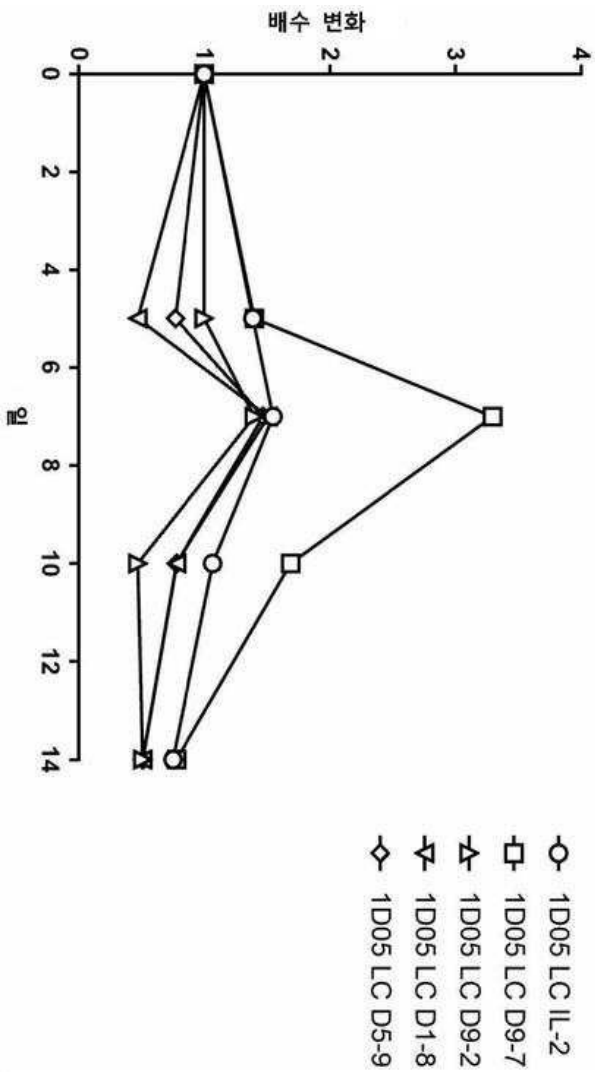
도면31h



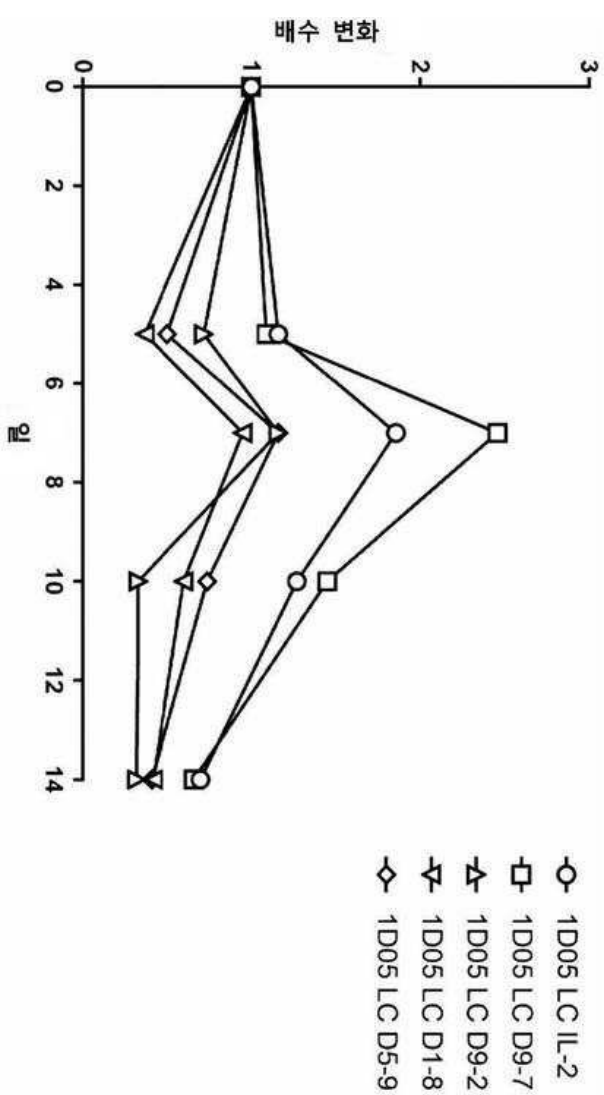
도면32



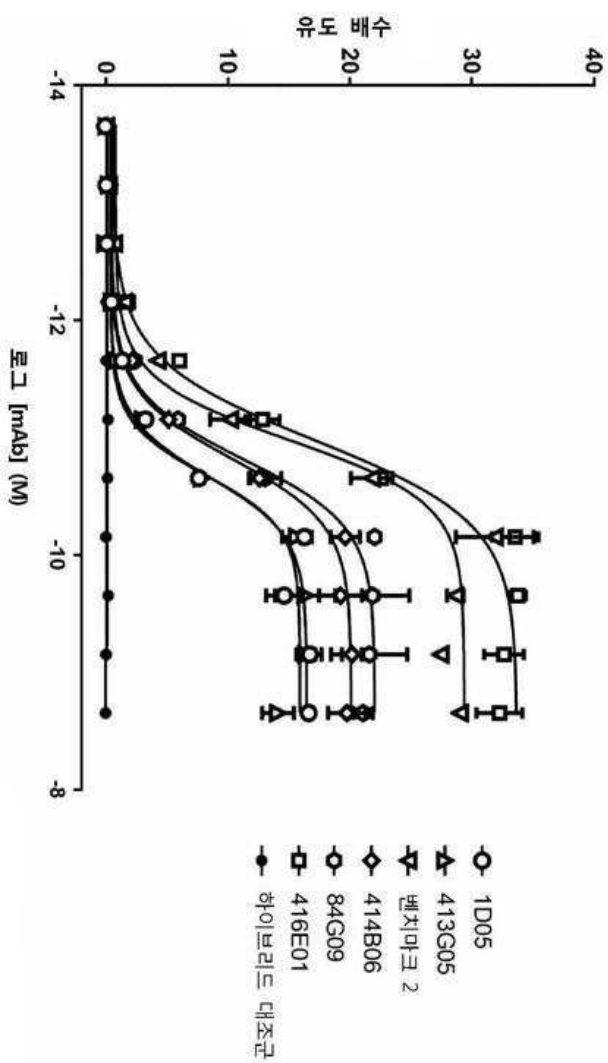
도면33a



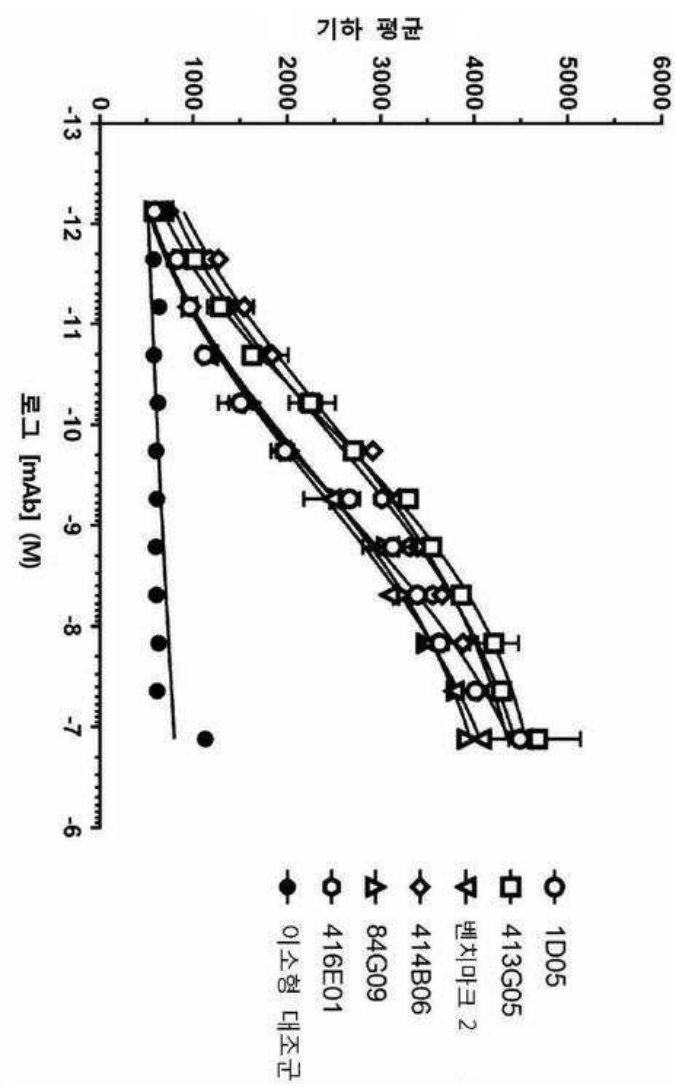
도면33b



도면34

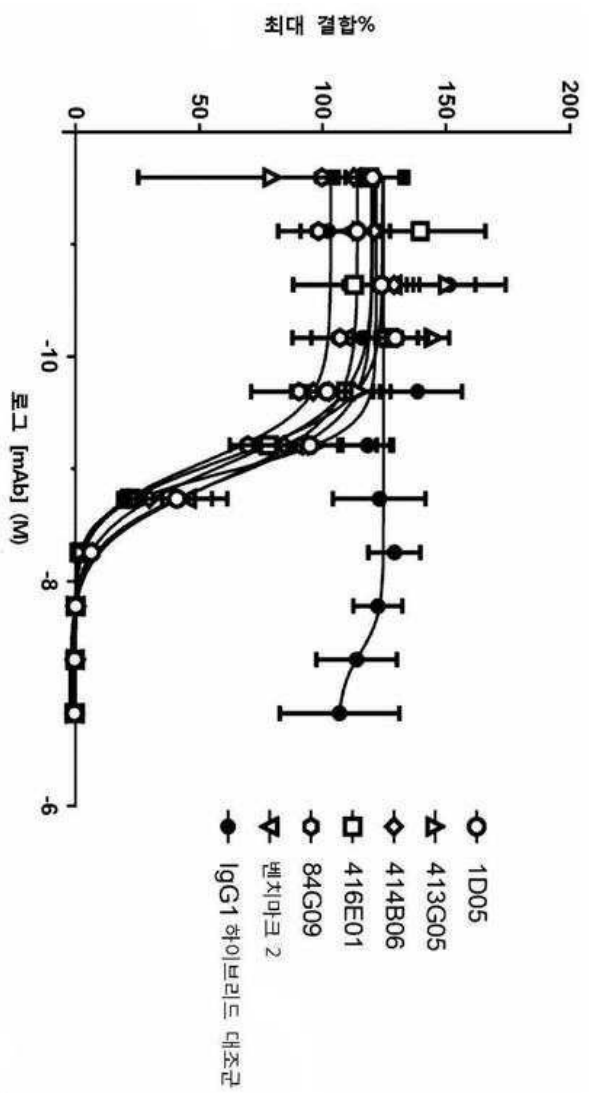


도면35

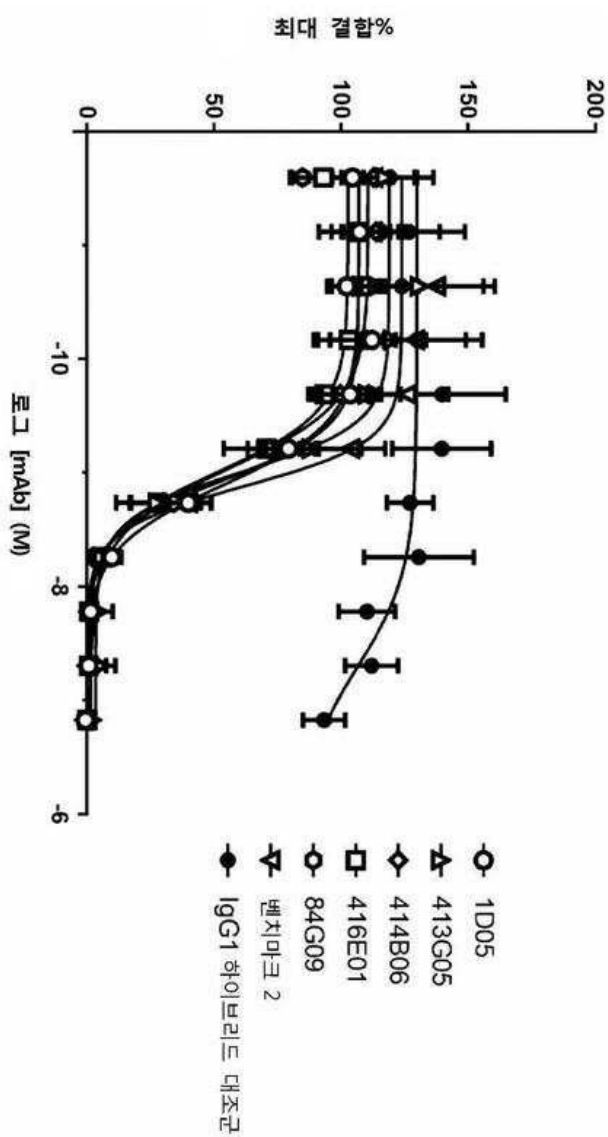




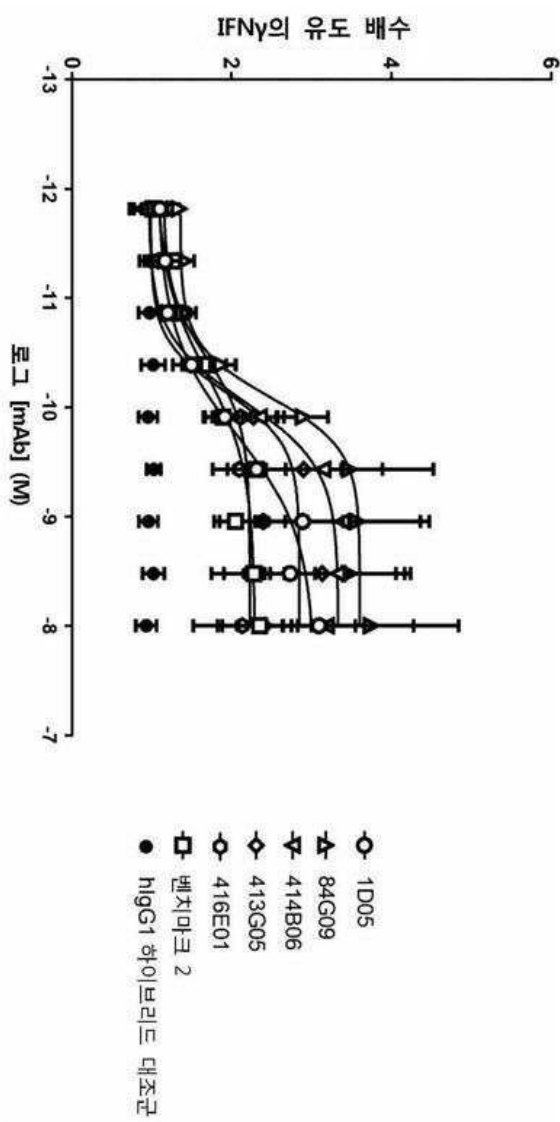
도면36a



도면36b



도면37



서열 목록

- <110> Kymab Limited
- <120> Immunocytokines
- <130> K00035-1 WO
- <150> US62/352,291
- <151> 2016-06-20
- <150> US15/211,504
- <151> 2016-07-15
- <150> GB1613683.0
- <151> 2016-08-09
- <150> GB1615224.1
- <151> 2016-09-07

<150> GB1615335.5  
 <151> 2016-09-09  
 <150> US15/354,971  
 <151> 2016-11-17  
 <150> GB1620414.1  
 <151> 2016-12-01  
 <150> GB1621782.0  
 <151> 2016-12-20  
 <150> GB1702338.3  
 <151> 2017-02-13  
 <150> GB1702339.1  
 <151> 2017-02-13

<150> GB1703071.9  
 <151> 2017-02-24  
 <150> US15/480,525  
 <151> 2017-04-06  
 <160> 539  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 290  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 1

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr  
 20 25 30  
 Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu  
 35 40 45  
 Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile  
 50 55 60  
 Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser  
 65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn  
 85 90 95  
 Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr  
 100 105 110  
  
 Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val  
 115 120 125  
 Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val  
 130 135 140  
 Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr  
 145 150 155 160  
 Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser  
 165 170 175  
 Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn  
  
 180 185 190  
 Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr  
 195 200 205  
 Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu  
 210 215 220  
 Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His  
 225 230 235 240  
 Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr  
 245 250 255  
  
 Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys  
 260 265 270  
 Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu  
 275 280 285  
 Glu Thr  
 290  
 <210> 2  
 <211> 241  
 <212> PRT  
 <213> Cynomologus



<400> 2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Met Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val

20 25 30

Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys

35 40 45

Gln Leu Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys

50 55 60

Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His

65 70 75 80

Ser Asn Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu

85 90 95

Gly Asn Ala Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly

100 105 110

Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile

115 120 125

Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu

130 135 140

Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu

145 150 155 160

Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val

165 170 175

Leu Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu

180 185 190

Leu Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile

195 200 205

Phe Tyr Cys Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala

210 215 220

Glu Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg

225 230 235 240

Thr

<210> 3

<211> 245

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 3

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195                      200                      205  
 Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu  
 210                      215                      220  
 Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His  
 225                      230                      235                      240  
 His His His His His  
 245  
 <210>     4  
 <211>     475  
 <212>     PRT  
 <213>     Homo Sapien  
 <400>     4  
 Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu  
 1                      5                      10                      15  
  
 Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr  
 20                      25                      30  
 Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu  
 35                      40                      45  
 Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile  
 50                      55                      60  
 Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser  
 65                      70                      75                      80  
 Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn  
  
 85                      90                      95  
 Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr  
 100                      105                      110  
 Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val  
 115                      120                      125  
 Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val  
 130                      135                      140  
 Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr  
 145                      150                      155                      160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser  
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn  
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr  
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu  
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ile  
225 230 235 240

Glu Gly Arg Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
245 250 255

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

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
290 295 300

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

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
340 345 350

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

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 420 425 430  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 435 440 445  
  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 450 455 460  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470 475  
 <210> 5  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> Cynomologus  
 <400> 5  
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly  
 1 5 10 15  
 Val His Ser Met Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val  
 20 25 30  
  
 Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys  
 35 40 45  
 Gln Leu Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys  
 50 55 60  
 Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His  
 65 70 75 80  
 Ser Asn Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu  
 85 90 95  
 Gly Asn Ala Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly  
 100 105 110  
 Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile  
 115 120 125  
 Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu  
 130 135 140  
 Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu



145                      150                      155                      160  
 Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val  
                          165                      170                      175

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

245

<210>    6  
 <211>    405  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>    6

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

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

Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln  
115 120 125

Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala  
130 135 140

Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln  
145 150 155 160

Lys Leu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp Glu  
165 170 175

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
180 185 190

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
195 200 205

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
210 215 220

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
225 230 235 240

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
245 250 255

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
260 265 270

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
275 280 285

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
290 295 300

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
305 310 315 320

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
325 330 335

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
340 345 350

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

355                      360                      365  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 370                      375                      380  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 385                      390                      395                      400  
 Leu Ser Leu Ser Pro  
 405  
 <210>     7  
 <211>     8  
 <212>     PRT  
 <213>  
 >     Homo Sapien  
 <400>     7  
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1                      5  
 <210>     8  
 <211>     8  
 <212>     PRT  
 <213>     Homo Sapien  
 <400>     8  
 Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile  
 1                      5  
 <210>     9  
 <211>     15  
 <212>     PRT  
 <213>     Homo Sapien  
 <400>     9  
 Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro  
 1                      5                      10                      15  
 <210>     10  
 <211>     5  
 <212>     PRT  
 <213>     Homo Sapien  
 <  
 400>     10

