



공개특허 10-2019-0133198



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0133198
(43) 공개일자 2019년12월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61K 38/19 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7030975
- (22) 출원일자(국제) 2018년03월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년10월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/024316
- (87) 국제공개번호 WO 2018/183182
국제공개일자 2018년10월04일
- (30) 우선권주장
62/477,257 2017년03월27일 미국(US)

- (71) 출원인
셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴
86
- (72) 발명자
존슨, 제프리, 씨.
미국 캘리포니아주 92010 칼스배드 폭스테일 루프
5402
더스, 로렌스
미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 샤나스 레인
602
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 면역원성의 감소를 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

단백질 치료제, 예를 들어, 항체(예를 들어, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체)와 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 조합을 포함하는 방법 및 용도가 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/20 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2887 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

하드지바시리오우, 하라람보스

미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 칼레 데 라
시에나 12791

선, 정훈

미국 캘리포니아주 92116 샌디에이고 35 스트리트
4992

하리하란, 칸다사미

미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 리틀 맥고니
글 랜치 로드 6575

명세서

청구범위

청구항 1

단백질 치료제와 조합하여 리툭시맙을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역원성을 감소시키는 방법으로서, 면역원성이 단백질 치료제를 단독으로 투여하는 경우의 대상체에서의 면역원성에 비해 감소되는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단백질 치료제는 항체 치료제인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 단백질 치료제는 사이토카인인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 단백질 치료제는 인터류킨인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 단백질 치료제는 효소가 아닌, 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 항체 치료제는 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 50을 포함하는 가변 중쇄(VH) 상보성 결정 영역(CDR) 1, SEQ ID NO: 72를 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO: 52를 포함하는 VH CDR3 서열, SEQ ID NO: 53을 포함하는 가변 경쇄(VL) CDR1, SEQ ID NO: 71을 포함하는 VL CDR2, 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법.

청구항 11

제6항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 50을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO: 51을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO: 52를 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO: 53을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO: 54를 포함하는 VL CDR2, 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1 아이소형, IgG2 아이소형, IgG3 아이소형, 및 IgG4 아이소형으로 이루어진 군으로부터 선택된 IgG 아이소형인, 방법.

청구항 13

제6항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG4P 및 IgG4PE로부터 선택된 IgG 아이소형인, 방법.

청구항 14

제6항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 성분인, 방법.

청구항 15

제6항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 키메라, 인간화, 또는 완전 인간인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 화학요법제는 방사선요법제인, 방법.

청구항 19

제7항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 또는 500 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 21

제7항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 전에 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아좀 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 보르테조맙을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 메토트렉세이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는, 방법.

청구항 25

암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 리툭시맙을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 전에 투여되는, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 방사선 또는 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 또 다른 항암제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 혈액암인, 방법.

청구항 30

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 고형암인, 방법.

청구항 31

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), 유방암, 방광암, 비소세포 폐암/암종, 간세포 암종(HCC), 육종, 또는 두경부암인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 암은 비-호지킨 림프종인, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 CD20 양성인, 방법.

청구항 34

제31항 또는 제32항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 재발성 또는 난치성인, 방법.

청구항 35

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 리툭시맙으로 이전에 치료받은 적이 있는, 방법.

청구항 36

제25항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 37

제25항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 또는 500 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 38

제25항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아졸 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 보르테조맙을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는, 방법.

청구항 40

제25항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 메토트렉세이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는,

방법.

청구항 41

제25항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 50을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO: 72를 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO: 52를 포함하는 VH CDR3 서열, SEQ ID NO: 53을 포함하는 가변 경쇄(VL) CDR1, SEQ ID NO: 71을 포함하는 VL CDR2, 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 42

제25항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 방법.

청구항 43

제25항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL를 포함하는, 방법.

청구항 44

제25항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법.

청구항 45

제25항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 50을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO: 51을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO: 52를 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO: 53을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO: 54를 포함하는 VL CDR2, 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 46

제25항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1 아이소형, IgG2 아이소형, IgG3 아이소형, 및 IgG4 아이소형으로 이루어진 군으로부터 선택된 IgG 아이소형인, 방법.

청구항 47

제25항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG4P 및 IgG4PE로부터 선택된 IgG 아이소형인, 방법.

청구항 48

제25항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 성분인, 방법.

청구항 49

제25항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 키메라, 인간화, 또는 완전 인간인, 방법.

청구항 50

제25항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 단백질 치료제, 예를 들어, 항체(예를 들어, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체)와 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙(rituximab)의 조합을 포함하는 방법 및 용도가 본원에 제공된다.

배경 기술

[0002] 단백질 치료제는 다수의 질환들을 치료하는 데 사용되고 있지만, 이들은 대상체에게 투여될 때 항-약물 항체의 생성을 포함하는 면역 반응을 촉발할 수 있다. 이는 치료의 효능 감소 및/또는 독성을 초래할 수 있다. 이에 따라, 이러한 면역 반응을 감소시키는 방법에 대한 필요성이 존재한다.

[0003] 인테그린-결합 단백질(integrin-associated protein: IAP), 난소암 항원 OA3, Rh-관련 항원 및 MER6으로도 알려진 CD47은 면역글로불린 수퍼페밀리에 속하는 다중-스파닝 막관통 수용체이다. 대식 세포에서 발현되는 SIRP α(신호-조절-단백질 α(signal-regulatory-protein α))는 CD47과 상호작용하고, 이러한 상호작용은 숙주 세포식세포작용과 같은 선천성 면역 세포의 이펙터 기능을 부정적으로 제어한다. CD47 발현 및/또는 활성은 다수의 질환 및 질병에 영향을 미치고 있다. 이에 따라, CD47을 표적화하는 치료법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0004] 단백질 치료제와 조합하여 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역원성을 감소시키기 위한 방법 및 조성물로서, 면역원성은 단백질 치료제가 단독으로 투여된 경우의 대상체에서의 면역원성에 비해 감소되는, 방법 및 조성물이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 단백질 치료제는 항체 치료제이다. 특정 양태에서, 단백질 치료제는 융합 단백질, 예를 들어, Fc-함유 융합 단백질, 예를 들어, 가용성 수용체 융합 단백질이다. 특정 양태에서, 단백질 치료제는 사이토카인이다. 특정 양태에서, 단백질 치료제는 인터류킨이다. 특정 양태에서, 단백질 치료제는 효소가 아니다. 특정 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0005] 본원에 제공된 방법 및 조성물의 특정 양태에서, 단백질 치료제는 항체이고, 여기서 항체 치료제는 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0006] 특정의 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 50을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO: 72를 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO: 52를 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO: 53을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO: 71을 포함하는 VL CDR2, 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0007] 특정의 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 50을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO: 51을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO: 52를 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO: 53을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO: 54를 포함하는 VL CDR2, 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0008] 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0009] 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1 아이소형, IgG2 아이소형, IgG3 아이소형, 및 IgG4 아이소형으로 이루어진 군으로부터 선택된 IgG 아이소형이다. 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG4P 및 IgG4PE로부터 선택된 IgG 아이소형이다.