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 11

Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 12

Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 13

<211> 122

<212> PRT

<213>

> Homo Sapien

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 14

<211> 508

<212> DNA

<

213> Homo Sapien

<400> 14

caagaaaaag ctgcccga ccatggagt tgggtgagc tggattttcc ttttggctat 60

tttaaaagg gtccagtgtg aagtacaatt ggtggagtcc gggggaggct tggtagacc 120

tggcaggtec ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acctttgatg attatgcat 180

gcactgggtc cgacaaactc caggaagggt cctggagtgg gtctcaggta taagttggaa 240

gagtaatatc ataggctatg cggactctgt gaagggccga ttcacatct ccagagacaa 300

cgccaagaac tcctgtatc tgcaaatgaa cagtctgaga gctgaggaca cggccttgta 360

ttattgtgca agagatataa cgggttcggg gagttatggc tggttcgacc cctggggcca 420

gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccaa aacgacccc ccatctgtct atccactggc 480

ccctgaatct gctaaaactc agcctccg 508

<210> 15

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val



|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro Trp |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
|                                                                 |     |     |     |
| Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro |     |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr |     |     |     |
|                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
|                                                                 |     |     |     |
| Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val |     |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 | 300 |
| Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu |     |     |     |

305                      310                      315                      320  
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

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

340                      345                      350  
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

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

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

385                      390                      395                      400

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

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

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

435                      440                      445  
Lys

<210> 16

<211> 1356

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 16

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcagatc cctgagactg 60

tcttgtgccg cctccggctt caccctcgac gactacgcta tgcactgggt gcgacagacc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcctgga agtccaacat catcggtac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc cagagacatc 300

accggtccg gtcctacgg atggttcgat ccttggggcc agggcaccct cgtgaccgtg 360

tcctctgcca gcaccaaggg cccctctgtg ttccctctgg ccccttcag caagtcacc 420

tctggcggaa cagccgctct gggctgcctc gtgaaggact acttccccga gcctgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgaccagc ggagtgcaca ccttccctgc tgtgtgcag 540

tcctcggcc tgtactccct gtctccgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cctccaaca ccaagggtga caagaagggtg 660

gaaccaagt cctgcgacaa gaccacacc tgtccctt gtctgcccc tgaactgtg 720

ggcggacctt cctgtttcct gtcccccca aagccaagg acaccctgat gatctcccg 780

acccccaag tgacctgctt ggtggtggat gtgtcccacg aggacctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgaaaagacc 1020

atctccaagg ccaagggcca gccccgggaa cccaggtgt acacactgcc ccctagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcctgaga acaactaca gaccacccc 1200

cctgtgctgg actccgacgg ctctattctt ctgtacagca agctgacagt ggacaagtec 1260

cgggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacaccaga agtcctgtc cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 17

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 18

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 18

Val Ala Ser

1

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 19

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile Thr

1 5

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 21

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 22

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile Thr

1 5

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 23

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 Pro Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Ser 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 Asn Pro Ile  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 24

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 24

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagccct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta atccgatcac cttcggccaa 300  
 gggacacgac tggagatcaa a 321

<210> 25

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 25

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 Pro Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Ser 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 Asn Pro Ile  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 26

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 26

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcccct gatctatgtt gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta atccgatcac cttcggccaa 300  
gggacacgac tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcac ctccccacct 360  
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480  
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600  
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 27  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 27

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5  
<210> 28  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 28

Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile

1 5  
<210> 29  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien

<400> 29

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr

1 5 10 15  
<210> 30  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien

<400> 30  
 Asp Tyr Ala Met His  
 1 5  
 <210> 31  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 31  
 Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 32  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 32  
 Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr  
 1 5 10  
 <210> 33  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 33  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 34

<211> 482

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 34

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| aagcttgccg ccaccatgga gtttgggctg agctggattt tccttttggc tattttaaaa  | 60  |
| ggtgtccagt gtgaagtga cgtggtggag tctgggggag gcttggtgca gcctggcagg   | 120 |
| tccctgagac tctcctgtgc agcctctgga ttcacctttg atgattatgc catgcactgg  | 180 |
| gtccggcaag ttccaggga gggcctggaa tgggtctcag gcattagttag gattcgtact  | 240 |
| ggcataggct atgcggactc tgtgaagggc cgattcacca ttttcagaga caacgcccaag | 300 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| aattccctgt atctgcaaat gaacagtcctg agagctgagg acacggcctt gtattactgt | 360 |
| gcaaaagata tgaagggttc ggggacttat ggggggttgt tcgacacctg gggccaggga  | 420 |
| accctgggtca ccgtctcttc agccaaaaca acagcccat cggtctatcc actggccct   | 480 |
| gc                                                                 | 482 |

<210> 35

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 35

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

1                      5                      10                      15

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

20 25 30

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

35                      40                      45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg



|                                                                    |             |     |     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
| 290                                                                | 295         | 300 |     |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys    |             |     |     |
| 305                                                                | 310         | 315 | 320 |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu    |             |     |     |
|                                                                    | 325         | 330 | 335 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr    |             |     |     |
|                                                                    | 340         | 345 | 350 |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu    |             |     |     |
|                                                                    | 355         | 360 | 365 |
| Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp    |             |     |     |
|                                                                    |             |     |     |
| 370                                                                | 375         | 380 |     |
| Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val    |             |     |     |
| 385                                                                | 390         | 395 | 400 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp    |             |     |     |
|                                                                    | 405         | 410 | 415 |
| Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His    |             |     |     |
|                                                                    | 420         | 425 | 430 |
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu    |             |     |     |
|                                                                    | 435         | 440 | 445 |
|                                                                    |             |     |     |
| Gly Lys                                                            |             |     |     |
| 450                                                                |             |     |     |
| <210>                                                              | 36          |     |     |
| <211>                                                              | 1359        |     |     |
| <212>                                                              | DNA         |     |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                              | 36          |     |     |
| gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcagatc cctgagactg |             | 60  |     |
| tcttgtgccg cctccggett caccttcgac gactacgcta tgcactgggt gcgacaggtg  |             | 120 |     |
| ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcttgga tccggaccgg catcggctac  |             | 180 |     |
| gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc ttccgggaca acgccaagaa ctccctgtac  |             | 240 |     |
| ctgcagatga acagcctcgc ggccgaggac accgcctgt actactgcgc caaggacatg   |             | 300 |     |

aagggtccg gcacctacgg cggatgggtc gatacttggg gccagggcac cctcgtgacc 360

gtgtcctctg ccagcaccaa gggccctctt gtgttccttc tggcccttc cagcaagtcc 420

acctctggcg gaacagccgc tctgggtgac ctctgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acacttccc tgctgtgctg 540

cagtctccg gctgtactc cctgtcctcc gtctgtgacc tgccttcag ctctctgggc 600

accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660

gtggaacca agtctgcga caagaccac acctgtcccc cttgtcctgc cctgaactg 720

ctgggcggac ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacacct gatgatctcc 780

cggacccccg aagtgacctg cgtgggtggg gatgtgtccc acgaggacct tgaagtgaag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900

cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtctgtgacc tgctgcacca ggattggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080

agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200

ccccctgtgc tggactccga cggtcattc ttctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260

tcccgtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacacc agaagtcctt gtcctgagc cccggcaag 1359

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 37

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 38

Val Ala Ser

1

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 39

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 40

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 41

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 42

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 43

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

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

<210> 44

<211> 418

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 44

aaagcttgcc gccaccatga ggctccctgc tcagcttctg gggtcctgc tactctggt 60

ccgaggtgcc agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt 120

aggagacaga gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg 180

gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa actcctgac tatgttgcat ccagtttgca 240

aagtggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcactat 300

cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc 360

gatcaccttc ggccaaggga cacgtctgga gatcaaactg acggatgctg caccaact 418

<210> 45

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 45

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 Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 46

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 46



gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60  
atcacctgtc gggcctccca gtccatctcc tcctacctga actggtatca gcagaagccc 120  
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgtg gccagctctc tgcagtccgg cgtgccctct 180  
agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240  
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tcctactcca cccctatcac cttcggccag 300

ggcacccggc tggaatcaa acgtacgggtg gccgtccct ccgtgttcat ctccacacct 360  
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgtgaa caacttctac 420  
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480  
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cccgtgctc caccctgacc 540  
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600  
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 47  
<211> 450  
<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130

135

140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145

150

155

160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala

225

230

235

240

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

245

250

255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260

265

270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275

280

285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290

295

300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305

310

315

320

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

325

330

335

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

340

345

350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355

360

365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

Gly Lys

450

<210> 48

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 48

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr

100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala  
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
275 280 285

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

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

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365

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

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 49

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Val Ala 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 Gln Glu Asp Pro |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys  
 435 440 445

<210> 50

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 50

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 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145                      150                      155                      160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                          165                      170                      175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
  
                          180                      185                      190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                          195                      200                      205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                          210  
 <210>     51  
 <211>     214  
 <212>     PRT  
 <213>     Homo Sapien  
 <400>     51  
 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 Phe Ile  
                          35                      40                      45  
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                          50                      55                      60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
                          65                      70                      75                      80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile  
                          85                      90                      95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
  
                          100                      105                      110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                          115                      120                      125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                          130                      135                      140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145                      150                      155                      160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                          165                      170                      175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                          180                      185                      190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                          195                      200                      205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                          210

<210>    52  
 <211>    8  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>    52

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp  
       1                      5

<210>    53  
 <211>    8  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>

53

Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys  
       1                      5

<210>    54  
 <211>    12  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>    54

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn  
       1                      5                      10

<210>    55  
 <211>    5

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 55

Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 56

Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 57

Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn

1 5 10

<210> 58

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys  
                          85                      90                      95  
  
 Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly  
                          100                      105                      110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                          115  
 <210>      59  
 <211>      358  
 <212>      DNA  
 <213>      Homo Sapien  
 <400>      59  
  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc      60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct      120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat      180  
 gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat      240  
  
  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga      300  
 ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag      358  
  
 <210>      60  
 <211>      449  
 <212>      PRT  
 <213>      Homo Sapien  
 <400>      60  
  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
     1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                          20                      25                      30  
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
  
                          35                      40                      45  
 Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys  
                          85                      90                      95  
 Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly  
                          100                      105                      110  
  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
                          115                      120                      125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
                          130                      135                      140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145                      150                      155                      160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
                          165                      170                      175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
  
                          180                      185                      190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
                          195                      200                      205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
                          210                      215                      220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                          245                      250                      255  
  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
                          260                      265                      270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
                          275                      280                      285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
                          290                      295                      300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu



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

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

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

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

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

385                      390                      395                      400

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

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

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

435                      440                      445  
Lys

<210> 61

<211> 1347

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 61

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt cgcagggt 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300

ctctacagt atttcttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc 360

agcaccaagg gccctctgt gtccctctg gcccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420

acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaaccaag 660

tcctgcgaca agaccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720

tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacacctga tgatctccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tgggtgggtga tgtgtccac gaggacctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaaaggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctaccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc cctgtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320

aagtcctgt cctgagccc cggcaag 1347

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 62

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1 5

<210> 63

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 63

Gly Ala Ser

1

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 64

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 66

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 67

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 68

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

1 5 10 15

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

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

<210> 69  
 <211> 322  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 69  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtgtagc agctggtag cctggtagtca gcagaaatca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tccattcac ttctggccct 300  
 gggaccaaaag tggatatcaa ac 322

<210> 70  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 70

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

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

<210> 71

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 71

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtgttag agctggtag cctggatatca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcatttctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tccattcac tttcggccct 300  
gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgtccct ccgtgttcat ctccccacct 360  
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480  
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600  
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 72  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 72

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5  
<210> 73  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 73

Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys

1 5  
<210> 74  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien

<400> 74

Ala Arg Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr

1 5 10  
<210> 75  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien



<400> 75  
 Ser Tyr Trp Met Ser  
 1 5  
 <210> 76  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 76  
 Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 77  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 77  
 Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 78  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 78  
 Glu Val Gln Leu Val Asp 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  
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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

|            |             |            |
|------------|-------------|------------|
|            | 115         |            |
| <210>      | 79          |            |
| <211>      | 358         |            |
| <212>      | DNA         |            |
| <213>      | Homo Sapien |            |
| <400>      | 79          |            |
| <hr/>      |             |            |
| gaggtgcagc | tggtggactc  | tgggggaggc |
| ttggtccagc | ctggggggtc  | cctgagactc |
| 60         |             |            |
| tcctgtgcag | cctctggatt  | cacgtttagt |
| agctattgga | tgagttgggt  | ccgccagget |
| 120        |             |            |
| ccaggaagg  | ggctggagtg  | ggtggccaac |
| ataaaagaag | atggaagtga  | gaaatactat |
| 180        |             |            |
| gtagactctt | tgaagggccg  | attcaccatc |
| tccagagaca | acgccaagaa  | ctcactgtat |
| 240        |             |            |
| ctgcaaatga | acagcctgag  | agccgaggac |
| acgtctgtgt | attactgtgc  | gagagttcga |
| 300        |             |            |
| ctctacagt  | atttccttga  | ctactggggc |
| cagggaaccc | tggtcacctg  | ctcctcag   |
| 358        |             |            |

<210> 80  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Asp 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  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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

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

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

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

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

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 81

<211> 1347

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 81

gaggtgcagc tgggtggactc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacttttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtagactctt tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagagttcga 300

ctctacagtg acttccttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc 360

agcaccaagg gccctctgt gttccctctg gcccttcca gcaagtcac ctctggcgga 420

acagccgtc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccttg ctgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaaccaag 660

tcctgagaca agacceacac ctgtccctt tgcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720

tccgtgttcc tgttccccc aaagcccaag gacacctga tgatctccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tgggtgtgga tgtgtccac gaggacctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caagcccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccggga accccagggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctaccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg 1200

gactccgacg gctattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc cgggtggcag 1260

cagggaacg tgttctctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320

aagtcctgt cctgagccc cggcaag 1347

<210> 82

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 82

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1 5

<210> 83

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 83

Gly Ala Ser

1

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 84

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 85

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 86

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 87

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 88

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp

20

25

30



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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 89

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 89

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtgttagc agttggtag cctggtatca gcagaaatca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcatcttca gcatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tccattcac tticggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 90

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 90

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

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

115 120 125  
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140  
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160  
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175  
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205  
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 91

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 91

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtca ggggtgtagc agttggtag cctggatatca gcagaaatca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca gcatcagcag cctgcagcct 240  
  
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tccattcac ttctggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat ctccccacct 360  
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480  
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540  
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgaac ccaccagggc 600  
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 92  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 92

Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser Asp Trp

1 5  
<210> 93  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 93

Ile Phe His Ser Gly Arg Thr

1 5  
<210> 94  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 94

Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr

1 5  
<210> 95  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 95

Ser Ser Asp Trp Trp Asn

1 5  
 <210> 96  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 96

Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15  
 <210> 97  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 97

Asp Gly Ser Gly Ser Tyr

1 5  
 <210> 98  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 98

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

1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ile Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser  
 20 25 30  
 Asp Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45  
 Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu  
 50 55 60  
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser  
 65 70 75 80

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

| 100                                                                | 105 | 110 |  |
|--------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| Val Ser Ser                                                        |     |     |  |
| 115                                                                |     |     |  |
| <210> 99                                                           |     |     |  |
| <211> 346                                                          |     |     |  |
| <212> DNA                                                          |     |     |  |
| <213> Homo Sapien                                                  |     |     |  |
| <400> 99                                                           |     |     |  |
| caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc  |     | 60  |  |
| acctgcattg tctctgggtgg ctccatcatc agtagtgact ggtggaattg ggtccgccag |     | 120 |  |
| ccccaggga aggggctgga gtggattgga gaaatctttc atagtgggag gaccaactac   |     | 180 |  |
| aaccgcgtcc tcaagagtcg agtcaccata tcaatagaca agtccaagaa tcagttctcc  |     | 240 |  |
| ctgaggctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt  |     | 300 |  |
| tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcag                 |     | 346 |  |
| <210> 100                                                          |     |     |  |
| <211> 445                                                          |     |     |  |
| <212> PRT                                                          |     |     |  |
| <213> Homo Sapien                                                  |     |     |  |
| <400> 100                                                          |     |     |  |
| Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly    |     |     |  |
| 1 5 10 15                                                          |     |     |  |
| Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ile Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser    |     |     |  |
| 20 25 30                                                           |     |     |  |
| Asp Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp    |     |     |  |
| 35 40 45                                                           |     |     |  |
| Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu    |     |     |  |
| 50 55 60                                                           |     |     |  |
| Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser    |     |     |  |
| 65 70 75 80                                                        |     |     |  |
| Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys    |     |     |  |
| 85 90 95                                                           |     |     |  |
| Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr    |     |     |  |

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



355 360 365  
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

370 375 380  
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
385 390 395 400  
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
405 410 415  
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
420 425 430  
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 101

<211> 1335

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 101

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60  
acctgcattg tctctggtag ctccatcatc agtagtgact ggtggaattg ggtccgccag 120  
ccccaggga aggggctgga gtggattgga gaaatctttc atagtgggag gaccaactac 180  
aaccctgtcc tcaagagtcg agtcaccata tcaatagaca agtccaagaa tcagtctctc 240  
ctgaggctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 300  
tcggggagtt actggggcca gggaacctg gtcaccgtct cctcagccag caccaagggc 360

ccctctgtgt tcctctggc ccctccagc aagtccacct ctggcggaac agccgctctg 420  
ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag cctgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgt 480  
ctgaccagcg gagtgcacac ctccctgtct gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg 540  
tcctccgtcg tgaccgtgcc ttccagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600  
aaccacaagc cctccaacac caaggtggac aagaaggtgg aaccaagtc ctgcgacaag 660  
accacacct gtcccccttg tcctgccct gaactgtctg gcggaccttc cgtgttctctg 720  
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctccgga cccccaagt gacctgcgtg 780

gtggtggatg tgccccagc ggacctgaa gtgaagtcca attggtacgt ggacggcgtg 840  
gaagtgcaca acgccaagc caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg 900

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 960  
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1020  
 ccccggaac cccaggtgta cacactgccc cctagcaggg acgagctgac caagaaccag 1080  
 gtgtccctga ccgtgtctgt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1140  
 tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1200

tcattcttcc tgtacagcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg 1260  
 ttctctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gtccctgtcc 1320  
 ctgagccccg gcaag 1335

<210> 102

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 102

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 103

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 103

Trp Ala Ser

1

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 104

Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser

1 5

<210> 105

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 105

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 106

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 107

Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser

1 5

<210> 108

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 108

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 Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr 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

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

|                                                                     |             |     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|-----|
| <210>                                                               | 109         |     |
| <211>                                                               | 337         |     |
| <212>                                                               | DNA         |     |
| <213>                                                               | Homo Sapien |     |
| <400>                                                               | 109         |     |
| gacatcgtga tgaccacagtc tccagactcc ctggtctgtgt ctctgggcga gagggccacc |             | 60  |
| atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ttacttagct   |             | 120 |
| tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagtgtctca ttactgggc atctaccg      |             | 180 |
| gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc   |             | 240 |
| atcagcagcc tgcagactga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtaat   |             | 300 |
| cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac                            |             | 337 |

<210> 110

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 110

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 Val Leu Tyr Ser  
20 25 30  
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln  
35 40 45  
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr 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 Thr Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

|                                                                   |             |     |     |  |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|--|
|                                                                   | 85          | 90  | 95  |  |
| Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys   |             |     |     |  |
|                                                                   | 100         | 105 | 110 |  |
| Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu   |             |     |     |  |
|                                                                   | 115         | 120 | 125 |  |
| Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe   |             |     |     |  |
|                                                                   | 130         | 135 | 140 |  |
| Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln   |             |     |     |  |
| 145                                                               | 150         | 155 | 160 |  |
| Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser   |             |     |     |  |
|                                                                   | 165         | 170 | 175 |  |
| Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu   |             |     |     |  |
|                                                                   | 180         | 185 | 190 |  |
| Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser   |             |     |     |  |
|                                                                   | 195         | 200 | 205 |  |
| Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys                       |             |     |     |  |
|                                                                   | 210         | 215 |     |  |
| <210>                                                             | 111         |     |     |  |
| <211>                                                             | 657         |     |     |  |
| <212>                                                             | DNA         |     |     |  |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |  |
| <400>                                                             | 111         |     |     |  |
| gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggtgtgt ctcgggcga gagggccacc    |             |     | 60  |  |
| atcaactgca agtcagcca gactgtttta tacagctcca acaataagaa ttacttagct  |             |     | 120 |  |
| tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagtgtctca ttactgggc atctaccgg   |             |     | 180 |  |
| gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc  |             |     | 240 |  |
| atcagcagcc tgcagactga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtaat |             |     | 300 |  |
| cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtgccgc tccctccgtg  |             |     | 360 |  |
| ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg |             |     | 420 |  |
| ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag |             |     | 480 |  |
| tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg |             |     | 540 |  |
| tcctccacc tgacctgtc caagccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa     |             |     | 600 |  |

gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt

657

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 112

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 113

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 113

Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 114

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 114

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn

1 5 10

<210> 115

<211> 5

<212>

PRT

<213> Homo Sapien

<400> 115

Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien



<400> 116

Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 117

Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn

1 5 10

<210> 118

<211> 119

<212>

> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 119  
 <211> 358  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien

<

400> 119  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt cgcgcaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180  
 gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300  
 ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

<210> 120

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275

280

285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290

295

300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305

310

315

320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

|                                                                     |             |     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
| 370                                                                 | 375         | 380 |     |
| Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu     |             |     |     |
| 385                                                                 | 390         | 395 | 400 |
| Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys     |             |     |     |
| 405                                                                 | 410         | 415 |     |
| Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu     |             |     |     |
| 420                                                                 | 425         | 430 |     |
| Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly     |             |     |     |
| 435                                                                 | 440         | 445 |     |
| Lys                                                                 |             |     |     |
| <210>                                                               | 121         |     |     |
| <211>                                                               | 1347        |     |     |
| <212>                                                               | DNA         |     |     |
| <213>                                                               | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                               | 121         |     |     |
| gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc |             | 60  |     |
| tcctgtgcag ccctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttaggt ccgccaggct  |             | 120 |     |
| ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat   |             | 180 |     |
| gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat  |             | 240 |     |
| ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga   |             | 300 |     |
| ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc    |             | 360 |     |
| agcaccaagg gccctctgtg gttccctctg gcccttcca gcaagtccac ctctggcgga    |             | 420 |     |
| acagccgtc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg    |             | 480 |     |
| aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc   |             | 540 |     |
| ctgtactccc tgcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac    |             | 600 |     |
| atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaaccaag    |             | 660 |     |
| tcctgcgaca agaccacac ctgtccccct tgcctgccc ctgaactgct gggcggacct     |             | 720 |     |
| tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacacctga tgatctccg gacccccgaa     |             | 780 |     |
| gtgacctgcg tggtaggtgga tgtgtccac gaggacctg aagtgaagtt caattgttac    |             | 840 |     |
| gtggacggcg tggaagtgca caacccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc    |             | 900 |     |
| acctaccggg tggtagtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag  |             | 960 |     |

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gcccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctaccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc cctgtgctg 1200

gactccgacg gctattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320

aagtcctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 122

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 122

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1 5

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 123

Gly Ala Ser

1

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 124

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 126

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 127

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 128

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95



Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 129

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 129

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtgttag agctggtag cctggtagtca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 130

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 130

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 131  
 <211> 642  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 131

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtgttag agctggtag cctggtatca gcagaaatca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcatttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
  
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tccattcac tticggccct 300  
 gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgtccct ccgtgttcat ctcccacct 360  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 cccgcgagg ccaaggtgca gtggaagtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480  
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtctctc caccctgacc 540  
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 132

Gly Phe Thr Phe Arg Ile Tyr Gly

1 5

<210> 133

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 133

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 134

Ala Arg Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 135

Ile Tyr Gly Met His

1 5

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 136

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 137

Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val

1 5

<210> 138

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asp 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 Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 139

<211> 355

<212> DNA

<213> Homo Sapien  
 <400> 139  
 caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
  
 tcctgtgcag cgctcggatt caccttccgt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgacaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatg 300  
 gactacttcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcag 355  
 <210> 140  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 140  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ile Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asp 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 Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Thr 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>    141  
 <211>    1344  
 <212>    DNA  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>    141

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| caggtgcagc tggatggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc | 60   |
| tcctgtgcag cgtctggatt caccttccgt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct  | 120  |
| ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat  | 180  |
| gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgacaa cacgctgtat  | 240  |
| ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatg  | 300  |
|                                                                    |      |
| gactacttcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcagccagc  | 360  |
| accaagggcc cctctgtgtt cctcttgccc ctttcagca agtccacctc tggcggaaca   | 420  |
| gccgctctgg gctgcctcgt gaaggactac tccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac   | 480  |
| tctggcgctc tgaccagcgg agtgcacacc ttccctgctg tgcctgcagtc ctccggcctg | 540  |
| tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcct tccagctctc tgggcacca gacctacatc   | 600  |
| tgcaactga accacaagcc ctccaacacc aagggtggaca agaaggtgga acccaagtcc  | 660  |
| tgcgacaaga cccacacctg tccccctgt cctgcccctg aactgctggg cggaccttcc   | 720  |
|                                                                    |      |
| gtgttcctgt tcccccaaa gccaaggac accctgatga tctcccggac ccccgaagtg    | 780  |
| acctgcgtgg tggatgatgt gtccacgag gacctgaag tgaagttaa ttggtacgtg     | 840  |
| gacggcgtgg aagtgcaca cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc   | 900  |
| taccgggtgg tctccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac  | 960  |
| aagtgaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccctatcg aaaagaccat ctccaaggcc   | 1020 |
| aagggccagc cccgggaacc ccaggtgtac aactgcccc ctagcaggga cgagctgacc   | 1080 |
| aagaaccagg tctccctgac ctgtctcgtg aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg  | 1140 |

gaatgggagt ccaacggcca gcctgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200  
 tccgacggct cattcttctt gtacagcaag ctgacagtgg acaagtcccg gtggcagcag 1260  
 ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac gaggcctgc acaaccacta caccagaag 1320  
 tccctgtccc tgagccccgg caag 1344

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 142

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 143

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 143

Ala Ala Ser

1

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 144

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 145

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 146

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 147

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 148

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 148

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 149

<211> 322  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 149  
 gacctccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 150  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 150  
 Asp Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 20 25 30  
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

|                                                                    |             |     |     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
| 130                                                                | 135         | 140 |     |
| Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln    |             |     |     |
| 145                                                                | 150         | 155 | 160 |
| Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser    |             |     |     |
| 165                                                                | 170         | 175 |     |
| Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr    |             |     |     |
| 180                                                                | 185         | 190 |     |
| Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser    |             |     |     |
| 195                                                                | 200         | 205 |     |
| Phe Asn Arg Gly Glu Cys                                            |             |     |     |
| 210                                                                |             |     |     |
| <210>                                                              | 151         |     |     |
| <211>                                                              | 642         |     |     |
| <212>                                                              | DNA         |     |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                              | 151         |     |     |
| gacctccaga tgacctcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc |             | 60  |     |
| atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca   |             | 120 |     |
| gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca   |             | 180 |     |
| aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct  |             | 240 |     |
| gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa  |             | 300 |     |
| gggaccaagg tggaatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat ctteccacct   |             | 360 |     |
| tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac  |             | 420 |     |
| ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag   |             | 480 |     |
| gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtctc caccctgacc   |             | 540 |     |
| ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtac ccaccagggc   |             | 600 |     |
| ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt                     |             | 642 |     |
| <210>                                                              | 152         |     |     |
| <211>                                                              | 9           |     |     |
| <212>                                                              | PRT         |     |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                              | 152         |     |     |

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp

1 5

<210> 153

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 153

Ile Phe His Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 154

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 154

Val Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr

1 5

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 155

Ser Ser Asp Trp Trp Ser

1 5

<210> 156

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 156

Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 157

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien



<400> 157

Asp Gly Ser Gly Ser Tyr

1 5

<210> 158

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 159

<211> 346

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 159

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact ggtggagttg ggtccgccag 120

ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctttc atagtgggaa caccaactac 180

aaccggtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagatctcc 240  
ctgaggctga actctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgt gagagatggt 300  
tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcag 346

<210> 160

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 160

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380  
  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 161

<211> 1335

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 161

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc | 60   |
| acctgcgctg tctctgggtg ctccatcagc agtagtgact ggtggagtgt ggtccgccag | 120  |
| ccccagggga aggggctgga gtggattggg gaaatctttc atagtgggaa caccaactac | 180  |
| aaccgcctcc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagatctcc | 240  |
| ctgaggctga actctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgt gagagatggt | 300  |
| tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccag caccaagggc | 360  |
|                                                                   |      |
| ccctctgtgt tccctctggc ccttccagc aagtccacct ctggcggaac agccgctctg  | 420  |
| ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag cctgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct | 480  |
| ctgaccacgc gagtgcacac ctctccctgt gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg | 540  |
| tcctccgtcg tgaccgtgcc ttccagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg | 600  |
| aaccacaagc cctccaacac caaggtggac aagaaggtgg aaccaagtc ctgcgacaag  | 660  |
| accacacct gtcccccttg tctgccccct gaactgtctg gcggaccttc cgtgttctctg | 720  |
| ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga ccccggaagt gacctgcgtg  | 780  |
|                                                                   |      |
| gtggtggatg tgtcccacga ggaccctgaa gtgaagtcca attggtacgt ggacggcgtg | 840  |
| gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg | 900  |
| gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggtgaacg gcaaagagta caagtgcaag  | 960  |
| gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag  | 1020 |
| ccccgggaac ccaggtgta cacactgccc cctagcaggg acgagctgac caagaaccag  | 1080 |
| gtgtccctga cctgtctcgt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag  | 1140 |
| tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga ctccgacggc  | 1200 |
|                                                                   |      |
| tcattcttcc tgtacagcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg | 1260 |
| ttctctctgt ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gtccctgtcc  | 1320 |
| ctgagccccg gcaag                                                  | 1335 |

<210> 162

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 162

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 163

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 163

Trp Ala Ser

1

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 164

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser

1 5

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 165

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 166

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 167

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 167

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser

1 5

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 168

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 Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr 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 Gln Gln

85 90 95

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

100 105 110

<210> 169

<211> 337

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 169



gacatcgtga tgaccacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60  
atcaactgca agtcacagca gagggtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120  
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca ttactgggc atctaccgg 180  
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240  
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300  
cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 170

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 170

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 Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr 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 Gln Gln

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

|                                                                   |             |     |  |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-----|--|
| 165                                                               | 170         | 175 |  |
| Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu   |             |     |  |
| 180                                                               | 185         | 190 |  |
| Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser   |             |     |  |
| 195                                                               | 200         | 205 |  |
| Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys                       |             |     |  |
| 210                                                               | 215         |     |  |
| <210>                                                             | 171         |     |  |
| <211>                                                             | 657         |     |  |
| <212>                                                             | DNA         |     |  |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |  |
| <400>                                                             | 171         |     |  |
| gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc  | 60          |     |  |
| atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct | 120         |     |  |
| tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca ttacttgggc atctaccgg  | 180         |     |  |
| gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc | 240         |     |  |
| atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact | 300         |     |  |
| cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtaggcgc tccctccgtg | 360         |     |  |
| ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtcggca ccgcttctgt cgtgtgcctg  | 420         |     |  |
| ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag | 480         |     |  |
| tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg | 540         |     |  |
| tcctccacc tgacctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa    | 600         |     |  |
| gtgaccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtcct tcaaccgggg cgagtgt     | 657         |     |  |
| <210>                                                             | 172         |     |  |
| <211>                                                             | 10          |     |  |
| <212>                                                             | PRT         |     |  |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |  |
| <400>                                                             | 172         |     |  |
| Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr                           |             |     |  |
| 1                                                                 | 5           | 10  |  |
| <210>                                                             | 173         |     |  |
| <211>                                                             | 7           |     |  |

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 173

Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 174

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 174

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

1 5 10

<210> 175

<

211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 175

Ser Ser Ser Tyr Tyr Cys Gly

1 5

<210> 176

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 176

Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 177

Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg

1 5 10

<210

> 178

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 178

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Cys Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Cys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 179

<211> 361

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 179

cagctgcagg agtcgggccc aggcctggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 60

actgtctctg gtggctccat cagcagtagt agttattact gcggttgat ccgccagccc 120

cctgggaagg ggctggactg gattgggagt atctattcta ctgggtacac ctactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatttcc atagacacgt ccaagaacca gttctcatgc 240

ctgatactga cctctgtgac cgccgcagac acggctgtgt attactgtgc gataagtaca 300

gcagctggcc ctgaatactt ccatcgctgg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360

g

361

<210> 180

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 180

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Cys Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Cys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
245 250 255

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

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys  
450



<210> 181  
 <211> 1350  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 181

cagctgcagg agtcgggccc aggcctgggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 60  
 actgtctctg gtggctccat cagcagtagt agttattact gcggctggat cgcgcagccc 120

cctgggaagg ggctggactg gattgggagt atctattcta ctgggtacac ctactacaac 180  
 ccgtccctca agagtcgagt caccatttcc atagacacgt ccaagaacca gttctcatgc 240  
 ctgatactga cctctgtgac cgccgcagac acggctgtgt attactgtgc gataagtaca 300  
 gcagctggcc ctgaatactt ccatcgtctg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360  
 gccagcacca agggcccttc tgtgttccct ctggccctt ccagcaagtc cacctctggc 420  
 ggaacagccg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 480  
 tggaactctg gcgctctgac cagcggagtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact cctgtcttc cgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg caccagacc 600  
 tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660  
 aagtcctcgc acaagacca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaact gctgggcgga 720  
 ccttcctgtg tctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc 780  
 gaagtacac gcgtggtggt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtga gttcaattgg 840  
 tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 900  
 tccacctacc ggggtggtgc cgtcgtgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020  
 aaggccaagg gccagccccc ggaaccccag gtgtacacac tgccccctag caggacgag 1080  
 ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctacce ctccgatatc 1140  
 gccgtggaat gggagtccaa cgccagcct gagaacaact acaagaccac cccctctgtg 1200  
 ctggactccg acggctcatt ctctctgtac agcaagctga cagtggacaa gtcccgtgg 1260  
 cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg cctgcacaa cactacacc 1320  
 cagaagtccc tgtccctgag ccccggaag 1350

<210> 182  
 <211> 12  
 <212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 182

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

1 5 10

<210> 183

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 183

Trp Ala Ser

1

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 184

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 185

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 185

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

1 5 10 15

Ala

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 186

Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 187

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 188

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 188

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 Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 189

<211> 340

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 189

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60  
atcaactgca agtcagcca gagtgtttta tacagctcca acagtaagaa cttcttagct 120

tggtaccagc agaaaccggg acagcctect aagctgttca ttactgggc atctaccgg 180  
ggatccgggg tccctgaccg aatcagtggc agcgggtctg ggacagattt caatctcacc 240  
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300  
cctcggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gagatcaaac 340

<210> 190  
<211> 220  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 190

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 Val Leu Tyr Ser  
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val  
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145 150 155 160

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

<210> 191

<211> 660

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 191

gacatcgtga tgaccacgtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60  
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acagtaagaa ctcttagct 120  
tggtaccagc agaaaccggg acagcctcct aagctgttca ttactgggc atctaccgg 180  
ggatccgggg tccctgaccg aatcagtggc agcgggtctg ggacagattt caatctcacc 240  
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300  
cctcggacgt tcggccaagg gaccaagggt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360  
gtgttcattc tccacctic cgacgagcag ctgaagtcgg gcaccgcttc tgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgcgaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480  
cagtccggca actcccagga atccgtgacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540  
ctgtcctcca ccctgacct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgc 600  
gaagtgacct accagggcct gtctagcccc gtgaccaagt ctttcaaccg gggcgagtgt 660  
660

<210> 192

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 192

gtttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60  
agcacagccg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtccctca 180  
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240  
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc 300  
aaatatggtc ccccatgccc atcatgccc gcacctgagt tctgggggg accatcagtc 360  
ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcattgatc cccggacccc tgaggtcacg 420  
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540  
cgtgtggtca gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600  
tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660  
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgccccat cccaggagga gatgaccaag 720  
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780  
tggaagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 840  
gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960  
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 193

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 193

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 Ser 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 Asp  
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 194



<211> 981  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 194

gcttccacca agggcccatc cgttttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60  
 agcacagccg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120  
 tggaaactcag gcgcccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180  
 ggactctact ccttcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240  
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc 300  
 aaatatggtc ccccggtgcc atcatgccca gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420  
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480  
 ggctgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540  
 cgtgtgtgca gcgtcctcac cgtcgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600  
 tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660  
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720  
 aaccaggtca gctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 840  
 gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900  
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 960  
 ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 195  
 <211> 327  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 195

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

290

295

300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 196

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 196

gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcggtg cacaccttcc cggtgtgtcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc atcatgccc gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc 360

tctctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtctcac cgtctctcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 840

gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 900

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 197

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 197

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 Ser 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 Asp

|                                                                     |             |     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|-----|
| 245                                                                 | 250         | 255 |
| Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys     |             |     |
| 260                                                                 | 265         | 270 |
| Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser     |             |     |
| 275                                                                 | 280         | 285 |
| Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser     |             |     |
| 290                                                                 | 295         | 300 |
| Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser     |             |     |
| 305                                                                 | 310         | 315 |
| 320                                                                 |             |     |
| Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys                                         |             |     |
| 325                                                                 |             |     |
| <210>                                                               | 198         |     |
| <211>                                                               | 981         |     |
| <212>                                                               | DNA         |     |
| <213>                                                               | Homo Sapien |     |
| <400>                                                               | 198         |     |
| gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag   | 60          |     |
| agcacggccg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccagt gacgggtgctg | 120         |     |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca  | 180         |     |
| ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc  | 240         |     |
| tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc    | 300         |     |
| aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcgcctgaat ttgagggggg accatcagtc    | 360         |     |
| ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg   | 420         |     |
| tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat   | 480         |     |
| ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac   | 540         |     |
| cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag   | 600         |     |
| tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgctc tcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa    | 660         |     |
| gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag   | 720         |     |
| aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag  | 780         |     |
| tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca gcctcccggt gctggactcc   | 840         |     |
| gacggatcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg   | 900         |     |

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960  
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 199  
<211> 327  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 199

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 Glu 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 Asp  
245 250 255  
  
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
260 265 270  
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
275 280 285  
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
290 295 300  
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
305 310 315 320  
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 200