[0010] 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 성분이다.

[0011] 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 키메라, 인간화, 또는 완전 인간 항체이다.

[0012] 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법은 제2 치료제, 예를 들어, 소분자 치료제, 예컨대, 화학요법 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정의 양태에서, 상기 화학요법제는 방사선요법제이다.

[0013] 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 또는 500 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되고, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 또는

500 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제 전에 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6주 전에 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 전에 투여된다. 특정 양태에서, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 전에 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6주 전에 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 전에 투여된다.

[0014] 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법은 프로테아좀 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법은 보르테조닙(bortezomib)을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법은 메토트렉세이트(methotrexate)를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다.

[0015] 암을 치료하기 위한 방법으로서, 치료적 유효량의 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 특정 양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법은 방사선 또는 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 양태에서, 암은 혈액암이다. 특정 양태에서, 암은 고형암이다. 특정 양태에서, 암은 다발성 골수종(multiple myeloma), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer)), 방광암, 비소세포 폐암/암종, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma: HCC), 육종, 또는 두경부암이다. 특정 양태에서, 암은 다발성 골수종이다. 특정 양태에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 특정의 양태에서, 비-호지킨 림프종은 CD20 양성이다. 특정의 양태에서, 비-호지킨 림프종은 재발성 또는 난치성이다. 특정의 양태에서, 대상체는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙을 포함하는 치료 요법을 이전에 받은 적이 있다.

[0016] 암을 치료하기 위한 방법으로서, 치료적 유효량의 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법은 방사선 또는 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법은 또 다른 항암제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 양태에서, 암은 혈액암이다. 특정 양태에서, 암은 고형암이다. 특정 양태에서, 암은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 방광암, 비소세포 폐암/암종, 간세포 암종(HCC), 육종, 또는 두경부암이다. 특정 양태에서, 암은 다발성 골수종이다. 특정 양태에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 특정의 양태에서, 비-호지킨 림프종은 CD20 양성이다. 특정의 양태에서, 비-호지킨 림프종은 재발성 또는 난치성이다. 특정의 양태에서, 대상체는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙을 포함하는 치료 요법을 이전에 받은 적이 있다.

[0017] 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 또는 500 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 전에 투여된다.

[0018] 특정 양태에서, 방법은 프로테아좀 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 방법은 보르테조닙을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 방법은 메토트렉세이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다.

[0019] 본원에 제공된 암을 치료하는 방법의 특정 양태에서, 단백질 치료제는 항체이고, 여기서 항체 치료제는 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0020] 특정의 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 50을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO: 72를 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO: 52를 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO: 53을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO: 71을 포함하는 VL CDR2, 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0021] 특정의 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 50을 포함하는 VH CDR1, SEQ ID NO: 51을 포함하는 VH CDR2, SEQ ID NO: 52를 포함하는 VH CDR3, SEQ ID NO: 53을 포함하는 VL CDR1, SEQ ID NO: 54를 포함하는 VL CDR2, 및 SEQ ID NO: 55를 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

- [0022] 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0023] 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG1 아이소형, IgG2 아이소형, IgG3 아이소형, 및 IgG4 아이소형으로 이루어진 군으로부터 선택된 IgG 아이소형이다. 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG4P 및 IgG4PE로부터 선택된 IgG 아이소형이다. 특정 양태에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 키메라, 인간화, 또는 완전 인간이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 4.1 방법
- [0025] 4.1.1 면역원성을 감소시키는 방법
- [0026] 단백질 치료제와 조합하여 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역원성을 감소시키기 위한 방법으로서, 면역원성을 단백질 치료제를 단독으로 투여한 경우의 대상체에서의 면역원성에 비해 감소되는 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 항체 치료제이다. 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 사이토카인이다. 특정 구현예에서, 사이토카인은 골형성 단백질(bone morphogenetic protein: BMP), 에리스로포이에틴(erythropoietin: EPO), 과립구 집락-자극 인자(granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF), 과립구 대식세포 집락-자극 인자(granulocyte macrophage colony-stimulating factor: GM-CSF), 인터페론 알파(interferon alpha: IFN- α), 인터페론 베타(interferon beta: IFN- β), 인터류킨 2(interleukin: IL-2), 인터류킨 11(interleukin: IL-11), 또는 인터페론 감마(interferon: IFN- γ)이다. 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 인터류킨이다. 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 효소가 아니다.
- [0027] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 항체 치료제이고, 여기서 항체 치료제는 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0028] 특정 구현예에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 성분이다.
- [0029] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 화학요법제를 투여하는 것을 포함한다. 특정의 구현예에서, 상기 화학요법제는 방사선요법제이다.
- [0030] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제 전에 및/또는 이와 동시에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제 전에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제와 동시에 투여된다.
- [0031] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 전에 및/또는 이와 동시에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 전에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 동시에 투여된다.
- [0032] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 프로테아좀 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 보르테조닙을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 메토트렉세이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다.
- [0033] 면역원성은 당업자에게 알려진 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 면역원성은 혈청에 존재하는 항-약물 항체의 수 및/또는 농도를 확인함으로써 측정된다. 특정 구현예에서, 면역원성은 혈청에 존재하는 항-약물 항체의 역가를 확인함으로써 측정된다. 특정 구현예에서, 면역원성은 혈청의 부피당 중화된 단백질 치료제의 양을 확인함으로써 측정된다. 특정 구현예에서, 면역원성의 존재는 아나필락시스(anaphylaxis), 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome), 주입 반응(infusion reaction), 지연성 과민증(delayed hypersensitivity), 및/또는 내인성 단백질에 대한 교차-반응의 발생에 의해 지시된다. 특정 구현예에서, 면역원성은 스크리닝 검정(screening assay)에 의해 측정된다. 특정의 구현예에서, 스크리닝 검정은 직접 결합성 효

소-결합 면역흡착 검정(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA), 브릿징 ELISA, 방사선면역침강 검정(radioimmunoprecipitation assay: RIPA), 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance: SPR) 검정, 베데스다 검정(Bethesda Assay), 또는 브릿징 전기화학발광 검정(bridging electrochemiluminescence assay)이다. 특정 구현예에서, 면역원성은 중화 검정(neutralization assay)에 의해 측정된다. 특정의 구현예에서, 중화 검정은 세포-기반 생물학적 검정 또는 비 세포-기반 경쟁적 리간드-결합 검정이다. 특정 구현예에서, 항-약물 항체는 단백질 치료제에 결합한다. 특정 구현예에서, 항-약물 항체는 단백질 치료제를 중화시킨다. 특정 구현예에서, 항-약물 항체는 단백질 치료제에 결합하고 이를 중화시킨다.

[0034] 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 1주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 2주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 3주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 4주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 5주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 6주 후에 측정된다.

[0035] 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 1주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 2주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 3주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 4주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 5주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 6주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 격주로 측정된다.

[0036] 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 1주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 2주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 3주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 4주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 5주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 6주 후에 측정된다.

[0037] 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 1주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 2주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 3주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 4주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 5주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 6주 후에 측정된다.

[0038] 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 1주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 2주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 3주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 4주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 5주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 6주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 격주로 측정된다.

[0039] 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 1주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 2주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 3주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 4주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 5주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 단백질 치료제의 첫 번째 투여 후 6주 후에 측정된다.

[0040] 특정 양태에서, 면역원성은 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 매주 측정된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 특정 양태에서, 면역원성은 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 1주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 2주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 3주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 4주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 5주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다.

서, 면역원성은 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 5주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 6주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, 면역원성은 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 격주로 측정된다.

[0041] 특정 양태에서, B 세포 수는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 1주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 2주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 3주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 4주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 5주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 6주 후에 측정된다.

[0042] 특정 양태에서, B 세포 수는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 1주 후에 측정된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 2주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 3주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 4주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 5주 후에 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 6주 후에 측정된다.

[0043] 특정 양태에서, B 세포 수는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 매주 측정된다. 특정 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 1주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 2주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 3주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 4주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 5주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 6주 후에 그리고 이후에는 매주 측정된다. 특정 양태에서, B 세포 수는 리툭시맙의 첫 번째 투여 후 격주로 측정된다.

4.1.2 암을 치료하는 방법

[0045] 암을 치료하기 위한 방법으로서, 치료적 유효량의 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 또한, 암을 치료하기 위한 방법으로서, 치료적 유효량의 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0046] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 암을 치료하기 위한 방법은 방사선 또는 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또 다른 항암제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 혈액암이다. 특정 구현예에서, 암은 고형암이다. 특정 구현예에서, 암은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 방광암, 비소세포 폐암/암종, 간세포 암종(HCC), 육종, 또는 두경부암이다. 특정의 구현예에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 특정의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 CD20 양성이다. 특정의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 재발성 또는 난치성이다. 특정의 구현예에서, 대상체는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙으로 이전에 치료받은 적이 있다.

[0047] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 전에 및/또는 이와 동시에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 전에 투여된다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 동시에 투여된다.

[0048] 특정 구현예에서, 방법은 프로테아좀 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 방법은 보르테조닙을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 방법은 메토트렉세이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 방법은 메토트렉세이트를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0049] 특정 구현예에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 성분이다.

[0050] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체를 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여 사용하여 병태 또는 질병, 예컨대, 암에 대해 보호하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0051] 특정한 구현예에서, 암을 관리하거나 치료하거나 예방하거나 이에 대해 보호하기 위한 방법으로서, CD47(예를 들어, 인간 CD47)에 특이적으로 결합하는 본원에 기재된 치료적 유효량의 항체 또는 항원-결합 단편을 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 암과 관련된 하나 이상의 증상의 진행 또는 중증도를 완화시키거나 억제하거나 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0052] 본원에서 사용되는 "～을 투여하다" 또는 "투여"는 대상체 또는 환자(예를 들어, 인간)에게 물질(예를 들어, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙, 또는 본원에 제공된 항-CD47 항체, 또는 이의 항원-결합 단편)을, 예컨대, 점막, 국소, 피내, 비경구, 정맥내, 피하, 근내 전달 및/또는 본원에 기재되거나 당분야에 알려져 있는 임의의 다른 물리적 전달 방법에 의해 주사하거나 달리 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다. 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 투여는 정맥내에서 수행된다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체의 투여는 정맥내에서 수행된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙 및 본원에 제공된 항-CD47 항체의 투여는 정맥내에서 수행된다.
- [0053] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 특정 관독을 달성하기에 충분한, 예를 들어, 주어진 병태, 질병 또는 질환(예를 들어, 암, 전이, 또는 혈관신생) 및/또는 이와 관련된 증상의 중증도 및/또는 기간을 감소시키고/감소시키거나 개선하는 조성물(예를 들어, 본원에 제공된 항체 또는 약제학적 조성물 또는 본원에 제공된 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙, 또는 약제학적 조성물)의 양을 지칭한다. 이러한 용어는 또한 주어진 질환의 진전 또는 진행의 감소, 지연, 또는 개선; 주어진 질환의 재발, 별명 또는 개시의 감소, 지연, 또는 개선; 및/또는 또 다른 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 항-CD47 항체 이외의 치료제)의 예방 또는 치료 효과(들)를 향상시키거나 증진시키기 위해 필요한 양을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 "유효량"은 본원에 기재된 바와 같은 단백질 치료제의 면역원성의 감소와 관련된 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 양을 지칭한다.
- [0054] 예를 들어, 단백질 치료제, 예컨대, 항-CD47 항체와 조합하여 투여될 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 용량은 약 0.1 mg/kg(체중) 내지 약 100 mg/kg(체중)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단백질 치료제, 예컨대, 항-CD47 항체와 조합하여 투여될 리툭시맙의 용량은 약 25 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 리툭시맙은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 또는 그 초과의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 4, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 또는 100 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 리툭시맙은 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 750, 1000, 1250, 1500 mg/m² 또는 그 초과의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 또는 500 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0055] 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙의 투여 주기는, 예를 들어, 일일 2회 내지 월 1회의 범위일 수 있다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여된다.
- [0056] 예를 들어, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여 투여될 항-CD47 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용량은 약 0.1 mg/kg(체중) 내지 약 100 mg/kg(체중)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD47 항체는 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 또는 그 초과의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 4, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 또는 100 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0057]