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 200

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca aggacctag cgtgttcct ctcgccccct gttccaggtc cacaagcgag    | 60  |
| tccaccgctg ccctcggtg tctggtgaaa gactactttc ccgagcccgt gaccgtctcc   | 120 |
| tggaatagcg gagccctgac ctccggcgtg cacacatttc ccgccgtgct gcagagcagc  | 180 |
| ggactgtata gcctgagcag cgtgggtgacc gtgcccagct ccagcctcgg caccaaaacc | 240 |
| tacacctgca acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggagagc  | 300 |
| aagtacggcc ccccttgcce tccttgctct gccctgagt tcgagggagg accctccgtg   | 360 |
| ttcctgtttc cccccaaacc caaggacacc ctgatgatct cccggacacc cgaggtgacc  | 420 |
| tgtgtggtcg tggacgtcag ccaggaggac ccgagggtgc agttcaactg gtatgtggac  | 480 |
| ggcgtggagg tgcacaatgc caaaaccaag ccagggagg agcagttcaa ttccacctac   | 540 |
| agggtggtga gcgtgctgac cgtcctgcat caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag  | 600 |



tgcaagggtgt ccaacaaggg actgcccagc tccatcgaga agaccatcag caaggctaag 660  
ggccagccga gggagcccca ggtgtatacc ctgcctccta gccaggaaga gatgaccaag 720  
aaccaagtgt cctgacctg cctggtgaag ggattctacc cctccgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atggccagcc cgagaacaac taaaaaaca cccctcccgt gctcgatagc 840  
gacggcagct tctttctcta cagccggctg acagtggaca agagcagggtg gcaggagggc 900  
aacgtgttct cctgttccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagagc 960  
ctctccctgt ccctgggcaa g 981

<210> 201

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 201

gccagcacca agggcccttc cgtgttcccc ctggccctt gcagcaggag cacctccgaa 60  
tccacagctg ccctgggctg tctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc 120

tggaaacagcg gcgctctgac atccggcgctc cacaccttcc ctgccgtcct gcagtcttcc 180  
ggcctctact cctgtctctc cgtggtgacc gtgcctagct cctccctcgg caccaagacc 240  
tacacctgta acgtggacca caaaccttcc aacaccaagg tggacaaacg ggtcgagagc 300  
aagtacggcc ctccctgccc tcttgttctt gcccccgagt tcgaaggcgg acccagcgtg 360  
ttctgttcc ctctaagcc caaggacacc ctcatgatca gccggacacc cgaggtgacc 420  
tgcgtggtgg tggatgtgag ccaggaggac cctgaggtcc agttcaactg gtatgtggat 480  
ggcgtggagg tgcacaacgc caagacaaag ccccggaag agcagttcaa ctccacctac 540

agggtggtca gcgtgctgac cgtgctgcat caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600  
tgcaagggtca gcaataaggg actgcccagc agcatcgaga agaccatctc caaggctaaa 660  
ggccagcccc gggaacctca ggtgtacacc ctgcctccca gccaggagga gatgaccaag 720  
aaccagggtga gctgacctg cctggtgaag ggattctacc cttccgacat cgccgtggag 780  
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaat tataagacca cccctcccgt cctcgacagc 840  
gacggatcct tctttctgta ctccaggctg accgtggata agtccagggtg gcaggaaggc 900  
aacgtgttca gctgctcctg gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagtcc 960

ctgagcctgt ccctgggaaa g 981

<210> 202

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 202

gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60  
agcacggccg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccagt gacgggtgctg 120  
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttctt acagtccctca 180  
ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240  
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc accatgccc ggcctccag ttgcgggggg accatcagtc 360  
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420  
tgcgtgggtg tggacgtgag ccaggaagac ccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480  
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagttcaa cagcacgtac 540  
cgtgtggta gcttctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600  
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgta tcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660  
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780  
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 840  
gacggatcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900  
aatgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960  
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 203

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 203

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

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 204

<211> 990

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 204

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60  
ggcacagcgg cctggggtg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 120  
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240  
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agtggagccc 300  
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cgcgggggca 360  
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420  
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660  
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacacc tgcgcccatc ccgggatgag 720  
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840  
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 205

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 205

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 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
                     115                      120                      125  
  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
                     130                      135                      140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
                     165                      170                      175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                     180                      185                      190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
  
                     195                      200                      205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
                     210                      215                      220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
                     245                      250                      255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

|                                                                   |             |     |     |  |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|--|
|                                                                   | 260         | 265 | 270 |  |
| Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe   |             |     |     |  |
| 275                                                               | 280         | 285 |     |  |
| Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn   |             |     |     |  |
| 290                                                               | 295         | 300 |     |  |
| Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr   |             |     |     |  |
| 305                                                               | 310         | 315 | 320 |  |
| Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys                           |             |     |     |  |
| 325                                                               | 330         |     |     |  |
| <210>                                                             | 206         |     |     |  |
| <211>                                                             | 321         |     |     |  |
| <212>                                                             | DNA         |     |     |  |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |  |
| <400>                                                             | 206         |     |     |  |
| cgtacggtgg ccgtccctc cgtgttcac ttccacctt ccgacgagca gctgaagtcc    |             |     | 60  |  |
| ggcaccgctt ctgtcgtgtg cctgctgaac aacttctacc cccgcgaggc caaggtgcag |             |     | 120 |  |
| tggaaggtag acaagccct gcagtcggc aactcccagg aatccgtgac cgagcaggac   |             |     | 180 |  |
| tccaaggaca gcactactc cctgtcctcc accctgaccc tgtccaaggc cgactacgag  |             |     | 240 |  |
| aagcacaagg tgtacgcctg cgaagtgacc caccagggcc tgtctagccc cgtgaccaag |             |     | 300 |  |
| tctttcaacc ggggcgagtg t                                           |             |     | 321 |  |
| <210>                                                             | 207         |     |     |  |
| <211>                                                             | 107         |     |     |  |
| <212>                                                             | PRT         |     |     |  |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |  |
| <400>                                                             | 207         |     |     |  |
| Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu   |             |     |     |  |
| 1 5 10 15                                                         |             |     |     |  |
| Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe   |             |     |     |  |
| 20 25 30                                                          |             |     |     |  |
| Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln   |             |     |     |  |
| 35 40 45                                                          |             |     |     |  |
| Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser   |             |     |     |  |

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 208  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> Homo Sapien  
<400> 208

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgttg cctgtgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggag 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgccgg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 209  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 209

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Glu 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 Gly 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>                                                             | 210         |     |     |
| <211>                                                             | 321         |     |     |
| <212>                                                             | DNA         |     |     |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                             | 210         |     |     |
| cgaaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccgcat ctgatgagca gttgaaatct  |             |     | 60  |
| ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag |             |     | 120 |
| cggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactccagg agagtgtcac agagcaggag  |             |     | 180 |
| agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag |             |     | 240 |
| aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag |             |     | 300 |
| agcttcaaca ggggagagtg t                                           |             |     | 321 |
| <210>                                                             | 211         |     |     |
| <211>                                                             | 107         |     |     |
| <212>                                                             | PRT         |     |     |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                             | 211         |     |     |
| Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu   |             |     |     |
| 1                                                                 | 5           | 10  | 15  |
| Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe   |             |     |     |
|                                                                   | 20          | 25  | 30  |
| Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Arg Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln   |             |     |     |
|                                                                   | 35          | 40  | 45  |
| Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Glu 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> 212

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 212

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcctgcat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 213

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 213

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys His Lys Leu 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> 214

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 214

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccggcat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcaac accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg c 321

<

210> 215

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Asn 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> 216

<211> 312  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 216

cccaaggcca accccacggt cactctgttc cgcctctct ctgaggagct ccaagccaac 60

aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac ttctaccgg gagctgtgac agtggcttgg 120

aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga gtggagacga ccaaacctc caaacagagc 180

aacaacaagt acgcgccag cagctacctg agcctgacgc ccgagcagtg gaagtccac 240

agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcacgc tggagaagac agtggcccct 300

acagaatgtt ca 312

<210> 217

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 217

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

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

20 25 30  
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys

35 40 45  
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

50 55 60  
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

65 70 75 80

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

85 90 95  
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100

<210> 218

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien  
 <400> 218  
 ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttccgc cctcctctga ggagctccaa 60  
 gccacaagg ccacactagt gtgtctgac agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg 120  
 gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccacaa accctcaaa 180  
  
 cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240  
 tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300  
 gcccctacag aatgttca 318  
 <210> 219  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 219  
 Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
 1 5 10 15  
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
  
 20 25 30  
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro  
 35 40 45  
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
 50 55 60  
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65 70 75 80  
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
 85 90 95  
  
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 100 105  
 <210> 220  
 <211> 318  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 220

ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttccgc cctcctctga ggagctccaa 60  
 gccacaagg ccacactagt gtgtctgac agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg 120  
 gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180  
 cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgccga gcagtggaag 240  
 tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttca 318

<210> 221

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 221

ggccagccta aggccgctcc ttctgtgacc ctgttccccc catcctccga ggaactgcag 60  
 gctaacaagg ccaccctcgt gtgcctgac agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg 120  
 gcctggaagg ctgatatcgc tctgtgaag gccggcgtgg aaaccaccac cccttccaag 180  
 cagtccaaca acaataacgc cgcctcctcc tacctgtccc tgaccctga gcagtggaag 240  
 tcccaccggt cctacagctg ccaagtgacc cagcagggt ccaccgtgga aaagaccgtg 300

gtcctaccg agtgctcc 318

<210> 222

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 222

ggccagccta aagctgcccc cagcgtcacc ctgtttctc cctccagcga ggagctccag 60  
 gccacaagg ccaccctcgt gtgcctgac tccgacttct atccggcgc tgtgaccgtg 120  
 gcttggaag ccgactccag ccctgtcaaa gccggcgtgg agaccaccac accctccaag 180  
 cagtccaaca acaagtacgc cgcctccagc tatctctccc tgaccctga gcagtggaag 240  
 tcccaccggt cctactctg tcaggtgacc cagcagggt ccaccgtgga aaagaccgtc 300

gccccaccg agtgctcc 318

<210> 223

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 223

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 224

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 224

ggtcagccca aggctgcccc ctggtcact ctgttccgc cctcctctga ggagcttcaa 60

gccacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctcaaaa 180

caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttca 318

<210> 225

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 225

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



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

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

<210> 226

<211> 312

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 226

cccaaggctg cccctcggt cactctgttc ccacctcct ctgaggagct tcaagccaac 60

aaggccacac tgggtgtgtct cataagtac ttctaccgg gagccgtgac agttgcctgg 120

aaggcagata gcagccccgt caaggcgggg gtggagacca ccacaccctc caaacaagc 180

aacaacaagt acgcggccag cagctacctg agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac 240

aaaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcaccg tggagaagac agttgccct 300

acggaatggt ca 312

<210> 227

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 227

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

1 5 10 15

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

20 25 30  
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys  
 35 40 45  
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr  
 50 55 60  
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His  
 65 70 75 80  
 Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys  
 85 90 95  
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 100  
 <210> 228  
 <211> 318  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 228  
 ggtcagccca aggtgcccc ctcggtcact ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa 60  
 gccacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccggggcc agtgacagtt 120  
 gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggggtgg agaccaccac accctccaaa 180  
 caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240  
 tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300  
 gccctacgg aatgttca 318  
 <210> 229  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 229  
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
 1 5 10 15  
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
 20 25 30  
 Phe Tyr Pro Gly Pro Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

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

<210> 230  
<211> 318  
<212> DNA  
<213> Homo Sapien  
<400> 230  
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa 60  
gccacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120  
gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180  
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240  
tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300  
gccctacag aatgttca 318

<210> 231  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 231  
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
1 5 10 15  
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
20 25 30  
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro  
35 40 45  
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50                      55                      60  
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65                      70                      75                      80  
 Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
                          85                      90                      95  
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
                          100                      105  
 <210>    232  
 <211>    318  
 <212>    DNA  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>    232  
 ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttccgc cctcctctga ggagcttcaa                      60  
  
 gccacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg                      120  
 gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa                      180  
 caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag                      240  
 tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg                      300  
 gcccctacag aatgttca                      318  
 <210>    233  
 <211>    106  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>    233  
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
  
 1                      5                      10                      15  
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
                          20                      25                      30  
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro  
                          35                      40                      45  
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
                          50                      55                      60  
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

|                                                                     |             |     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
| 65                                                                  | 70          | 75  | 80  |
| Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val     |             |     |     |
|                                                                     | 85          | 90  | 95  |
| Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser                             |             |     |     |
|                                                                     | 100         | 105 |     |
| <210>                                                               | 234         |     |     |
| <211>                                                               | 318         |     |     |
| <212>                                                               | DNA         |     |     |
| <213>                                                               | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                               | 234         |     |     |
| ggtcagccca aggtcgcccc atcggtcact ctgttccgc cctcctctga ggagcttcaa    |             |     | 60  |
| gccacaagaagg ccacactggt gtgcctgata agtgacttct acccgggagc tgtgaaagtg |             |     | 120 |
| gcctggaagg cagatggcag ccccgtaac acgggagtgg agaccaccac accctccaaa    |             |     | 180 |
| cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag   |             |     | 240 |
| tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg   |             |     | 300 |
| gccccctgcag aatgttca                                                |             |     | 318 |
| <210>                                                               | 235         |     |     |
| <211>                                                               | 106         |     |     |
| <212>                                                               | PRT         |     |     |
| <213>                                                               | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                               | 235         |     |     |
| Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser     |             |     |     |
| 1                                                                   | 5           | 10  | 15  |
| Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp     |             |     |     |
|                                                                     | 20          | 25  | 30  |
| Phe Tyr Pro Gly Ala Val Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro     |             |     |     |
|                                                                     | 35          | 40  | 45  |
| Val Asn Thr Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn     |             |     |     |
|                                                                     | 50          | 55  | 60  |
| Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys     |             |     |     |
| 65                                                                  | 70          | 75  | 80  |
| Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val     |             |     |     |

85

90

95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser

100

105

<210> 236

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 236

ggtcagccca aggctgcccc atcggtcact ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa 60

gccacaagg ccacactggg gtgtctcgta agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag gtgggagtgg agaccacaa accctccaaa 180

caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctgcag aatgctct 318

<210> 237

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 237

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro

35 40 45

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

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser

100 105

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 238

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 239

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 239

Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 240

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 240

Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val

1 5 10 15

<210> 241

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400>

241

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 242

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien



<400> 242

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

1 5 10 15

Gly

<210> 243

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 243

Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val

1 5 10

<210> 244

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 244

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Trp Ile Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 245  
<211> 370  
<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 245