항-CD47 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 주기는, 예를 들어, 일일 2회 내지 주 1회의 범위일 수 있다. 특정 구현예에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 8 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 20 mg/kg의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다.

[0058]

일부 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 750, 1000, 1250, 1500 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 4, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 또는 100 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다.

[0059]

특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 8 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 8 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 20 mg/kg의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다.

[0060]

특정 구현예에서, 리툭시맙 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 8 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 8 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500 mg/m²의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 20 mg/kg의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다.

[0061]

특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 20 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 8 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 8 mg/kg의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 375 mg/m²의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 20 mg/kg의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다.

- [0062] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 $20 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $8 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $8 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 2주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $20 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다.
- [0063] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, 또는 $20 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $8 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $8 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 주 2회 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 리툭시맙은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 4주마다 대상체에게 투여되고, CD47에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $20 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 주 1회 대상체에게 투여된다.
- [0064] 다른 치료제의 투여의 문맥에서 본원에서 사용되는 용어 "～와 조합하여"는 하나보다 많은 치료제의 사용을 지칭한다. 용어 "～와 조합하여"의 사용은 치료제가 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 치료제는, 예를 들어, 연속적으로, 순차적으로, 동시에, 또는 부수적으로 투여될 수 있다.
- [0065] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제, 예를 들어, 항-CD47 항체 전에 투여된다. 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제, 예를 들어, 항-CD47 항체와 동시에 투여된다. 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제, 예를 들어, 항-CD47 항체 후에 투여된다. 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은 단백질 치료제, 예를 들어, 항-CD47 항체 전에 및 이와 동시에 투여된다.
- [0066] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"와 "환자"는 상호 교환 가능하게 사용된다. 본원에서 사용되는 대상체는 포유동물, 예컨대, 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 염소, 토끼, 래트, 마우스 등) 또는 영장류(예를 들어, 원숭이 및 인간), 예를 들어, 인간이다. 일 구현예에서, 대상체는 본원에 제공된 병태 또는 질병(예를 들어, 암, 전이, 또는 혈관신생)으로 진단된 포유동물, 예를 들어, 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 본원에 제공된 병태 또는 질병(예를 들어, 암, 전이 또는 혈관신생)이 발생할 위험이 있는 포유동물, 예를 들어, 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0067] 본원에서 사용되는 "혈액암"은 혈액의 암을 지칭하고, 특히, 백혈병, 림프종 및 골수종을 포함한다. "백혈병"은 감염을 물리치는 데 비효과적인 너무 많은 백혈구가 만들어짐으로써 혈액을 구성하는 다른 일원, 예컨대, 혈소판 및 적혈구를 몰아내는 혈액의 암을 지칭한다. 백혈병의 경우는 급성 또는 만성으로 분류되는 것으로 이해된다. 백혈병의 특정 형태는, 비-제한적인 예로서, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia: ALL); 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML); 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia: CLL); 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia: CML); 골수 증식성 질병(Myeloproliferative disorder)/신생물(neoplasm)(MPDS); 및 골수형성이상 증후군(myelodysplasia syndrome)을 포함한다. "림프종"은 특히 호지킨 림프종, 지연형과 공격형 둘 모두의 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma) 및 소포성 림프종(follicular lymphoma)(소세포 및 대세포)을 지칭할 수 있다. 골수종은 다발성 골수종(MM), 거대세포 골수종, 중쇄 골수종, 및 경쇄 또는 벤스-존스 골수종(Bence-Jones myeloma)을 지칭할 수 있다. 특정 구현예에서, 혈액암은 다발성 골수종이다. 특정 구현예에서, 혈액암은 비-호지킨 림프종이다.
- [0068] 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여 본원에 기재된 항-CD47 항체로 치료되거나 관리될 수 있는 병태의 비-제한적 예는 혈액암 및/또는 고형 종양을 포함하고, 뿐만 아니라 비정상적인 CD47 발현, 활성 및/또는 신호전달과 관련된 질환 또는 질병은, 비-제한적 예로서, 혈액암 및/또는 고형 종양을 포함한다.

혈액암은, 예를 들어, 백혈병, 림프종 및 골수종을 포함한다. 백혈병의 특정 형태는, 비-제한적인 예로서, 급성 림프구성 백혈병(ALL); 급성 골수성 백혈병(AML); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 만성 골수성 백혈병(CML); 골수 증식성 질병/신생물(MPDS); 및 골수형성이상 증후군을 포함한다. 림프종의 특정 형태는, 비-제한적 예로서, 호지킨 림프종, 지연형과 공격형 둘 모두의 비-호지킨 림프종, 베킷 림프종 및 소포성 림프종(소세포 및 대세포)을 포함한다. 골수종의 특정 형태는, 비-제한적 예로서, 다발성 골수종(MM), 거대세포 골수종, 중쇄 골수종, 및 경쇄 또는 벤스-존스 골수종을 포함한다. 고형 종양은, 예를 들어, 유방 종양, 난소 종양, 폐 종양, 췌장 종양, 전립선 종양, 흑색종 종양, 직장 종양, 폐 종양, 두경부 종양, 방광 종양, 식도 종양, 간 종양 및 신장 종양을 포함한다.

[0069] 암 및 다른 신생물 질병과 관련된 증상은, 예를 들어, 염증, 열, 전신 권태, 흔히 염증이 생긴 부위에 국소화된, 열, 통증, 식욕 부진, 체중 감소, 부종, 두통, 피로, 발진, 빈혈, 근육 약화, 근육 피로, 및, 예를 들어, 복통, 설사 또는 변비와 같은 복부 증상을 포함한다.

[0070] 특정의 양태에서, 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, 암(예를 들어, MM, NHL, AML, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 방광암, 비소세포 폐암/암종, 간세포 암종(HCC), 육종, 및 두경부암)을 치료하거나, 이의 진행을 지연시키거나, 이를 저해하거나, 이의 재발을 예방하거나, 이의 증상을 완화시키는 데 유용한 항-CD47 항체가 본원에 제공된다. 예를 들어, 본원에 기재된 CD47 항체는, 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, 혈액 악성 종양 및/또는 종양, 예를 들어, 혈액 악성 종양 및/또는 종양을 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, 본원에 기재된 CD47 항체는 CD47+ 종양을 치료하는 데 유용하다. 비-제한적 예로서, 본원에 기재된 CD47 항체는 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 다발성 골수종(MM), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 난소암, 두경부암, 방광암, 흑색종, 직장암, 췌장암, 폐암, 평활근종, 평활근육종, 신경교종, 교아종 등을 치료하는 데 유용하다. 고형 종양은, 예를 들어, 유방 종양, 난소 종양, 폐 종양(예를 들어, NSCLC), 췌장 종양, 전립선 종양, 흑색종 종양, 직장 종양, 폐 종양, 두경부 종양, 방광 종양, 식도 종양, 간 종양(예를 들어, 간세포 암종), 육종, 및 신장 종양을 포함한다.

[0071] 특정의 구현예에서, 대상체에서 암(예를 들어, 혈액 질병/암 또는 고형암)을 치료하는 방법으로서, (i) 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, CD47, 예컨대, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항-CD47 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) 또 다른 항암제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는(예를 들어, 동시에 또는 순차적으로 투여하는) 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 항암제는 화학치료제(예를 들어, 미세소관 분해 차단제, 대사길항제, 국소이성질화효소 억제제, 및 DNA 가교제 또는 손상제)이다. 특정 구현예에서, 항암제는 티로신 키나제 억제제(예를 들어, GLEEVEC[®](이매티닙 메실레이트) 또는 SUTENT[®](SU11248 또는 수니티닙))이다. 티로신 키나제 억제제의 다른 비-제한적 예는 706 및 AMNI07(닐로티닙(nilotinib))을 포함한다. RAD001, PKC412, 제피티닙(IRESSATM), 엘로티닙(TARCEVA[®]), 소라페닙(NEXAVAR[®]), 파조파닙(VOTRIENTTM), 액시티닙, 보수티닙, 세디라닙(RECENTIN[®]), SPRYCEL[®](다사티닙), 라파티닙(TYKERB[®]), 레스타우르티닙, 네라티닙, 닐로티닙(TASIGNA[®]), 세막사닙, 토세라닙(PALLADIATM), 반데타닙(ZACTIMATM), 및 바탈라닙을 포함한다.

[0072] 특정의 양태에서, 대상체에서 암(예를 들어, 혈액 질병/암 또는 고형암)을 치료하는 방법으로서, (i) 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, CD47, 예컨대, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항-CD47 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) 방사선 요법제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는(예를 들어, 동시에 또는 순차적으로 투여하는) 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0073] 특정한 양태에서, 식세포작용, 예를 들어, 종양 세포의 대식세포 매개된 식세포 사멸을 촉진하는(예를 들어, 유도하거나 증가시키는) 방법으로서, 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 유효량의 본원에 기재된 항-CD47 항체를 종양 세포와 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 종양 세포, 예컨대, CD47을 발현하는 종양 세포가 있는 대상체)에서 식세포작용, 예를 들어, 종양 세포의 대식세포 매개된 식세포 사멸을 촉진하는(예를 들어, 유도하거나 증가시키는) 방법으로서, 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 유효량의 본원에 기재된 항-CD47 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0074] 특정한 양태에서, 종양 부피를 감소시키는 방법으로서, 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 유효량의 본원에 기재된 항-CD47 항체를 종양과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 종양, 예컨대, CD47 발현 종양이 있는 대상체)에서 종양 부피를 감소시키는 방법으로서, 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 유효량의 본원에 기재된 항-CD47 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0075] 특정한 양태에서, 암 세포 성장 또는 증식을 억제하는 방법으로서, 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 유효량의 본원에 기재된 항-CD47 항체를 암 세포와 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 암 세포, 예컨대, CD47 발현 암 세포가 있는 대상체)에서 암 세포 성장 또는 증식을 억제하는 방법으로서, 단독으로 또는 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 유효량의 본원에 기재된 항-CD47 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0076] 4.2 조성물

[0077] 4.2.1 단백질 치료제

[0078] 예를 들어, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여 본원에 기재된 방법에서 사용되는 단백질 치료제는 당업자에게 알려져 있는 임의의 단백질 치료제일 수 있다. 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 사이토카인이다. 특정 구현예에서, 사이토카인은 골형성 단백질(BMP), 에리스로포이에틴(EPO), 과립구 집락-자극 인자(G-CSF), 과립구 대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF), 인터페론 알파(IFN- α), 인터페론 베타(IFN- β), 인터류킨 2(IL-2), 인터류킨 11(IL-11), 또는 인터페론 감마(IFN- γ)이다. 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 인터류킨이다. 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 효소가 아니다.