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccitcagc gactactaca tgagctggat cggccagggt      120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtacta gtggtagtag catatactac      180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat      240
ctacaaatga acagcctgag agccgaggac gcggccgtgt atcactgtgc gagaggtata      300
actggaacta acttctacca ctacggtttg ggcgctctggg gccaaaggac cacggtcacc      360
gtctcctcag                                     370
```

<210> 246

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 246

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Trp Ile Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35           40           45
Ser Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |

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

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

<210> 247

<211> 1359

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 247

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggtt 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtacta gtggtagtag catatactac 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240  
 ctacaaatga acagcctgag agccgaggac gcggccgtgt atcactgtgc gagaggtata 300  
 actggaacta acttctacca ctacggtttg ggctgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360  
 gtctcctcag ccagcaccaa gggccctct gtgttccctc tggcccttc cagcaagtcc 420  
 acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctctgaagg actacttccc cgagcctgtg 480  
 accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acacttccc tgctgtgctg 540

cagtcctccg gctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttcag ctctctgggc 600  
 accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660  
 gtggaacca agtcctgcga caagaccac acctgtcccc cttgtcctgc cctgaactg 720  
 ctgggcggac cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacacct gatgatctcc 780  
 cggacccccg aagtgacctg cgtgggtgtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840  
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaaccca agaccaagcc tagagaggaa 900

cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080

agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200

ccccctgtgc tggactccga cggtcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260

tcccgggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacacc agaagtcctt gtcctgagc cccggcaag 1359

<210> 248

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 248

Gln Gly Ile Asn Ser Trp

1 5

<210> 249

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 249

Ala Ala Ser

1

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 250

Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 251

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 252

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 252

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 253

Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 254

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 254

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala 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 Val Asn Ser Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 255

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 255

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattaac agctggtag cctggtagtca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgggtc tggggcagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gtaaacagtt tcccgtcac ttccggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 256

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 256

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala 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 Val Asn Ser Phe Pro Leu

85 90 95



Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

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

180 185 190  
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 257

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 257

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattaac agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcattcactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgggtc tggggcagat ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gttacagtt tcccgtcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gccgtccct ccgtgttcat cttccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgt tctgtctgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgcc tgcatgccg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt

642

<210> 258

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 258

Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Ala

1 5

<210> 259

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 259

Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 260

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 260

Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 261

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 261

Tyr Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 262

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 262

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 263

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 263

Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 264

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 264

Glu Val Pro 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 Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His 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 His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 265  
 <211> 370  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 265  
 gaggtgccgc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag ccctctggatt cacgttttagc tactatgccca tgagctgggt ccgtcaggct 120  
 ccagggaagg ggctggactg ggtctcaact attagtgggtg gtgggtggtaa cacacactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcactata tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240  
 ctgcacatga acagcctgag agccgaagac acggccgtct attactgtgc gaaggatcgg 300

atgaaacagc tcgtccgggc ctactacttt gactactggg gccaggaac cctggtcacc 360  
 gtctcctcag 370

<210> 266  
 <211> 453  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 266

Glu Val Pro 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 Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His 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 His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115                      120                      125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly  
 130                      135                      140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145                      150                      155                      160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165                      170                      175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
  
 180                      185                      190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 195                      200                      205  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
 210                      215                      220  
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245                      250                      255  
  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 260                      265                      270  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 275                      280                      285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290                      295                      300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 305                      310                      315                      320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
  
 325                      330                      335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 340                      345                      350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 355                      360                      365  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

|                                                                     |             |     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
| 370                                                                 | 375         | 380 |     |
| Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr     |             |     |     |
| 385                                                                 | 390         | 395 | 400 |
| Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu     |             |     |     |
| 405                                                                 | 410         | 415 |     |
| Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser     |             |     |     |
| 420                                                                 | 425         | 430 |     |
| Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser     |             |     |     |
| 435                                                                 | 440         | 445 |     |
| Leu Ser Pro Gly Lys                                                 |             |     |     |
| 450                                                                 |             |     |     |
| <210>                                                               | 267         |     |     |
| <211>                                                               | 1359        |     |     |
| <212>                                                               | DNA         |     |     |
| <213>                                                               | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                               | 267         |     |     |
| gaggtgccgc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc |             | 60  |     |
| tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc tactatgcca tgagctgggt ccgtcaggct   |             | 120 |     |
| ccagggaagg ggctggactg ggtctcaact attagtgggt gtggtggtaa cacacactac   |             | 180 |     |
| gcagactccg tgaagggccg attcactata tccagagaca attccaagaa cacgctgtat   |             | 240 |     |
| ctgcacatga acagcctgag agccgaagac acggccgtct attactgtgc gaaggatcgg   |             | 300 |     |
| atgaaacagc tcgtccgggc ctactacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc   |             | 360 |     |
| gtctctcag ccagcaccaa gggccctct gtgttcctc tggcccttc cagcaagtcc       |             | 420 |     |
| acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctctgaagg actacttccc cgagcctgtg    |             | 480 |     |
| accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg   |             | 540 |     |
| cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttcag ctctctgggc    |             | 600 |     |
| accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag    |             | 660 |     |
| gtggaaccca agtcctgcca caagaccac accgttcccc cttgtcctgc cctgaactg     |             | 720 |     |
| ctgggcggac ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacacct gatgatctcc     |             | 780 |     |
| cggaccccc aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggacct tgaagtgaag    |             | 840 |     |
| ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa   |             | 900 |     |

cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960  
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020  
accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080  
agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg ctcttaccac 1140  
tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200  
ccccctgtgc tggactccga cggtcattc ttctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260  
tcccgtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacacc agaagtcctt gtcctgagc cccggcaag 1359

<210> 268

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 268

Gln Asp Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 269

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 269

Gly Thr Ser

1

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 270

Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile Thr

1 5

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien



<400> 271

Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr Leu Gly

1 5 10

<210> 272

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 272

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 273

Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile Thr

1 5

<210> 274

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 274

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 275

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 275

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtcg ggacattagc acttatttag gctgggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttcatactg acccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa ac 322

<210> 276

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 276

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile

85 90 95

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

100 105 110  
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125  
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140  
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160  
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

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

210  
<210> 277

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 277

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtcg ggacattagc acttatttag gctggatatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttcatactg acccgatcac cticggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat ctcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 278

<211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 278

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 279  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 279

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 280  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 280

Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 281  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 281

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 282  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 282

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 283

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 283

Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 284

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 284

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 285

<211> 358  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 285

gaggtgcacc tggctggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgaactgggt cgcagggt 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180  
 gtggactctg tgaagggccg cttcacgcgc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtgtgt attactgtgc gagagttcga 300  
 caatggtccg actactctga ctactggggc cagggaaccc cggtcaccgt ctctcag 358

<210> 286  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 286

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

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130                      135                      140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145                      150                      155                      160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
                          165                      170                      175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
  
                          180                      185                      190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
                          195                      200                      205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
                          210                      215                      220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                          245                      250                      255  
  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
                          260                      265                      270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
                          275                      280                      285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
                          290                      295                      300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305                      310                      315                      320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
  
                          325                      330                      335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
                          340                      345                      350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
                          355                      360                      365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
                          370                      375                      380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu



385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 287

<211> 1347

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 287

gaggtgcacc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg cttcacgcgc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagttcga 300

caatgggtccg actactctga ctactggggc caggggaacc cggtcaccgt ctcctcagcc 360

agcaccaagg gccctctgt gtccctctg gcccttcca gcaagtccac ctttggcgga 420

acagccgctc tgggtgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg cttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaaccaag 660

tcctgcgaca agaccacac ctgtccccct tgtcctgcc ctgaactgct gggcggacct 720

tcctgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacacctga tgatctccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tgggtgtgga tgtgtccac gaggacctg aagtgaagtt caattgttac 840

gtggacggcg tggaagtga caacccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccggga accccagggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080  
 accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctaccctc cgatatgcc 1140  
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg 1200  
 gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260  
 cagggaacg tgttctcctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320

aagtcctgt cctgagccc cggcaag 1347

<210> 288

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 288

Gln Gly Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 289

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 289

Ala Ala Ser

1

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 290

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 291

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 292

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 292

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 293

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 294

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 294

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 295

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 295

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgiaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccattcac ttteggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 296

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 296

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

|                                                                   |             |     |     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
| 115                                                               | 120         | 125 |     |
| Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala   |             |     |     |
| 130                                                               | 135         | 140 |     |
| Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln   |             |     |     |
| 145                                                               | 150         | 155 | 160 |
| Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser   |             |     |     |
| 165                                                               | 170         | 175 |     |
| Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr   |             |     |     |
| 180                                                               | 185         | 190 |     |
| Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser   |             |     |     |
| 195                                                               | 200         | 205 |     |
| Phe Asn Arg Gly Glu Cys                                           |             |     |     |
| 210                                                               |             |     |     |
| <210>                                                             | 297         |     |     |
| <211>                                                             | 642         |     |     |
| <212>                                                             | DNA         |     |     |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                             | 297         |     |     |
| gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc |             | 60  |     |
| atcacttgtc gggcagatca ggggtattag agctggtag cctggatatca gcagaaacca |             | 120 |     |
| gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca |             | 180 |     |
| aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct  |             | 240 |     |
| gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccattcac ttccggccct  |             | 300 |     |
| gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgtccct ccgtgttcat cttccacct   |             | 360 |     |
| tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgt tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac  |             | 420 |     |
| ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag |             | 480 |     |
| gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtctc caccctgacc  |             | 540 |     |
| ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc  |             | 600 |     |
| ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt                    |             | 642 |     |
| <210>                                                             | 298         |     |     |
| <211>                                                             | 214         |     |     |
| <212>                                                             | PRT         |     |     |

<213> Homo Sapien

<400> 298

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 299

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 299

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220



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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 300

<211> 347

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 300

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

210 215 220

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe  
                                  245                      250                      255  
 Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys  
                                  260                      265                      270

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

                                 340                      345  
 <210>    301  
 <211>    133  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>    301

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
   1                      5                      10                      15  
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
                                  20                      25                      30  
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
                                  35                      40                      45  
 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
  
                                  50                      55                      60  
 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
                                  65                      70                      75                      80  
 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

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

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 302

<211> 586

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 302

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

50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
 210 215 220  
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 225 230 235 240  
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245 250 255  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 260 265 270  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 275 280 285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290 295 300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 305 310 315 320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 325 330 335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 340 345 350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 355 360 365  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 370 375 380  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385 390 395 400  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405                                      410                                      415  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 420                                      425                                      430  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 435                                      440                                      445  
 Leu Ser Pro Gly Lys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln  
 450                                      455                                      460  
 Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys  
 485                                      490                                      495  
 Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu  
 500                                      505                                      510  
 Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser  
 515                                      520                                      525  
 Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val  
 530                                      535                                      540  
 Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr  
 545                                      550                                      555                                      560  
 Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr  
 565                                      570                                      575  
 Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
 580                                      585  
 <210>      303  
 <211>      14  
 <212>      PRT  
 <213>      Homo Sapien  
 <400>      303  
 Ala Pro Thr Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu Leu Leu Asp  
 1                                      5                                      10  
 <210>      304  
 <211>      11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 304

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

1 5 10

<210> 305

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 305

Ala Pro Thr Ser Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

1 5 10 15

Asp

<210> 306

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 306

Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu

1 5 10 15

Leu Leu Asp

<210> 307

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 307

Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 308



<211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 308  
 Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Asp

<210> 309  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 309

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 1 5 10 15  
 <210> 310  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 310

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 1 5 10 15  
 <210> 311  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 311

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 1 5 10

<210> 312  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien

<400> 312

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

1 5 10

<210> 313

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 313

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

1 5 10

<210> 314

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 314

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu

1 5 10 15

Leu Leu Asp

<210> 315

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 315

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 316

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 316

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

1 5 10 15

Asp

<210> 317

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 317

Ala Pro Thr Ser Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

1 5 10 15

<210> 318

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 318

Ala Pro Thr Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

1 5 10

<210> 319

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 319

Ala Pro Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

1 5 10

<210> 320

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 320

Ala Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

1 5 10

<210> 321

<211> 15

<212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 321

Ala Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 1 5 10 15

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400>

> 322

Ala Pro Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 1 5 10 15

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 323

Ala Pro Thr Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 1 5 10 15

<210> 324

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 324

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
 1 5 10 15

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
 20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
 35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
 50 55 60

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu

65                      70                      75                      80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu

85 90 95  
Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
100 105 110  
Thr

<210> 325

<211> 290

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 325

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Arg | Ile | Phe | Ala | Gly | Ile | Ile | Phe | Thr | Ala | Cys | Cys | His | Leu | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Arg | Ala | Phe | Thr | Ile | Thr | Ala | Pro | Lys | Asp | Leu | Tyr | Val | Val | Glu | Tyr |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu  
35 40 45  
Asp Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val  
50 55 60

Ile Gln Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn  
65 70 75 80  
Phe Arg Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn  
85 90 95

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

100 105 110

Cys Cys Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu  
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp

130 135 140

Pro Ala Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro  
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly  
165 170 175

Lys Arg Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val  
180 185 190

Thr Ser Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys  
195 200 205

Thr Phe Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile  
210 215 220

Ile Pro Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His Trp  
225 230 235 240

Val Leu Leu Gly Ser Ile Leu Leu Phe Leu Ile Val Val Ser Thr Val

245 250 255

Leu Leu Phe Leu Arg Lys Gln Val Arg Met Leu Asp Val Glu Lys Cys  
260 265 270

Gly Val Glu Asp Thr Ser Ser Lys Asn Arg Asn Asp Thr Gln Phe Glu  
275 280 285

Glu Thr

290

<210> 326

<211> 226

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 326

Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser  
1 5 10 15

Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu Asp Leu  
20 25 30

Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val Ile Gln  
35 40 45

Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn Phe Arg  
50 55 60

Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn Ala Ala

65                                      70                                      75                                      80  
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Cys Cys

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

100                                      105                                      110  
Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp Pro Ala

115                                      120                                      125  
Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Glu Ala

130                                      135                                      140  
Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly Lys Arg

145                                      150                                      155                                      160

Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val Thr Ser  
165                                      170                                      175

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

Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile Ile Pro  
195                                      200                                      205

Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His His His His  
210                                      215                                      220

His His

225

<210>

327

<211> 251

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 327

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys  
1                                      5                                      10                                      15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg  
20                                      25                                      30

Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly  
35                                      40                                      45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser

50

55

60

Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln

65

70

75

80

Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp

85

90

95

Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn

100

105

110

Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr

115

120

125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu

130

135

140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln

145

150

155

160

Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu

165

170

175

Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys

180

185

190

Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr

195

200

205

Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Val Ala Val Ala Gly

210

215

220

Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp

225

230

235

240

Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile

245

250

<210> 328

<211> 525

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 328



Ala Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu

100 105 110

Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile

115 120 125

Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala

195 200 205

Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly

210 215 220

Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn

225 230 235 240

Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr

245                      250                      255  
 Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly  
 260                      265                      270  
 Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser  
 275                      280                      285  
 Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg  
  
 290                      295                      300  
 Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro  
 305                      310                      315                      320  
 Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln  
 325                      330                      335  
 Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys  
 340                      345                      350  
 Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu  
 355                      360                      365  
  
 Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro  
 370                      375                      380  
 Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp  
 385                      390                      395                      400  
 Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser  
 405                      410                      415  
 Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser  
 420                      425                      430  
 Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro  
  
 435                      440                      445  
 Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu  
 450                      455                      460  
 Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg  
 465                      470                      475                      480  
 Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe  
 485                      490                      495  
 Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 500                                                             | 505 | 510 |
| Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val             |     |     |
| 515                                                             | 520 | 525 |
| <210> 329                                                       |     |     |
| <211> 347                                                       |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |
| <213> Homo Sapien                                               |     |     |
| <400> 329                                                       |     |     |
| Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala |     |     |
| 1 5 10 15                                                       |     |     |
| Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr |     |     |
| 20 25 30                                                        |     |     |
| Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met |     |     |
| 35 40 45                                                        |     |     |
| Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr |     |     |
| 50 55 60                                                        |     |     |
| Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys |     |     |
| 65 70 75 80                                                     |     |     |
| Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln |     |     |
| 85 90 95                                                        |     |     |
| Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp |     |     |
| 100 105 110                                                     |     |     |
| Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn |     |     |
| 115 120 125                                                     |     |     |
| Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser |     |     |
| 130 135 140                                                     |     |     |
| Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn His Cys |     |     |
| 145 150 155 160                                                 |     |     |
| Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser Trp Thr |     |     |
| 165 170 175                                                     |     |     |
| Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser Val Asp |     |     |

180                      185                      190  
 Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn Pro Leu  
 195                      200                      205  
 Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile His Trp  
 210                      215                      220  
 Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala  
 225                      230                      235                      240  
 Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys  
 245                      250                      255  
 Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys  
 260                      265                      270  
 Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp  
 275                      280                      285  
 Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser  
 290                      295                      300  
 Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp  
 325                      330                      335  
 Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr  
 340                      345  
 <210>    330  
 <211>    152  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo Sapien  
 <400>    330  
 Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu  
 1                      5                      10                      15  
 Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser  
 20                      25                      30  
 Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp

35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg

50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu

115 120 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys

130 135 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His

145 150

<210> 331

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 331

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Phe Ile Asn Thr Ser

130

<210> 332

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 332

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1

5

10

15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20

25

30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35

40

45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50

55

60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65

70

75

80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85

90

95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100

105

110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115

120

125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 333

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 333

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val

1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr

20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp

35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln

50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp

100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu

115 120 125

<210> 334

<211> 171

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 334

Cys Asp Leu Pro Gln Asn His Gly Leu Leu Ser Arg Asn Thr Leu Val

1 5 10 15

Leu Leu His Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Leu Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg Arg Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Met Val Lys Gly Ser Gln Leu

35 40 45

Gln Lys Ala His Val Met Ser Val Leu His Glu Met Leu Gln Gln Ile

50 55 60

Phe Ser Leu Phe His Thr Glu Arg Ser Ser Ala Ala Trp Asn Met Thr  
65 70 75 80  
Leu Leu Asp Gln Leu His Thr Glu Leu His Gln Gln Leu Gln His Leu  
85 90 95

Glu Thr Cys Leu Leu Gln Val Val Gly Glu Gly Glu Ser Ala Gly Ala  
100 105 110  
Ile Ser Ser Pro Ala Leu Thr Leu Arg Arg Tyr Phe Gln Gly Ile Arg  
115 120 125  
Val Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Asp Cys Ala Trp Glu Val Val  
130 135 140  
Arg Met Glu Ile Met Lys Ser Leu Phe Leu Ser Thr Asn Met Gln Glu  
145 150 155 160  
Arg Leu Arg Ser Lys Asp Arg Asp Leu Gly Ser

165 170  
<210> 335  
<211> 177  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 335

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

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



100 105 110  
 Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly  
 115 120 125

Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe  
 130 135 140  
 Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp  
 145 150 155 160  
 Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala  
 165 170 175

Leu

<210> 336

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 336

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15  
 His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys  
 20 25 30  
 Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp  
 35 40 45  
 His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu  
 50 55 60  
 Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr  
 65 70 75 80

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

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu  
130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu  
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser  
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser  
195

<210> 337

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 337

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr  
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu  
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly  
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly  
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu  
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys  
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys  
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr  
115 120 125

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

130 135 140  
 Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly  
 145 150 155 160

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

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

Cys Ser

305

<210> 338

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 338

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

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

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

50 55 60  
Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys Lys Lys Gln Lys Asn Gly  
65 70 75 80

Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys Val Arg Lys Ser Gln Arg  
85 90 95

Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr

100

<210> 339

<211> 77

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 339

Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys Ile Ser Ile Ser Asn

1 5 10 15  
Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu Glu Ile Ile Pro Ala  
20 25 30

Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala Thr Met Lys Lys Lys  
35 40 45

Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys Ala Ile Lys Asn Leu  
50 55 60

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

65 70 75

<210> 340

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 340

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 Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

|                                                                    |             |     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----|
| 260                                                                | 265         | 270 |
| Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe    |             |     |
| 275                                                                | 280         | 285 |
| Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn    |             |     |
| 290                                                                | 295         | 300 |
| Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr    |             |     |
| 305                                                                | 310         | 315 |
| Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys                            |             | 320 |
|                                                                    | 325         | 330 |
| <210>                                                              | 341         |     |
| <211>                                                              | 996         |     |
| <212>                                                              | DNA         |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |
| <400>                                                              | 341         |     |
| gccagcacca agggccctc tgtgttcct ctggccctt ccagcaagtc cacctctggc     | 60          |     |
| ggaacagccg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttc cagagcctgt gaccgtgtcc   | 120         |     |
| tggaactctg gcgtctgac cagcggagtg cacaccttc ctgctgtgct gcagtcttc     | 180         |     |
| ggcctgtact cctgtcttc cgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg caccagacc    | 240         |     |
| tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc  | 300         |     |
| aagtcctgcg acaagacca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaact gctgggcgga   | 360         |     |
| ccttcctgtg tctgttccc ccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc    | 420         |     |
| gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtcc cagaggacc ctgaagtga gttcaattgg    | 480         |     |
| tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac  | 540         |     |
| tccacctacc ggggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa | 600         |     |
| gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatcttc  | 660         |     |
| aaggccaagg gccagcccg ggaacccag gtgtacacac tgccccctag caggacgag     | 720         |     |
| ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctgctgaaag gcttctaccc ctccgatatc  | 780         |     |
| gccgtggaat gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac cccccctgtg  | 840         |     |
| ctggactccg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga cagtggacaa gtcccgggtg  | 900         |     |
| cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg cctgcacaa cactacacc    | 960         |     |
| cagaagtccc tgtccctgag ccccggaag tgatga                             | 996         |     |

<210> 342

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 342

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210                      215                      220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala  
 225                      230                      235                      240  
  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
                                  245                      250                      255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
                                  260                      265                      270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
                                  275                      280                      285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
                                  290                      295                      300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
  
 305                      310                      315                      320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
                                  325                      330                      335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
                                  340                      345                      350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
                                  355                      360                      365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
                                  370                      375                      380  
  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385                      390                      395                      400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
                                  405                      410                      415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
                                  420                      425                      430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
                                  435                      440                      445  
 Gly Lys  
  
 450



<210> 343

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 343

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 344

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 344

Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 345

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 345

Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 346

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 346

Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 347

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 347

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

1 5 10 15  
Gly

<210> 348

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 348

Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 349

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 349

Glu Val Gln Leu Ala 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

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Phe 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 His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210

> 350

<211> 364  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 350  
 gaagtgaac tggcggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc aactatgcca tgagtgggt ccgccagact 120  
 ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtttta gtggtgtgtac tacatactac 180  
 gctgactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ttgcacatga acagcctgag agccgatgac acggccgtat attactgtgc gaaagatgag 300  
 gcaccagctg gcgcaacctt ctttgactcc tggggccagg gaacgtggt caccgtctcc 360

tcag 364

<210> 351  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 351  
 Glu Val Gln Leu Ala 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  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ser Phe 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 His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly  
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp Pro  
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415  
 Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys

435 440 445  
 <210> 352  
 <211> 1344  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 352

gaagtgaac tggcggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag ccctcggatt cacctttagc aactatgcca tgagttgggt cgcgcagact 120

ccaggaaagg ggcctggagt ggtctcagct attagtttta gtggtggtac tacatactac 180  
 gctgactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ttgcacatga acagcctgag agccgatgac acggccgtat attactgtgc gaaagatgag 300  
 gcaccagctg gcgcaacctt ctttgactcc tggggccagg gaacgctggt caccgtctcc 360  
 tcagccagca ccaagggcc ttcctgttcc ccctggccc cttgcagcag gagcacctcc 420  
 gaatccacag ctgccctggg ctgtctggtg aaggactact ttcccagacc cgtgaccgtg 480  
 agctggaaca gcggcgctct gacatccggc gtccacacct ttctgcccgt cctgcagtc 540

tccggcctct actccctgtc ctccgtggtg accgtgccta gctcctccct cggcaccaag 600  
 acctacacct gtaacgtgga ccacaaacc tccaacacca aggtggacaa acgggtcgag 660  
 agcaagtacg gccctccctg ccctccttgt cctgcccccg agttcgaagg cggaccagc 720  
 gtgttctctg tccctcctaa gcccaaggac accctcatga tcagccggac acccgaggtg 780  
 acctgcgtgg tgggtgatgt gagccaggag gacctgagg tccagttcaa ctggtatgtg 840  
 gatggcgtgg aggtgcacaa cgccaagaca aagccccggg aagagcagtt caactccacc 900  
 tacagggtgg tcagcgtgct gaccgtgctg catcaggact ggctgaacgg caaggagtac 960

aagtgaagg tcagcaataa gggactgccc agcagcatcg agaagacat ctccaaggt 1020  
 aaaggccagc cccgggaacc tcaggtgtac accctgcctc ccagccagga ggagatgacc 1080

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| aagaaccagg tgagcctgac ctgcctgggtg aagggtattct acccttccga catcgccgtg | 1140 |
| gagtgggagt ccaacggcca gcccgagaac aattataaga ccaccctcc cgtcctcgac    | 1200 |
| agcgacggat ctttctttct gtactccagg ctgaccgtgg ataagtccag gtggcaggaa   | 1260 |
| ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggcctgc acaatcacta cacccagaag    | 1320 |
| tccctgagcc tgtccctggg aaag                                          | 1344 |

<210> 353

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 353

Gln Gly Ile Arg Arg Trp

|   |   |
|---|---|
| 1 | 5 |
|---|---|

<210> 354

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 354

Gly Ala Ser

1

<210> 355

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 355

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

|   |   |
|---|---|
| 1 | 5 |
|---|---|

<210> 356

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 356

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Arg Trp Leu Ala

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

<210> 357

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 357

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 358

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 358

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 359

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 359

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Arg Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 360  
 <211> 322  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 360

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gggattagg aggtggtag cctggatatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaactcct gatctctggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca tcattaccag tctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300  
 gggacacgac tggagatcaa ac 322

<210> 361  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 361

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125



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

180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 362

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 362

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagg aggtggtag cctggtagca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaactcct gatctctggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca tcattaccag tctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300  
 gggacacgac tggagatcaa acgtacgggtg gccgtccct ccgtgttcat ctcccacct 360  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480  
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtctc caccctgacc 540  
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtga ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 363

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 363

Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe Gly

1 5

<210> 364

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 364

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 365

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 365

Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 366

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 366

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

|                                                                    |             |     |  |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----|--|
| 85                                                                 | 90          | 95  |  |
| Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly    |             |     |  |
| 100                                                                | 105         | 110 |  |
| Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser                                |             |     |  |
| 115                                                                | 120         |     |  |
| <210>                                                              | 367         |     |  |
| <211>                                                              | 363         |     |  |
| <212>                                                              | DNA         |     |  |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |  |
| <400>                                                              | 367         |     |  |
| caggttcagg tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc |             | 60  |  |
| tcctgcaagg ctcttggtta caccttttcc acctttggta tcacctgggt gcgacaggcc  |             | 120 |  |
| cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtga cacaactat   |             | 180 |  |
| gcacagaatc tccagggcag agtcatcatg accacagaca catccacgag cacagcctac  |             | 240 |  |
| atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gaggagcagt  |             | 300 |  |
| ggccactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc  |             | 360 |  |
| tca                                                                |             | 363 |  |
| <210>                                                              | 368         |     |  |
| <211>                                                              | 451         |     |  |
| <212>                                                              | PRT         |     |  |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |  |
| <400>                                                              | 368         |     |  |
| Gln Val Gln Val Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala    |             |     |  |
| 1 5 10 15                                                          |             |     |  |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe    |             |     |  |
| 20 25 30                                                           |             |     |  |
| Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met    |             |     |  |
| 35 40 45                                                           |             |     |  |
| Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu    |             |     |  |
| 50 55 60                                                           |             |     |  |
| Gln Gly Arg Val Ile Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr    |             |     |  |
| 65 70 75 80                                                        |             |     |  |

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

|                                                                        |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 325                                                                    |     |             |     | 330 |     |     |     | 335 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu                                                                    | Lys | Thr         | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val |
| 340                                                                    |     |             |     | 345 |     |     |     | 350 |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr                                                                    | Thr | Leu         | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser |
| 355                                                                    |     |             |     | 360 |     |     |     | 365 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu                                                                    | Thr | Cys         | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu |
| 370                                                                    |     |             |     | 375 |     |     |     | 380 |     |     |     |     |     |     |     |
| Trp                                                                    | Glu | Ser         | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro |
| 385                                                                    |     |             |     | 390 |     |     |     | 395 |     |     |     | 400 |     |     |     |
|                                                                        |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Val                                                                    | Leu | Asp         | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val |
| 405                                                                    |     |             |     | 410 |     |     |     | 415 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp                                                                    | Lys | Ser         | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met |
| 420                                                                    |     |             |     | 425 |     |     |     | 430 |     |     |     |     |     |     |     |
| His                                                                    | Glu | Ala         | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser |
| 435                                                                    |     |             |     | 440 |     |     |     | 445 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro Gly Lys                                                            |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 450                                                                    |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210>                                                                  |     | 369         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211>                                                                  |     | 1359        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212>                                                                  |     | DNA         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213>                                                                  |     | Homo Sapien |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400>                                                                  |     | 369         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| caggttcagg tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                                                                        |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tcctgcaagg ctcttggtta caccctttcc acctttggtta tcacctgggt ggcacaggcc 120 |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtga cacaaactat 180  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| gcacagaatc tccagggcag agtcatcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gaggagcagt 300  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ggccactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tcagccagca ccaagggccc ctctgtgttc cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ggcggaacag ccgctctggg ctgcctcgtg aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                                                                        |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tcctggaact ctggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccctgctgt gctgcagtcc 540  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tccggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg accgtgcctt ccagctctct gggcacccag 600  |     |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 660  
 cccaagtcct gcgacaagac ccacacctgt ccccttgtc ctgcccctga actgctgggc 720  
 ggaccttccg tgttctgtt cccccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780  
 cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg accctgaagt gaagticaat 840  
 tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcctagaga ggaacagtac 900

aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960  
 aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gcctgacctg ccccatcga aaagaccatc 1020  
 tccaaggcca agggccagcc cgggaaccc caggtgtaca cactgcccc tagcaggac 1080  
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctctga aagcttcta cccctccgat 1140  
 atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac cccccccct 1200  
 gtgctggact ccgacggctc attcttctg tacagcaagc tgacagtga caagtcccg 1260  
 tggcagcagg gcaacgtgtt ctctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caaccactac 1320

accagaagt cctgtccct gagccccgc aagtatga 1359

<210> 370

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 370

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Glu Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 371

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 371

Leu Gly Ser

1

<210> 372

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 372

Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 373

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 373

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 374

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 374

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagta gagcctcctg catagtaatg aatacaacta ttggattgg 120

tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct ttttgggttc taatcgggcc 180

tccgggggcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

accagagtgg aggctgagga tgttgggaatt tattactgca tgcaatctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggaac caaggtggag atcaaa 336

<210> 375

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 375

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys



210 215

<210> 376

<211> 657

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 376

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggcttagtca gagcctcctg catagtaatg aatacaacta ttggattgg 120

tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct ttttgggttc taatcgggcc 180

tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

accagagtgg aggctgagga tgttggatt tattactgca tgcaatctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggaggga caaggtggag atcaaacgta cggtgccgc tccctccgtg 360

ttcatcttc caccttccga cgagcagctg aagtcggca ccgttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctaccccc cgaggccaag gtgcagtga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540

tcctccacc tgacctgtc caagccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa 600

gtgaccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 377

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 377

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly

1 5

<210> 378

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 378

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr

1 5

<210> 379

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 379

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

1 5 10 15

Val

<210> 380

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 380

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120

<210> 381

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 381  
caggttcaac tggtagcagtc tggaggtag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180  
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240  
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300  
tatttctatg gticggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 382

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 382

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145                      150                      155                      160  
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
                                  165                      170                      175  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
                                  180                      185                      190  
  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
                                  195                      200                      205  
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro  
                                  210                      215                      220  
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
                                  245                      250                      255  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
  
                                  260                      265                      270  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
                                  275                      280                      285  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
                                  290                      295                      300  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
                                  325                      330                      335  
  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
                                  340                      345                      350  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
                                  355                      360                      365  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
                                  370                      375                      380  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 385                      390                      395                      400

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

405

410

415

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

420

425

430

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

435

440

445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 383

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 383

caggttcaac tggatgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgcaagg ctcttggtta caccittacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgtt acaatggtta cacaaactat 180

gcacagaagc tcaggggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300

tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggtccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctctgta aggactactt ccccgagcct 480

gtgacgtgt cctggaactc tggcgtctg accagcggag tgcacacctt cctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtctgta ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaac cacaagcct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtctg cgacaagacc cacacctgtc cccctgttcc tgccctgaa 720

ctgctgggag gacattccgt gttcctgttc ccccaaaagc ccaaggacac cctgatgac 780

tcccgagacc ccgaagtac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacagga cctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgtgta ccgtgtgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg cctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140  
 ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200  
 acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260  
 aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 384

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 384

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 385

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 385

Leu Gly Ser

1

<210> 386

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 386

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Ser

1 5

<210> 387

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 387

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro

50 55 60  
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 388

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 388

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60  
atctcctgca ggtctagtc gagcctctg catagtgatg gatacaactg ttggattgg 120  
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc 180  
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240  
agcagagtgg aggctgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300  
tcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 389

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 389

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro  
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
 85 90 95  
 Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 115 120 125  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 165 170 175  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 180 185 190  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 390

<211> 657

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 390

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60  
 atctcctgca ggictagtc gagctcctg catagtgatg gatacaactg ttggattgg 120  
 tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc 180



tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360  
ttcatcttcc cactttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420  
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgcctgcag 480  
tccggcaact ccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540  
tcctccacc tgacctgtc caaggccgac tacgagaagc acaagggtga cgcctgcgaa 600  
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 391

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 391

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly

1 5

<210> 392

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 392

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr

1 5

<210> 393

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 393

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

1 5 10 15

Val

<210> 394

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 394

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120

<210> 395

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 395

caggttcaac tgggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttggtta caccittacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300

tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 396

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 396

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210                      215                      220  
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
                          245                      250                      255  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
  
                          260                      265                      270  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
                          275                      280                      285  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
                          290                      295                      300  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
                          325                      330                      335  
  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
                          340                      345                      350  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
                          355                      360                      365  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
                          370                      375                      380  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 385                      390                      395                      400  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
  
                          405                      410                      415  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
                          420                      425                      430  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
                          435                      440                      445  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          450  
 <210>      397

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 397

caggttcaac tgggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgcaagg ctcttggtta cacctttacc agctatgggt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300

tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgtcttg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagctct cggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga cctgccttc cagctctctg 600

ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagcctt ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccccgaa 720

ctgctggcg gaccttcgt gtctctgttc ccccaaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccgagccc ccgaagtgc ctgctggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca atccaccta ccgggtgggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtaca gtgcaagtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080

agcagggacg agctgacaa gaaccagggtg tcctgacct gtctcgtgaa aggtttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccctg tgetggactc cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcctggt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 398

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 398

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Cys

1 5 10

<210> 399

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 399

Leu Gly Ser

1

<210> 400

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 400

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Cys Ser

1 5

<210> 401

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 401

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

|                                                                    |             |     |     |     |     |     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|                                                                    | 85          |     | 90  |     | 95  |     |
| Leu                                                                | Gln         | Thr | Pro | Cys | Ser | Phe |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gln |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Thr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Lys |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Glu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ile |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Lys |
|                                                                    | 100         |     | 105 |     | 110 |     |
| <210>                                                              | 402         |     |     |     |     |     |
| <211>                                                              | 336         |     |     |     |     |     |
| <212>                                                              | DNA         |     |     |     |     |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |     |     |     |     |
| <400>                                                              | 402         |     |     |     |     |     |
| gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc   |             |     |     |     |     | 60  |
| atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg   |             |     |     |     |     | 120 |
| tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc    |             |     |     |     |     | 180 |
| tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc  |             |     |     |     |     | 240 |
| agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg |             |     |     |     |     | 300 |
| tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                            |             |     |     |     |     | 336 |
| <210>                                                              | 403         |     |     |     |     |     |
| <211>                                                              | 219         |     |     |     |     |     |
| <212>                                                              | PRT         |     |     |     |     |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |     |     |     |     |
| <400>                                                              | 403         |     |     |     |     |     |
| Asp                                                                | Ile         | Val | Met | Thr | Gln | Ser |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Pro |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ser |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Pro |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Val |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Thr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Pro |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
| 1                                                                  |             | 5   |     | 10  |     | 15  |
| Glu                                                                | Pro         | Ala | Ser | Ile | Ser | Cys |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Arg |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ser |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ser |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gln |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ser |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | His |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ser |
|                                                                    | 20          |     | 25  |     | 30  |     |
| Asp                                                                | Gly         | Tyr | Asn | Cys | Leu | Asp |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Trp |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Tyr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gln |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Lys |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Pro |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gln |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ser |
|                                                                    | 35          |     | 40  |     | 45  |     |
| Pro                                                                | Gln         | Leu | Leu | Ile | Tyr | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ser |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Thr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Arg |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ala |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ser |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Phe |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Pro |
|                                                                    | 50          |     | 55  |     | 60  |     |
| Asp                                                                | Arg         | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Thr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Asp |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Phe |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Thr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Lys |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ile |
|                                                                    | 65          |     | 70  |     | 75  |     |
| Ser                                                                | Arg         | Val | Glu | Ala | Glu | Asp |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Val |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Val |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Tyr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Tyr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Cys |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Met |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gln |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ala |
|                                                                    |             |     |     |     |     |     |
|                                                                    | 85          |     | 90  |     | 95  |     |
| Leu                                                                | Gln         | Thr | Pro | Cys | Ser | Phe |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gln |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Gly |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Thr |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Lys |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Leu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Glu |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Ile |
|                                                                    |             |     |     |     |     | Lys |

100 105 110  
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125  
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140  
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160  
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175  
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190  
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 404

<211> 657

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 404

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtc gagcctctg catagtgatg gatacaactg ttggattgg 120

tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc 180

tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240

agcagagtgg aggtcgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtagccgc tcctccgtg 360

ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtcggca cgccttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtga aggtggacaa cgcctgcag 480

tccggcaact ccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactcctg 540

tcctccacc tgacctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa 600

gtgaccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 405



<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 405

Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr Gly

1 5

<210> 406

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 406

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr

1 5

<210> 407

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 407

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 408

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 408

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ser Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

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

<210> 409

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 409

gaggtgcagc tggctggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt cgcceaagct 120  
ccaggaagg ggctggartg ggtctctggt attaatgga atggtggcga cacagattat 180  
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240  
ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300  
tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct ttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 410

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 410

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

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

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

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ser Asp Ser Val |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| 80                                                              |     |     |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| 160                                                             |     |     |
| Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| 240                                                             |     |     |
| Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |

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

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

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

450

<210> 411

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 411

gaggtgcagc tggctggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctggggggc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggagt caccittgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120

ccaggaagg ggctggartg ggtctctggt attaatgga atggtggcga cacagattat 180

tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300

tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct ttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360  
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420  
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cciggaactc tggcgtctcg accagcggag tgcacacctt cctgctgtg 540  
ctgcagtctc cggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600  
ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660  
aaggtggaac ccaagtctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccccctgaa 720  
ctgctgggcg gaccttcctg gtctctgttc ccccaaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780  
tcccggacct ccgaagtgac ctgcgtgggt gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840  
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccacctc cgggtgggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960  
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggt tccaacaagg cctgcctgc ccccatcgaa 1020  
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080  
agcagggacg agctgaccaa gaaccagggt tcctgacct gtctcgtgaa aggtttctac 1140  
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200  
acccccctg tgcctggactc cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260  
aagtcgccgt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtcatga 1368

<210> 412

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 412

Gln Ser Val Ser Arg Ser Tyr

1 5

<210> 413

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 413

Gly Ala Ser

1

<210> 414

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 414

His Gln Tyr Asp Met Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 415

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 415

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 Arg Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg 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 Asp Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 416

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 416

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc

60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cgtggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcgatgg gtctgggaca gacttcactc tctccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcac cagtatgata tgtcaccatt cactttcggc 300  
 cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 417

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 417

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 | Arg | Ser |
| 20  | 25  | 30  |     |
| Tyr | Leu | Ala | Trp |
| Tyr | Gln | Gln | Lys |
| Arg | 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 | Asp | Gly | Ser |
| Gly | Thr | Asp | Phe |
| Thr | Leu | Ser | Ile |
| Ser | Arg | Leu | Glu |
| 65  | 70  | 75  | 80  |

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

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Gln | Glu | Ser | Val |
| Thr | Glu | Gln | Asp |
| Ser | Lys | Asp | Ser |
| Thr | Tyr | Ser | Leu |
| 165 | 170 | 175 |     |

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

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 418

<211> 645

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 418

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc | 60  |
| ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agaagctact tagcctggtg ccagcagaaa   | 120 |
| cgtggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca  | 180 |
| gacaggttca gtggcgatgg gtctgggaca gacttcactc tctccatcag cagactggag | 240 |
| cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcac cagtatgata tgtcaccatt cactttcggc | 300 |
| cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca | 360 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| ccttcgcagc agcagctgaa gtccggcacc gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc | 420 |
| tacccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc | 480 |
| caggaatccg tgaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg | 540 |
| accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gaccaccag  | 600 |
| ggcctgtcta gccccgtgac caagtctttc aaccggggcg agtgt                 | 645 |

<210> 419

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 419

Gly Leu Thr Phe Asp Asp Tyr Gly

1 5

<210> 420

<211> 8

<212> PRT



<213> Homo Sapien

<400> 420

Ile Asn Trp Asn Gly Asp Asn Thr

1 5

<210> 421

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 421

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 422

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 422

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 423

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 423

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggact cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtgataa cacagattat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggattac 300

tatggttcgg ggagttatta taacgttcct ttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 424

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 424

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp

100 105 110

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

|                                                                        |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 355                                                                    |             |     | 360 |     |     | 365 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln                                                                    | Val         | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile |
| 370                                                                    |             |     | 375 |     |     | 380 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala                                                                    | Val         | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr |
| 385                                                                    |             |     | 390 |     |     | 395 |     |     | 400 |     |     |     |     |     |     |
| Thr                                                                    | Pro         | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys |
| 405                                                                    |             |     | 410 |     |     | 415 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu                                                                    | Thr         | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys |
| 420                                                                    |             |     | 425 |     |     | 430 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser                                                                    | Val         | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu |
| 435                                                                    |             |     | 440 |     |     | 445 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser                                                                    | Leu         | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 450                                                                    |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210>                                                                  | 425         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211>                                                                  | 1368        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212>                                                                  | DNA         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213>                                                                  | Homo Sapien |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400>                                                                  | 425         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| gaggtgcagc tggatggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60 |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tcctgtgcag cctctggact cacccttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120  |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ccaggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaatgga atggtgataa cacagattat 180    |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240  |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggattac 300  |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tatggttcgg ggagttatta taacgttctt ttgactact ggggccaggg aacctggtc 360    |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| accgtctcct cagccagcac caagggtccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420  |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctctgtga aggactactt ccccgagcct 480 |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| gtgacctgt cctggaactc tggcgtctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540  |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtctgtga ccgtgccttc cagctctctg 600 |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660  |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| aaggtggaac ccaagtctctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccctgaa 720  |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ctgctgggcg gaccttccgt gttctgttcc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780   |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tcccggacc ccgaagtgtg ctgcgtgggt gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840   |             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900  
 gaacagtaca actccaccta cgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960  
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080  
 agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggtttctac 1140  
 ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200  
 accccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260  
 aagtcctcgt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctcgt tgatgcacga ggccctgcac 1320  
 aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 426

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 426

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 427

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 427

Gly Ala Ser

1

<210> 428

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 428

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe

1 5

<210> 429

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 429

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

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 Arg 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

Phe Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 430

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 430

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cttcgccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 431

<211> 323

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 431

gaaatttgtg tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccaggt cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cacttcggcc 300  
ctgggaccaa agtggatatac aaa 323

<210> 432

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 432

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

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 Arg 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

Phe Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

|                                                                    |             |     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----|
| 165                                                                | 170         | 175 |
| Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr    |             |     |
| 180                                                                | 185         | 190 |
| Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser    |             |     |
| 195                                                                | 200         | 205 |
| Phe Asn Arg Gly Glu Cys                                            |             |     |
| 210                                                                |             |     |
| <210>                                                              | 433         |     |
| <211>                                                              | 642         |     |
| <212>                                                              | DNA         |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |
| <400>                                                              | 433         |     |
| gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc  | 60          |     |
| ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa    | 120         |     |
| cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca  | 180         |     |
| gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag  | 240         |     |
| cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt ctccggccct   | 300         |     |
| gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgtccct ccgtgttcat cttccacct    | 360         |     |
| tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caattctac   | 420         |     |
| ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag | 480         |     |
| gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtctc caccctgacc   | 540         |     |
| ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gcgaagtgac ccaccagggc   | 600         |     |
| ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt                     | 642         |     |
| <210>                                                              | 434         |     |
| <211>                                                              | 644         |     |
| <212>                                                              | DNA         |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |
| <400>                                                              | 434         |     |
| gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc  | 60          |     |
| ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa    | 120         |     |
| cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca  | 180         |     |
| gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag  | 240         |     |



cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cacttcggcc 300

ctgggaccaa agtggatata aaacgtacgg tggccgtcc ctccgtgttc atcttccac 360

cttccgacga gcagctgaag tccggcaccg cttctgtcgt gtgcctgtg aacaacttct 420

acccccgcga ggccaagggt cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc ggcaactccc 480

aggaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc tccacctga 540

ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg acccaccagg 600

gcctgtctag ccccgtagcc aagtctttca accggggcga gtgt 644

<210> 435

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 435

Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Gly

1 5

<210> 436

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 436

Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr

1 5

<210> 437

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 437

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

1 5 10 15

Ile

<210> 438

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 438

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

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

<210> 439

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 439

caggttcagt tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg ctcttggtta caccitaaat agttatggta tcactctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtc acaatggtaa cacaaactgt 180  
 gcacagaagc tccagggtag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga ggagcctgag aactgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgggt 300  
 tacgatattt tgactgattt ttccgatgct ttgatattt gggggccacgg gacaatggtc 360  
 accgtctctt ca 372

<210> 440

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 440

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr Asn Cys Ala Gln Lys Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ile Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210                      215                      220  
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
                          245                      250                      255  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
  
                          260                      265                      270  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
                          275                      280                      285  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
                          290                      295                      300  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
                          325                      330                      335  
  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
                          340                      345                      350  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
                          355                      360                      365  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
                          370                      375                      380  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 385                      390                      395                      400  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
  
                          405                      410                      415  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
                          420                      425                      430  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
                          435                      440                      445  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          450  
 <210>      441

<211> 1368  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 441

caggttcagt tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgcagg cttctgggta cacctttaat agttatggta tcatctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttc acaatggtaa cacaactgt 180

gcacagaagc tccagggtag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag aactgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgggt 300

tacgatattt tgactgattt ttccgatgct ttgatatct gggggccacgg gacaatggtc 360

accgtctctt cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgtctg accagcggag tgcacacctt cctgtctgtg 540

ctgcagctct cggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga cctgccttc cagctctctg 600

ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagcct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccccgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gtctctgttc ccccaaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccgagccc ccgaagtgc ctgctggtg gtggatgtgt cccacgagga cctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca atccaccta ccgggtgggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtaca gtgcaaggtg tccaacaagg cctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080

agcagggacg agctgacaa gaaccagggtg tcctgacct gtctcgtgaa aggtttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccctg tgetggactc cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcgccgt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 442  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien

<400> 442

Gln Asn Ile Asn Asn Phe

1 5

<210> 443

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 443

Ala Ala Ser

1

<210> 444

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 444

Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp

1 5

<210> 445

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 445

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 Asn Ile Asn Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Ile Pro Ser Thr 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 Ile Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp

|                                                                   |             |     |     |  |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|--|
|                                                                   | 85          | 90  | 95  |  |
| Val Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys                           |             |     |     |  |
|                                                                   | 100         | 105 |     |  |
| <210>                                                             | 446         |     |     |  |
| <211>                                                             | 318         |     |     |  |
| <212>                                                             | DNA         |     |     |  |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |  |
| <400>                                                             | 446         |     |     |  |
| gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc |             |     | 60  |  |
| atcacttgcc gggcaagtc gaacattaat aactttttaa attggtatca gcagaaagaa  |             |     | 120 |  |
| gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagagg gataccatca |             |     | 180 |  |
| acgttcagtg gcagtggtac tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct |             |     | 240 |  |
| gaagattttg caacttacat ctgtcaacag agctacggt tcccgtgggt cggccaaggg  |             |     | 300 |  |
| accaaggtgg aaatcaaa                                               |             |     | 318 |  |
| <210>                                                             | 447         |     |     |  |
| <211>                                                             | 213         |     |     |  |
| <212>                                                             | PRT         |     |     |  |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |  |
| <400>                                                             | 447         |     |     |  |
| 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 Asn Ile Asn Asn Phe   |             |     |     |  |
| 20 25 30                                                          |             |     |     |  |
| Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Glu Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu Ile   |             |     |     |  |
| 35 40 45                                                          |             |     |     |  |
| Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Ile Pro Ser Thr 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 Ile Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp   |             |     |     |  |
|                                                                   | 85          | 90  | 95  |  |
| Val Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro   |             |     |     |  |

100 105 110  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
 115 120 125  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 130 135 140  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 145 150 155 160

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

210  
 <210> 448  
 <211> 639  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 448

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaacattaat aactttttaa attggtatca gcagaaagaa 120  
 gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagagg gataccatca 180  
 acgttcagt gtagtgatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caacttacat ctgtcaacag agctacggta tccgtgggt cggccaaggg 300  
 accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggcc gtcctctccg tgttcattct cccaccttcc 360  
 gacgagcagc tgaagtccgg caccgtttct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420  
 cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgcctgc agtccggcaa ctcccaggaa 480

tccgtgaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgtcctccac cctgaccctg 540  
 tccaaggccg actacgagaa gcacaagtg tacgcctgcg aagtgacca ccagggcctg 600  
 tctagccccg tgaccaagtc tttaaccgg ggcgagtg 639

<210> 449



<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 449

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Phe

1 5

<210> 450

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 450

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 451

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 451

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

1 5 10 15

Tyr Gly Leu Asp Val

20

<210> 452

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 452

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

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

Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr  
100 105 110  
Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 453

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 453

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gactacttca tgagctggat ccgccaggcg 120  
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtctta gtggtagtag catatactac 180

gcagactctg tgaggggccc attcaccatc tccagggaca acgccaagta ctcactgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcac 300  
tacgatggtt cggggattta tcccctctac tactattacg gtttggacgt ctggggccag 360  
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 454

<211> 458

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 454

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35                                      40                                      45  
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50                                      55                                      60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Tyr Ser Leu Tyr  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
  
 85                                      90                                      95  
 Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr  
 100                                      105                                      110  
 Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115                                      120                                      125  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 130                                      135                                      140  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 145                                      150                                      155                                      160  
  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 165                                      170                                      175  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 180                                      185                                      190  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 195                                      200                                      205  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 210                                      215                                      220  
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 245                                      250                                      255  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 260                                      265                                      270  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 275                                      280                                      285  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

|                                                                    |             |     |     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
| 290                                                                | 295         | 300 |     |
| Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu    |             |     |     |
| 305                                                                | 310         | 315 | 320 |
| His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn    |             |     |     |
|                                                                    | 325         | 330 | 335 |
| Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly    |             |     |     |
|                                                                    | 340         | 345 | 350 |
| Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu    |             |     |     |
|                                                                    | 355         | 360 | 365 |
| Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr    |             |     |     |
|                                                                    |             |     |     |
| 370                                                                | 375         | 380 |     |
| Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn    |             |     |     |
| 385                                                                | 390         | 395 | 400 |
| Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe    |             |     |     |
|                                                                    | 405         | 410 | 415 |
| Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn    |             |     |     |
|                                                                    | 420         | 425 | 430 |
| Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr    |             |     |     |
|                                                                    | 435         | 440 | 445 |
|                                                                    |             |     |     |
| Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys                            |             |     |     |
|                                                                    | 450         | 455 |     |
| <210>                                                              | 455         |     |     |
| <211>                                                              | 1380        |     |     |
| <212>                                                              | DNA         |     |     |
| <213>                                                              | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                              | 455         |     |     |
| caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc |             | 60  |     |
| tcctgtgcag ccctctggatt caccttcagt gactacttca tgagctggat ccgccaggcg |             | 120 |     |
| ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagttcta gtggtagtag catatactac  |             | 180 |     |
| gcagactctg tgaggggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagta ctcaactgtat |             | 240 |     |
| ctgcaaatga acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcac  |             | 300 |     |

tacgatggtt cggggattta tccccctctac tactattacg gtttggacgt ctggggccag 360  
 gggaccacgg tcaccgtctc ctacgccagc accaagggcc cctctgtgtt cctctggcc 420  
 ccttccagca agtccacctc tggcggaaca gccgctctgg gctgcctcgt gaaggactac 480  
 ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac tctggcgctc tgaccagcgg agtgcacacc 540  
 ttccctgctg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcct 600  
 tccagctctc tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc 660  
 aaggtggaca agaaggtgga acccaagtcc tgcgacaaga cccacacctg tcccccttgt 720

cctgccccctg aactgctggg cggaccttcc gtgttccctgt tcccccaaa gccaaggac 780  
 accctgatga tctccccgac ccccgaaagt acctgctggg tggtagatgt gtccacgag 840  
 gacctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg gacggcgtgg aagtgcaca cgccaagacc 900  
 aagcctagag aggaacagta caactccacc taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg 960  
 caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac aagtgcaagg tgtccaaca ggccctgcct 1020  
 gcccccatcg aaaagacat ctccaaggcc aagggccagc cccgggaacc ccaggtgtac 1080  
 aactgcccc ctacgaggga cgagctgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgtctcgtg 1140

aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg gaatgggagt ccaacggcca gcctgagaac 1200  
 aactacaaga ccaccccc tgtgtggac tccgacggt cattcttct gtacagcaag 1260  
 ctgacagtgg acaagtcccg gtggcagcag ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac 1320  
 gaggccctgc acaaccacta caccagaag tcctgtccc tgagccccgg caagtgatga 1380  
 1380

<210> 456

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 456

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 457

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 457

Leu Gly Ser

1  
 <210> 458  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 458  
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Ser  
 1 5  
 <210> 459  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 459  
 Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn  
 20 25 30  
 Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Tyr Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro  
 35 40 45  
 Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu  
 85 90 95  
 Gln Thr Pro Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 <210> 460  
 <211> 333  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 460  
 attgtgatga ctcagtctcc actctcccta cccgtcaccc ctggagagcc ggcctccatc

60

tcctgcaggt ctagtcagag cctcctgcat agtaatggat acaactatTT ggattattac 120  
ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgatctatt tgggttctta tcgggcctcc 180  
ggggtccctg acaggttcag tggcagtga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240

agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc aagctctaca aactcctcgc 300  
agttttggcc aggggaccac gctggagatc aaa 333

<210> 461

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 461

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

1 5 10 15

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn

20 25 30

Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Tyr Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu

85 90 95

Gln Thr Pro Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Thr 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> 462

<211> 654

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 462

attgtgatga ctcagttctc actctcccta cccgtcacc cttggagagcc ggcctccatc 60

tcctgcaggt ctagtcagag cctcctgcat agtaattgat acaactatct ggattattac 120

ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgattctatt tgggttctta tcgggcctcc 180

ggggtcctg acaggttcag tggcagtga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240

agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc aagctctaca aactcctcgc 300

agttttggcc aggggaccac gctggagatc aaacgtacgg tggccgctcc ctccgtgttc 360

atcttccac ctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cttctgtcgt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgcga ggccaagggt cagtgggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 480

ggcaactccc aggaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 540

tccacctga cctgttcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 600

accaccagg gcctgtctag cccctgacc aagtctttca accggggcga gtgt 654

<210> 463

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 463

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr Gly Val Gly

1 5 10

<210> 464

<211> 7

<212> PRT



<213> Homo Sapien

<400> 464

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 465

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 465

Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 466

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 466

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 467  
 <211> 372  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 467  
 cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60  
 acctgcacct tccttgggtt ctactcagc actactggag tgggtgtggg ctggatccgt 120  
 cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180  
 tacagcccat ctctgaagag cagactcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240  
 gtccttacc aa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300

tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360  
 accgtctcct ca 372

<210> 468  
 <211> 454  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 468  
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr  
 20 25 30  
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe  
 85 90 95  
 Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp  
 100 105 110  
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115                      120                      125  
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
 130                      135                      140  
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
 145                      150                      155                      160  
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 165                      170                      175  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
  
 180                      185                      190  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
 195                      200                      205  
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro  
 210                      215                      220  
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 245                      250                      255  
  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 260                      265                      270  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 275                      280                      285  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 290                      295                      300  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
  
 325                      330                      335  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 340                      345                      350  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
 355                      360                      365  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

|                                                                   |             |     |     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
| 370                                                               | 375         | 380 |     |
| Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr   |             |     |     |
| 385                                                               | 390         | 395 | 400 |
| Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys   |             |     |     |
| 405                                                               | 410         | 415 |     |
| Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys   |             |     |     |
| 420                                                               | 425         | 430 |     |
| Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu   |             |     |     |
| 435                                                               | 440         | 445 |     |
| Ser Leu Ser Pro Gly Lys                                           |             |     |     |
| 450                                                               |             |     |     |
| <210>                                                             | 469         |     |     |
| <211>                                                             | 1368        |     |     |
| <212>                                                             | DNA         |     |     |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                             | 469         |     |     |
| cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg |             | 60  |     |
| acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actactggag tgggtgtggg ctggatccgt |             | 120 |     |
| cagccccag gaaagccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc   |             | 180 |     |
| tacagcccat ctctgaagag cagactcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg  |             | 240 |     |
| gtccttaca tgaccaaat ggacctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga    |             | 300 |     |
| tatggttcgg cgagttatta ccaactacgt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc |             | 360 |     |
| accgtctcct cagccagcac caagggtccc tctgtgttcc ctcgtgcccc ttccagcaag |             | 420 |     |
| tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgctctgtga aggactactt ccccgagcct |             | 480 |     |
| gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg |             | 540 |     |
| ctgcagtcct cggcctgtg ctccctgtcc tccgtctgtg ccgtgccttc cagctctctg  |             | 600 |     |
| ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag  |             | 660 |     |
| aaggtggaac ccaagtctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccccgtga  |             | 720 |     |
| ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc  |             | 780 |     |
| tcccggaacc ccgaagtgc ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg  |             | 840 |     |
| aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag |             | 900 |     |

gaacagtaca aciccaccta ccgggtgggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960  
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020  
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080  
agcagggacg agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140  
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200  
acccccctg tgcctggactc cgacgggtca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260  
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctcg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 470

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 470

Gln Ser Val Thr Asn Tyr

1 5

<210> 471

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 471

Asp Ala Ser

1

<210> 472

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 472

Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 473

<211> 107

<212>

PRT

<213> Homo Sapien

<400> 473

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 Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 474

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 474

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggctc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggctctcac tticggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 475

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 475

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

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

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

210

<210> 476

<211> 643

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 476

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctctgca gggccagtc gagtggtacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120  
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180  
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240  
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggcctctcac ttccggcgga 300  
gggaccaagg tggagatcaa accgtacggt ggccgctccc tccgtgttca tcttcccacc 360

ttccgacgag cagctgaagt ccggcaccgc tttgtcgtg tgcctgctga acaacttcta 420  
cccccgag gccaaaggtgc agtgaaggt ggacaacgcc ctgcagtcg gcaactcca 480  
ggaatccgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac tccctgtcct ccacctgac 540  
cctgtccaag gccgactacg agaagcaca ggtgtacgcc tgcgaagtga cccaccaggg 600  
cctgtctagc cccgtgacca agtctttcaa ccggggcgag tgt 643

<210> 477

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 477

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly

1 5 10

<210> 478

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 478

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 479

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 479

Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 480



<211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 480

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

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser |    |    |    |
| 20                                                              | 25 | 30 |    |
| Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu |    |    |    |
| 35                                                              | 40 | 45 |    |
| Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser |    |    |    |
| 50                                                              | 55 | 60 |    |
| Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val |    |    |    |
| 65                                                              | 70 | 75 | 80 |

|                                                                 |     |     |  |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe |     |     |  |
| 85                                                              | 90  | 95  |  |
| Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp |     |     |  |
| 100                                                             | 105 | 110 |  |
| Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser                 |     |     |  |
| 115                                                             | 120 |     |  |

<210> 481  
 <211> 372  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 481

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg | 60  |
| acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt | 120 |
| cagcccccag gaaaggccct ggagtggcct gcagtcattt attgggatga tgataagcgc | 180 |
| tacagcccat cctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg   | 240 |
| gtccttaaca tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga  | 300 |
| tatgggtcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc | 360 |
| accgtctcct ca                                                     | 372 |

<210> 482  
 <211> 454  
 <212> PRT

<213> Homo Sapien  
 <400> 482

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30  
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser  
 50 55 60  
  
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe  
 85 90 95  
 Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp  
 100 105 110  
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 115 120 125  
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
  
 130 135 140  
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
 145 150 155 160  
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 165 170 175  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 180 185 190  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
 195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro  
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
275 280 285

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
325 330 335

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
385 390 395 400

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 483  
 <211> 1368  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 483

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60  
 acctgcacct tccttgggtt ctactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120  
 cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180

tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240  
 gtctttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca cataattctg tacacacgga 300  
 tatggttcgg cgagttatta ccaactcggc atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360  
 accgtctcct cagccagcac caagggtccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420  
 tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgctctgtga aggactactt ccccagacct 480  
 gtgacctgt cctggaactc tggcgtctg accagcggag tgcacacctt ccctgtctgtg 540  
 ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtctgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660  
 aaggtggaac ccaagtctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccctgaa 720  
 ctgctgggcg gaccttcgt gtctctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780  
 tcccggacct ccgaagtgc ctgctgtgtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840  
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900  
 gaacagtaca actccacct cgggtgtgtg tccgtgtga ccgtgtgtga ccaggattgg 960  
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080  
 agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tcctgacct gtctctgtga aggcttctac 1140  
 ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200  
 accccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260  
 aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctcg tgatgcacga ggccctgcac 1320  
 aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 484  
 <211> 6  
 <212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 484

Gln Ser Val Thr Asn Tyr

1 5

<210> 485

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 485

Asp Ala Ser

1

<210> 486

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 486

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 487

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 487

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 Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 488

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 488

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtggtacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctctcac ttccggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 489

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 489

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 Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

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

180 185 190  
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 490

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 490

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtggtacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gccgtccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt

642

<210> 491

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 491

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 492

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 492

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 493

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 493

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

1 5 10 15

Gly Val Asp Val

20

<210> 494

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 494

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



|                                                                     |             |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|-------|
| 35                                                                  | 40          | 45    |
| Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val     |             |       |
| 50                                                                  | 55          | 60    |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr     |             |       |
| 65                                                                  | 70          | 75 80 |
| Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys     |             |       |
| 85                                                                  | 90          | 95    |
| Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr     |             |       |
| 100                                                                 | 105         | 110   |
| Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser         |             |       |
| 115                                                                 | 120         | 125   |
| <210>                                                               | 495         |       |
| <211>                                                               | 381         |       |
| <212>                                                               | DNA         |       |
| <213>                                                               | Homo Sapien |       |
| <400>                                                               | 495         |       |
| cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc | 60          |       |
| tcctgtgcag cctctggatt caccitcagt gactactaca tgagctggat cgcgcaggct   | 120         |       |
| ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac   | 180         |       |
| gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat  | 240         |       |
| ctgcaaatta acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttt   | 300         |       |
| tacgatattt tgactgatag tccgtacttc tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg   | 360         |       |
| accacggtca ccgtctcttc a                                             | 381         |       |
| <210>                                                               | 496         |       |
| <211>                                                               | 457         |       |
| <212>                                                               | PRT         |       |
| <213>                                                               | Homo Sapien |       |
| <400>                                                               | 496         |       |
| Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

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

325 330 335  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
340 345 350  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
355 360 365  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
370 375 380  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
385 390 395 400

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

450 455

<210> 497

<211> 1377

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 497

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc | 60  |
| tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct  | 120 |
| ccaggaagg ggctggagtg gggttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac   | 180 |
| gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat   | 240 |

ctgcaaatta acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttt 300  
tacgatattt tgactgatag tccgtacttc tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg 360  
accacggtca cgtctcctc agccagcacc aagggccctt ctgtgttccc tctggccctt 420

tccagcaagt ccacctctgg cggaacagcc gctctgggct gcctcgtgaa ggactacttc 480  
cccgagcctg tgaccgtgtc ctggaactct ggcgctctga ccagcggagt gcacaccttc 540  
cctgctgtgc tgcagtcttc cggcctgtac tccctgtcct ccgtcgtgac cgtgccttcc 600  
agctctctgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag 660  
gtggacaaga aggtggaacc caagtcctgc gacaagaccc acacctgtcc ccttgttctt 720  
gccccgaac tgtgtggcgg accttccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 780  
ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc tgcgtgggtg tggatgtgtc ccacgaggac 840

cctgaagtga agttcaatig gtacgtggac ggcggtggaag tgcacaacgc caagaccaag 900  
cctagagagg aacagtacaa ctccacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 960  
caggattggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgcctgcc 1020  
cccatcgaaa agaccatctc caaggccaag ggccagcccc gggaacccca ggtgtacaca 1080  
ctgcccccta gcaggacga gctgaccaag aaccaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa 1140  
ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa tgggagtcca acggccagcc tgagaacaac 1200  
tacaagacca cccccctgt gctggactcc gacggctcat tcttctgta cagcaagctg 1260

acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc aacgtgttct cctgctccgt gatgcacgag 1320  
gccccgaca accactacac ccagaagtcc ctgtccctga gccccggcaa gtgatga 1377

<210> 498

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 498

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 499

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 499

Leu Gly Ser

1  
 <210> 500  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 500

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Thr

1 5  
 <210> 501  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 501

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

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

<210> 502

<211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 502

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60  
atctcctgca ggtctagta gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120  
tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180  
tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240  
agcagagtgg aggtgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300  
cggacgttcg gccaggga caagtgga atcaaa 336

<210> 503

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 503

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

|            |             |             |            |             |
|------------|-------------|-------------|------------|-------------|
|            | 165         | 170         | 175        |             |
| Thr        | Tyr         | Ser         | Leu        | Ser         |
| Ser        | Thr         | Leu         | Thr        | Leu         |
| Ser        | Lys         | Ala         | Asp        | Tyr         |
| Glu        |             |             |            |             |
|            | 180         | 185         | 190        |             |
| Lys        | His         | Lys         | Val        | Tyr         |
| Ala        | Cys         | Glu         | Val        | Thr         |
| His        | Gln         | Gly         | Leu        | Ser         |
| Ser        |             |             |            |             |
|            | 195         | 200         | 205        |             |
| Pro        | Val         | Thr         | Lys        | Ser         |
| Phe        | Asn         | Arg         | Gly        | Glu         |
| Cys        |             |             |            |             |
|            | 210         | 215         |            |             |
| <210>      | 504         |             |            |             |
| <211>      | 657         |             |            |             |
| <212>      | DNA         |             |            |             |
| <213>      | Homo Sapien |             |            |             |
| <400>      | 504         |             |            |             |
| gatattgtga | tgactcagtc  | tccactctcc  | ctgcccgta  | ccccctggaga |
| gccggcctcc |             |             |            | 60          |
| atctcctgca | ggctagta    | gagcctcctg  | catagtaatg | gatacaacta  |
| tttggattgg |             |             |            | 120         |
| tacctgcaga | agccagggca  | gtctccacag  | ctcctgatct | atttgggttc  |
| taatcgggcc |             |             |            | 180         |
| tccggggctc | ctgacaggtt  | cagtggcagt  | ggatcaggca | cagattttac  |
| actgaaaatc |             |             |            | 240         |
|            |             |             |            |             |
| agcagagtgg | aggctgagga  | tgttgggggtt | tattactgca | tgcaagctct  |
| acaaactcct |             |             |            | 300         |
| cggacgttcg | gccaaaggac  | caaggtggaa  | atcaaacgta | cggtaggcgc  |
| tcctccgtg  |             |             |            | 360         |
| ttcatcttcc | caccttccga  | cgagcagctg  | aagtcggca  | ccgttctgt   |
| cgtgtgcctg |             |             |            | 420         |
| ctgaacaact | tctacccccg  | cgaggccaag  | gtgcagtga  | aggtaggaaa  |
| cgccctgcag |             |             |            | 480         |
| tccggcaact | cccaggaatc  | cgtgaccgag  | caggactcca | aggacagcac  |
| ctactccctg |             |             |            | 540         |
| tcctccacc  | tgacctgtc   | caaggccgac  | tacgagaagc | acaaggtgta  |
| cgctgcgaa  |             |             |            | 600         |
| gtgacccacc | aggccctgtc  | tagccccgtg  | accaagtctt | tcaaccgggg  |
| cgagtgt    |             |             |            | 657         |
|            |             |             |            |             |
| <210>      | 505         |             |            |             |
| <211>      | 239         |             |            |             |
| <212>      | PRT         |             |            |             |
| <213>      | Homo Sapien |             |            |             |
| <400>      | 505         |             |            |             |
| Phe        | Thr         | Val         | Thr        | Val         |
| Pro        | Lys         | Asp         | Leu        | Tyr         |
| Val        | Val         | Glu         | Tyr        | Gly         |
| Ser        |             |             |            |             |
|            | 1           | 5           | 10         | 15          |
| Asn        | Met         | Thr         | Ile        | Glu         |
| Cys        | Lys         | Phe         | Pro        | Val         |
| Glu        | Lys         | Gln         | Leu        | Asp         |
| Leu        |             |             |            |             |
|            | 20          | 25          | 30         |             |

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln  
35 40 45  
Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg  
50 55 60  
Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala  
65 70 75 80  
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys  
85 90 95  
Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val  
100 105 110  
Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro  
115 120 125  
Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys  
130 135 140  
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys  
145 150 155 160  
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr  
165 170 175  
Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr  
180 185 190  
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile  
195 200 205  
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ile Glu Gly  
210 215 220  
Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His  
225 230 235  
<210> 506  
<211> 179  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 506  
Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly



1 5 10 15  
Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys

20 25 30  
Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr

35 40 45  
Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His

50 55 60  
Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp

65 70 75 80  
His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro

85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu

100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala

115 120 125

Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Thr Leu

<210> 507

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 507

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly

1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys

20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr  
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His  
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp  
65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro  
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu  
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe

115 120

<210> 508

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 508

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys  
1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile  
20 25 30

Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val  
35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp

50 55 60

Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu  
65 70 75 80

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu  
85 90 95

Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser  
100 105 110

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

115 120 125

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro

130 135 140

Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu

145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro

165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser

180 185 190

Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu

195

<210> 509

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 509

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met

<210> 510

<211> 128

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 510

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe His Asn Gly

1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln Gln Leu Lys

20 25 30

Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu Thr Lys Thr

35 40 45  
Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met Leu Cys Leu  
50 55 60  
Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn Asn Pro Asp  
65 70 75 80

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

<210> 511

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 511

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe His Asn Gly

1 5 10 15  
Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln Gln Leu Lys  
20 25 30  
Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu Thr Lys Thr  
35 40 45  
Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met Leu Cys Leu  
50 55 60  
Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn Asn Pro Asp  
65 70 75 80

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

<210> 512

<211> 147

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 512

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Gln Leu Lys Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu

50 55 60

Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met

65 70 75 80

Leu Cys Leu Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn

85 90 95

Asn Pro Asp Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile

100 105 110

Phe Asp Pro Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu

115 120 125

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Ile Val Val Gln

130 135 140

Val Thr Glu

145

<210> 513

<211> 199

<212> PRT

<213> Cynomolgus

<400> 513

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu His Met Lys

1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile  
20 25 30  
Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val  
35 40 45  
Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp  
50 55 60  
Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Lys Val Ser Ile Lys Ser Leu  
65 70 75 80  
Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu  
85 90 95  
Tyr Asn Leu Asp Arg Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser  
100 105 110  
Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu  
115 120 125  
His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro  
130 135 140  
Ile Gly Cys Ala Thr Phe Val Val Val Cys Ile Phe Gly Cys Ile Leu  
145 150 155 160  
Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Thr Val His Asp Pro  
165 170 175  
Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser  
180 185 190  
Arg Leu Thr Gly Thr Thr Pro  
195  
<210> 514  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Cynomologus  
<  
400> 514  
Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly  
1 5 10 15  
Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys

20 25 30  
 Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr  
 35 40 45  
 Lys Gly Ser Gly Asn Lys Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His  
 50 55 60  
 Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp  
  
 65 70 75 80  
 Arg Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro  
 85 90 95  
 Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu  
 100 105 110  
 Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys  
 115 120  
 <210> 515  
 <211> 240  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapien  
 <400> 515  
 Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15  
 Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val  
 20 25 30  
 Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His  
 35 40 45  
 Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn  
 50 55 60  
 Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu  
 65 70 75 80  
  
 Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu  
 85 90 95  
 Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val  
 100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro  
115 120 125  
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn  
130 135 140  
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser  
145 150 155 160  
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg  
165 170 175  
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser  
180 185 190  
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu  
195 200 205  
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile  
210 215 220  
  
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser  
225 230 235 240  
<210> 516  
<211> 302  
<212> PRT  
<213> Homo Sapien  
<400> 516  
Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu  
1 5 10 15  
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp  
20 25 30  
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn  
35 40 45  
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr  
50 55 60  
Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr  
65 70 75 80  
Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe



|                                                                 |             |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
|                                                                 | 85          | 90  | 95  |
| Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His |             |     |     |
|                                                                 | 100         | 105 | 110 |
| Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val |             |     |     |
|                                                                 | 115         | 120 | 125 |
| Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser |             |     |     |
|                                                                 | 130         | 135 | 140 |
| Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser |             |     |     |
| 145                                                             | 150         | 155 | 160 |
| Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp |             |     |     |
|                                                                 | 165         | 170 | 175 |
| Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn |             |     |     |
|                                                                 | 180         | 185 | 190 |
| Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr |             |     |     |
|                                                                 | 195         | 200 | 205 |
| Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln |             |     |     |
|                                                                 | 210         | 215 | 220 |
| Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp |             |     |     |
| 225                                                             | 230         | 235 | 240 |
| Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr |             |     |     |
|                                                                 | 245         | 250 | 255 |
| Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala |             |     |     |
|                                                                 | 260         | 265 | 270 |
| Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly |             |     |     |
|                                                                 | 275         | 280 | 285 |
| Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val         |             |     |     |
|                                                                 | 290         | 295 | 300 |
| <210>                                                           | 517         |     |     |
| <211>                                                           | 113         |     |     |
| <212>                                                           | PRT         |     |     |
| <213>                                                           | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                           | 517         |     |     |

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
1 5 10 15

Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
50 55 60

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
65 70 75 80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu

85 90 95

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
100 105 110

Thr

<210> 518

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 518

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
1 5 10 15

Thr Gln Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
50 55 60

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
65 70 75 80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu

|                                                                   |             |     |     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|
|                                                                   | 85          | 90  | 95  |
| Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu   |             |     |     |
|                                                                   | 100         | 105 | 110 |
| Thr                                                               |             |     |     |
| <210>                                                             | 519         |     |     |
| <211>                                                             | 336         |     |     |
| <212>                                                             | DNA         |     |     |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                             | 519         |     |     |
| gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc |             |     | 60  |
| atctcctgca ggictagtc gagcctcctg catagtgatg gatacaacta ttggattgg   |             |     | 120 |
| tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc   |             |     | 180 |
| tccgggttc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagatittac actgaaaatc  |             |     | 240 |
| agcagagtgg aggtcaggga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg  |             |     | 300 |
| ctcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           |             |     | 336 |
| <210>                                                             | 520         |     |     |
| <211>                                                             | 657         |     |     |
| <212>                                                             | DNA         |     |     |
| <213>                                                             | Homo Sapien |     |     |
| <400>                                                             | 520         |     |     |
| gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc |             |     | 60  |
| atctcctgca ggictagtc gagcctcctg catagtgatg gatacaacta ttggattgg   |             |     | 120 |
| tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc   |             |     | 180 |
| tccgggttc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagatittac actgaaaatc  |             |     | 240 |
| agcagagtgg aggtcaggga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg  |             |     | 300 |
| ctcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtagccgc tccctccgtg |             |     | 360 |
| ttcatcttcc cactttccga cgagcagctg aagtcggca ccgttctgt cgtgtgcctg   |             |     | 420 |
| ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtga aggtggaca cgcctgcag    |             |     | 480 |
| tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactcctg  |             |     | 540 |
| tcctccacc tgacctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa   |             |     | 600 |
| gtgaccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccggg cgagtgt      |             |     | 657 |

<210> 521  
<211> 372  
<212> DNA

<213> Homo Sapien  
<400> 521

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc | 60  |
| tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct  | 120 |
| ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat  | 180 |
| tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat  | 240 |
| ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc  | 300 |
| tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct ttgactact ggggccaggg aatcctggtc   | 360 |
| accgtctcct ca                                                      | 372 |

<210> 522  
<211> 1368  
<212> DNA

<213> Homo Sapien  
<400> 522

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc | 60  |
| tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct  | 120 |
| ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat  | 180 |
| tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat  | 240 |
| ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc  | 300 |
| tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct ttgactact ggggccaggg aatcctggtc   | 360 |
| accgtctcct cagccagcac caagggccccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag | 420 |
| tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctctgta aggactactt ccccgagcct  | 480 |
| gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt cctgtctgtg  | 540 |
| ctgcagtctc cgggctgta ctccctgtcc tccgtctgta cctgtccttc cagctctctg   | 600 |
| ggcacccaga cctacatctg caactgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag   | 660 |
| aaggtggaac ccaagtctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa   | 720 |
| ctgctgggcg gaccttcctg gttcctgttc ccccaaaagc ccaaggacac cctgatgatc  | 780 |
| tcccggaccc ccgaagtgac ctgctgtgtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg  | 840 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag  | 900  |
| gaacagtaca actccaccta cgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg   | 960  |
| ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa | 1020 |
| aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cggaacccc aggtgtacac actgccccct   | 1080 |
| agcagggacg agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggtttctac | 1140 |
| ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc  | 1200 |
|                                                                    |      |
| acccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac    | 1260 |
| aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctcg tgatgcacga ggccctgcac   | 1320 |
| aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga               | 1368 |
| <210> 523                                                          |      |
| <211> 990                                                          |      |
| <212> DNA                                                          |      |
| <213> Homo Sapien                                                  |      |
| <400> 523                                                          |      |
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg   | 60   |
| ggcacagcgg ccttgggctg cctggtaag gactacttc ccgaaccggt gacggtgtcg    | 120  |
| tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttc cggtgtctc acagtctca    | 180  |
|                                                                    |      |
| ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc    | 240  |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc  | 300  |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga   | 360  |
| ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct      | 420  |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 480  |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac | 540  |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag    | 600  |
|                                                                    |      |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc   | 660  |
| aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag     | 720  |
| atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  | 780  |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg   | 840  |
| ctggactcgg acggctcctt ctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg    | 900  |
| cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg   | 960  |
| cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa                                   | 990  |

<210> 524

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 524

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

Arg 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 Tyr  
245 250 255  
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
260 265 270  
  
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
275 280 285  
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
290 295 300  
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
305 310 315 320  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
325 330

<210> 525

<211> 990

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 525

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg   | 60  |
| ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg   | 120 |
| tggaaactcag gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctctca | 180 |
| ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc     | 240 |
| tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc   | 300 |
| aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga    | 360 |
| ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct      | 420 |
|                                                                     |     |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg   | 480 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac   | 540 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggtt gaatggcaag     | 600 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc    | 660 |
| aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag      | 720 |

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
cagcagggga acatcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 526

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 526

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 Asp Glu  
 225 230 235 240

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

305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 527

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 527

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgtccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480  
 gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttcgt 540  
 gtggtcagcg tcctcacgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600  
 aaggtctcca acaaaggcct ccagacccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720  
 caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 780  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840  
 ggctccttct tcctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacagca gaagagcctc 960  
 tcctgtctc cgggtaaa 978

<210> 528

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 528

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 529

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 529

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaaactcag gcgtcttgac cagcggcggtg cacaccttcc cggtgttcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgacctcca gcaacttcgg caccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgtcc accgtgtcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggacctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc 480

atggagggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac 900

gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagacctc 960

tcctgtctc cgggtaaa 978

<210> 530

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 530

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 Thr 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 |
| Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys |     |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 | 300 |
| Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 531

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 531

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag      60
agcacagcgg ccttgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg      120
tggaaactcag gcgtcttgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca      180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      300
aaatgttgtg tcgagtgtcc accgtgtcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      360

cttttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggaccttga ggtcacgtgc      420
gtgggtgtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactgta cgtggacggc      480
gtggaggtgc ataagtcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      540
gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc      600
aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg      660
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac      720
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg      780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac      840
ggctcttctt tctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac      900
gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc      960
tcctgtctc cgggtaaa      978
```