[0079] 특정 구현예에서, 단백질 치료제는 융합 단백질, 예를 들어, Fc-함유 융합 단백질, 예를 들어, 가용성 수용체 융합 단백질이다.

[0080] 4.2.2 항체

[0081] 예를 들어, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙과 조합하여 본원에 기재된 방법에서 사용되는 단백질 치료제는 항체 치료제일 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다. 리툭시맙(RITUXAN®, Biogen/Genentech)은 CD20 항원에 대해 유도된 키메라 뮤린/인간 단클론성 IgG₁ 카파 항체이다. 리툭시맙은 145 kD의 근사 분자량 및 대략 8.0 nM의 CD20 항원에 대한 결합 친화성을 갖는다. 리툭시맙은 항생제 젠타마이신을 함유하는 영양 배지에서 포유동물 세포(중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary)) 혼탁 배양에 의해 생산된다. 젠타마이신은 최종 생성물에서 검출 가능하지 않다. RITUXAN®은 정맥 투여용의 멸균된 투명한 무색 보존제-비 함유 액체 농축물이다. RITUXAN®은 100 mg/10 mL 또는 500 mg/50 mL 일회용 바이알에서 10 mg/mL의 농도로 공급된다. 생성물은 폴리소르베이트 80(0.7 mg/mL), 소듐 클로라이드(9 mg/mL), 소듐 시트레이트 이수화물(7.35 mg/mL), 및 주사용수에서 제형화된다. pH는 6.5이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 오크렐리주맙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 오파투무맙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 토시투모맙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 이브리투모맙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 오카라투주맙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 벨투주맙이다.

[0082] 달리 명시되지 않는 한 본원에서 사용되는 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 ± 10% 이내를 의미한다. 정수가 요구되는 경우에, 이 용어는 가장 가까운 정수에 반올림하거나 반내림한 주어진 값 또는 범위의 ± 10% 이내를 의미한다.

[0083] 본원에서 사용되는 용어 "항체" 및 "면역글로불린" 및 "Ig"는 당업계 용어이고, 본원에서 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 갖는 분자를 지칭한다.

[0084] 본원에 제공된 항체는, 예를 들어, 단클론성 항체, 재조합 생산 항체, 단일특이성 항체, 다중특이성 항체(이중 특이성 항체 포함), 인간 항체, 인간화 항체, 뮤린 항체(예를 들어, 마우스 또는 래트 항체), 키메라 항체, 합성 항체, 및 두 개의 중쇄 및 두 개의 경쇄 분자를 포함하는 테트라머 항체를 포함할 수 있다. 특정의 구현예에서, 항체는 항체 경쇄 모노머, 항체 중쇄 모노머, 항체 경쇄 다이머, 항체 중쇄 다이머, 항체 경쇄-항체 중쇄 쌍, 인트라바디(intrabody), 헤테로컨쥬게이트 항체, 단일 도메인 항체, 및 일가 항체를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 특정의 구현예에서, 항체는 항원-결합 단편 또는 에피토프 결합 단편, 이로 제한되지는 않

지만, 예컨대, 단쇄 항체 또는 단쇄 Fv(scFv)(예를 들어, 단일특이성, 이중특이성 등 포함), 카멜화 항체, 애피바디(affybody), Fab 단편, F(ab') 단편, F(ab')₂ 단편, 및 디설파이드-결합된 Fv(sdFv)를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 다클론성 항체 집단을 지칭한다.

[0085] 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY), 임의의 클래스(예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 또는 IgA₂), 또는 임의의 서브클래스(예를 들어, IgG_{2a} 또는 IgG_{2b})일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 IgG 항체, 또는 클래스(예를 들어, 인간 IgG₁, IgG₂, IgG₃ 또는 IgG₄) 또는 이들의 서브클래스이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 IgG₁ 항체(예를 들어, 인간 IgG₁) 또는 이들의 서브클래스이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 IgG₁ 항체는 불변 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환 및/또는 결실을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 IgG₄ 항체(예를 들어, 인간 IgG₄) 또는 이들의 서브클래스이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 IgG₄ 항체는 불변 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환 및/또는 결실을 포함한다.

[0086] 본원에서 사용되는 "항원"은 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 에피토프를 함유하는 모이어티 또는 분자이다. 이와 같이, 항원은 또한 항체에 의해 특이적으로 결합된다.

[0087] 본원에서 사용되는 "에피토프"는 당업계의 용어이며, 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국소화된 영역을 지칭한다. 에피토프는 선형 에피토프 또는 구조적, 비선형, 또는 비연속성 에피토프일 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 항원의 경우에, 에피토프는 폴리펩티드의 인접 아미노산일 수 있거나("선형" 에피토프), 에피토프가 폴리펩티드의 둘 이상의 비-인접 영역으로부터의 아미노산을 포함할 수 있다("구조적(conformational)", "비-선형(non-linear)" 또는 "비연속성(discontinuous)" 에피토프). 일반적으로, 선형 에피토프는 이차, 삼차, 또는 사차 구조에 의존적일 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 것으로 당업자에게 인지될 것이다.

[0088] 본원에서 사용되는 용어 "단클론성 항체"는 균질하거나 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 얻어진 항체를 지칭하는 당업계의 잘 알려진 용어이다. 용어 "단클론성"은 항체를 제조하기 위한 임의의 특정 방법으로 제한되지 않는다. 일반적으로, 단클론성 항체의 집단은 세포, 세포의 집단, 또는 세포주에 의해 발생될 수 있다. 특정의 구현예에서, 본원에서 사용되는 "단클론성 항체"는, 예를 들어, ELISA 또는 당분야에 알려진 또는 본원에서 제공되는 실시예에서 다른 항원-결합 또는 경쟁적 결합 검정에 의해 결정되는 바와 같은, 항체가 CD47 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 단일 세포 또는 세포주에 의해 생성된 항체이다. 특정한 구현예에서, 단클론성 항체는 키메라 항체 또는 인간화 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 단클론성 항체는 1가 항체 또는 다가(예를 들어, 2가) 항체이다.