<210> 532

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 532

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

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 275 280 285  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 533

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 533

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 120

tggaaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgcgc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactgta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcacctg cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatctc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac 840

ggctcttctt tcctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960

tcctgtctc cgggtaaa 978

<210> 534

<211> 326



<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 534

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

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

<210> 535

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 535

ggtcagccca aggtgcccc ctggtcact ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa 60

gccaacaagg ccacactggt gtgtctcgta agtgacttca acccgggagc cgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag gtgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180

caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctgcag aatgctct 318

<210> 536

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 536

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

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

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
 85 90 95  
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser

100 105

<210> 537

<211> 990

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 537

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60  
 ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttc ccgaaccgt gacgggtgcg 120  
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttc cggtgtcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240  
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300  
 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360  
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420  
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
 agcacgtacc ggtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660  
 aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag 720  
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg 840  
 ctggactcgg acggctcctt ctctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 538

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 538

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 539

<211> 157

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 539

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser

20 25 30

Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr

35 40 45

Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu  
50 55 60  
Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys  
65 70 75 80  
Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu  
85 90 95  
Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro  
100 105 110  
Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser  
115 120 125  
Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Ile Glu Gly Arg Asp  
130 135 140  
Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His  
145 150 155

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 33

【변경전】

인간에서 상기 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 표지 또는 사용설명서와 조합한 억제학적 조성물로서, 제 1항 또는 제2항에 따른 면역사이토카인 및 억제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하며, 상기 조성물은 신생물 질환 및 악성 종양으로부터 선택되는 hPD-L1 매개성 병태 또는 질환을 치료하거나 예방하기 위한 것인, 억제학적 조성물.

【변경후】

인간에서 신생물 질환 및 악성 종양으로부터 선택되는 hPD-L1 매개성 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 표지 또는 사용설명서와 조합한 억제학적 조성물로서, 제 1항 또는 제2항에 따른 면역사이토카인 및 억제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하며, 상기 조성물은 신생물 질환 및 악성 종양으로부터 선택되는 hPD-L1 매개성 병태 또는 질환을 치료하거나 예방하기 위한 것인, 억제학적 조성물.