[0089] 본원에서 사용되는 용어 "비-천연 아미노산"은 단백질성 아미노산, 또는 이의 변역후 변형된 변이형이 아닌 아미노산을 지칭한다. 특히, 이 용어는 20가지 일반 아미노산 또는 피롤라이신 또는 셀레노시스테인, 또는 이의 변역후 변형된 변이형 중 하나가 아닌 아미노산을 지칭한다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 "다클론성 항체"는 항원 또는 항원들 내에서 동일한 및/또는 상이한 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 다양한 상이한 항체를 포함하는 항체 집단을 지칭한다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 일부, 일반적으로 항체 경쇄 또는 중쇄의 일부를 지칭하고, 전형적으로 성숙 중쇄에는 아미노-말단에서 110개 내지 120개의 아미노산이 있고, 성숙 경쇄에는 아미노-말단에서 90개 내지 100개의 아미노산이 있다. 가변 영역은 프레임워크 영역(framework region: FR) 옆에 있는 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)을 포함한다. 일반적으로, CDR 및 FR의 공간적 배향은 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음과 같다: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. 임의의 특정 메카니즘 또는 이론으로 국한시키려는 것은 아니지만, 경쇄 및 중쇄의 CDR은 주로 항원과 항체의 상호작용 및 에피토프에 대한 항체의 특이성을 담당하는 것으로 사료된다. 특정의 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 아미노산 위치의 넘버링은, 문헌[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]에서와 같이, EU 지수에 따른다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 뮤린(예를 들어, 마우스 또는 래트) CDR 및 인간 프레임워크 영역(FR)을 포함한다. 특정한 구현예에서, 가변 영역은 영장류(예를 들어, 인간 또는 비-인간 영장류) 가변 영역이다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 뮤린(예를 들어, 마우스 또는 래트) CDR 및 영장류(예를 들어, 인간 또는 비-인간 영장류) 프레임워크 영역(FR)을 포함한다. 비-제한적 예로서, 본원에 기재된 가변 영역은 인간 서열 중 둘 이상의 단편을 복합 인간 서열로 어셈블링함으로써 얻어진

다.

[0092] 특정 양태에서, 항체의 CDR은 (i) 카밧(Kabat) 넘버링 시스템(문헌[Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391] 및 문헌[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]); 또는 (ii) 본원에서 "코티아(Chothia) CDR"로서 지칭될 코티아 넘버링 체계(예를 들어, 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol., 196:901-917]; 문헌[Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol., 273:927-948]; 문헌[Chothia et al., 1992, J. Mol. Biol., 227:799-817]; 문헌[Tramontano A et al., 1990, J. Mol. Biol. 215(1):175-82]; 및 미국 특허 제7,709,226호 참조); 또는 (iii) 예를 들어, 문헌[Lefranc, M.-P., 1999, *The Immunologist*, 7:132-136] 및 문헌[Lefranc, M.-P. et al., 1999, *Nucleic Acids Res.*, 27:209-212 ("IMGT CDRs")]에 기재된 바와 같은 면역유전학(ImMunoGeneTics: IMGT) 넘버링 시스템; 또는 (iv) 문헌[MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol., 262:732-745]에 따라 결정될 수 있다. 또한, 예를 들어, 문헌[Martin, A., "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in *Antibody Engineering*, Kontermann and Dübel eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)]을 참조하라.

[0093] 카밧 넘버링 시스템과 관련하여, 항체 중쇄 분자 내 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 31 내지 35(선택적으로 35 다음에 하나 또는 두 개의 추가 아미노산을 포함할 수 있음(카밧 넘버링 체계에서 35A 및 35B로 지칭됨))(CDR1), 아미노산 위치 50 내지 65(CDR2), 및 아미노산 위치 95 내지 102(CDR3)에 존재한다. 카밧 넘버링 시스템을 이용하여, 항체 경쇄 분자 내 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 24 내지 34(CDR1), 아미노산 위치 50 내지 56(CDR 2), 및 아미노산 위치 89 내지 97(CDR 3)에 존재한다. 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 카밧 넘버링 시스템을 이용하여, 항체 가변 도메인의 실제 선형 아미노산 서열은 FR 및/또는 CDR의 단축 또는 연장으로 인해 더 적은 또는 추가 아미노산을 함유할 수 있고, 이와 같이, 아미노산의 카밧 번호는 이의 선형 아미노산 번호와 반드시 동일한 것은 아니다.

[0094] 본원에 제공된 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY), 임의의 클래스(예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 또는 IgA₂), 또는 임의의 서브클래스(예를 들어, IgG_{2a} 또는 IgG_{2b}, 또는 이들의 혼합)일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 IgG 항체(예를 들어, 인간 IgG), 또는 클래스(예를 들어, 인간 IgG₁, IgG₂, IgG₃ 또는 IgG₄) 또는 이들의 서브클래스이다.

[0095] 특정의 양태에서, 항체 경쇄 및 중쇄, 예를 들어, 별개의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 경쇄와 관련하여, 특정의 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 경쇄는 카파(kappa: κ) 경쇄이다. 또 다른 특정의 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 경쇄는 람브다(lambda: λ) 경쇄이다. 또 다른 구현예에서, 경쇄는 혼합된 서열이고, 예를 들어, 경쇄의 가변부는 카파 경쇄 서열을 포함하고, 경쇄의 불변 영역은 람브다 경쇄 서열을 포함하고, 또는 그 반대도 마찬가지이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람브다 경쇄이다. 인간 불변 영역 서열의 비-제한적 예는 당분야에 기술되어 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,693,780호 및 문헌[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] 참조).

[0096] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모 항체에 대해 특정 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0097] 두 서열(예를 들어, 아미노산 서열 또는 핵산 서열)간의 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다. 두 서열의 비교를 위해 사용되는 수학적 알고리즘의 비-제한적 예는 문헌[Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877]에서와 같이 개정된 문헌[Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 문헌[Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 도입된다. BLAST 뉴클레오티드 검색은 본원에 기재된 핵산 분자에 상동인 뉴클레오티드 서열을 얻기 위해, 예를 들어, 스코어=100, 워드길이=12로 설정된 NBLAST 뉴클레오티드 프로그램 파라미터로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본원에 기재된 핵산 분자에 상동인 아미노산 서열을 얻기 위해, 예를 들어, 스코어 50, 워드길이=12로 설정된 XBLAST 프로그램 파라미터로 수행될 수 있다. 비교 목적으로 캡 정렬을 얻기 위해, Gapped BLAST가 문헌[Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402]에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. 대안적으로, PSI BLAST는 분자들 사이의 원연 관계(Id.)를 검출하는 반복 검색을 수행하기 위해 사용될 수 있다. BLAST, Gapped BLAST, 및 PSI Blast 프로그램을 이용하는 경우, 각 프로그램의(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST의) 디폴트 파라미터가 이용

될 수 있다(예를 들어, 문헌[National Center for Biotechnology Information (NCBI) on the worldwide web, ncbi.nlm.nih.gov] 참조). 서열의 비교를 위해 사용되는 수학적 알고리즘의 또 다른 바람직한 비 제한적 예는 문헌[Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11 17]의 알고리즘이다. 그러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 도입되어 있다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 이용하는 경우, PAM120 중량 잔기 표, 12의 캡 길이 페널티, 및 4의 캡 페널티가 이용될 수 있다.

[0098] 두 서열 간의 퍼센트 동일성은, 캡을 허용하거나 허용하지 않고, 상술된 기술과 유사한 기술을 이용하여 결정될 수 있다. 퍼센트 동일성을 계산하는 데 있어서, 전형적으로 정확한 매치만이 계수된다.

[0099] 본원에 기재된 항-CD47 항체는 또한 CD47을 특이적으로 결합하는 단클론성 항체를 포함하며, 여기서 항체는 교착, 예를 들어, 적혈구 응집("RBC 응집")을 촉진하거나(예를 들어, 유도하거나 증가시키는), 상당 수준으로 일으키지 않는다.

[0100] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 본 발명의 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다.

[0101] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 아이소형이다. 일부 구현예에서, 항체의 불변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1 아이소형이다:

```
(SEQ ID NO: 1) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPALQSS GLYSLSSVVT
VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEPEYKCKVSNKA
LPAPIEKKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC
LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
```

[0102]

[0103] 일부 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역은 아미노산 Asn297(Boxed, 카밧 넘버링)에서 변형되어 항체의 글리코실화를 막는다(예를 들어, Asn297Ala(N297A)). 일부 구현예에서, 항체의 불변 영역은 아미노산 Leu235(카밧 넘버링)에서 변형되어 Fc 수용체 상호작용을 변경한다(예를 들어, Leu235Glu(L235E) 또는 Leu235Ala(L235A)). 일부 구현예에서, 항체의 불변 영역은 아미노산 Leu234(카밧 넘버링)에서 변형되어 Fc 수용체 상호작용을 변경한다(예를 들어, Leu234Ala(L234A)). 일부 구현예에서, 항체의 불변 영역은 아미노산 234 및 235 둘 모두에서 변경된다(예를 들어, Leu234Ala 및 Leu235Ala(L234A/L235A))(문헌[Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest]의 EU 지수).

[0104] 일부 구현예에서, 항체의 불변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG2 아이소형이다:

```
SEQ ID NO: 2) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPALQSS GLYSLSSVVT
VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPCP
APPVAGPSVF LFPPPKPKDTL MISRTPEVTC
VVVDVSHEDPKVSNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDISVEW ESNGQPENNY
KTPPMULDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
LHNHYTQKSL SLSPGK
```

[0105]

[0106] 일부 구현예에서, 인간 IgG2 불변 영역은 아미노산 Asn297(Boxed, 카밧 넘버링)에서 변형되어 항체의 글리코실화를 막는다(예를 들어, Asn297Ala(N297A)).

[0107]

일부 구현예에서, 항체의 불변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG3 아이소형이다:

(SEQ ID NO: 3) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSG GTAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQT YTCNVNHKPS NTKVDKRVEL KTPLGDTTHT
 CPRCPEPKSC DTPPPCPRCP EPKSCDTPPP CPRCPEPKSC DTPPPCPRCP
 APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED
 CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK
 NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPPMLDS

DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG

[0108]

일부 구현예에서, 인간 IgG3 불변 영역은 아미노산 Asn297(Boxed, 카밧 넘버링)에서 변형되어 항체의 글리코실화를 막는다(예를 들어, Asn297Ala(N297A)). 일부 구현예에서, 인간 IgG3 불변 영역은 아미노산 435에서 변형되어 반감기를 연장한다(예를 들어, Arg435H는 (R435H)임)(문헌[Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest]의 EU 지수).

[0110]

일부 구현예에서, 항체의 불변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4 아이소형이다:

(SEQ ID NO: 4) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
 VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES CKVSNKGLPS
 SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDs DGSFFLYSRL

TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

[0111]

일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 헌지 영역 내에서 변형되어 가닥 교환을 막거나 감소시킨다(예를 들어, Ser228Pro(S228P)). 다른 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 아미노산 235에서 변형되어 Fc 수용체 상호작용을 변경한다(예를 들어, Leu235Glu(L235E)). 일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 헌지 내에서 아미노산 235번에서 변형된다(예를 들어, Ser228Pro 및 Leu235Glu(S228P/L235E)). 일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 아미노산 Asn297(카밧 넘버링)에서 변형되어 항체의 글리코실화를 막는다(예를 들어, Asn297Ala(N297A)). 본 발명의 일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 아미노산 위치 Ser228, Leu235, 및 Asn297에서 변형된다(예를 들어, S228P/L235E/N297A)(문헌[Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest]의 EU 지수). 본 발명의 다른 구현예에서, 항체는 인간 IgG4 서브클래스이고, 글리코실화가 결여된다. 이들 구현예에서, 글리코실화는 위치 297(카밧 넘버링)에서 돌연변이에 의해 없어질 수 있다(예를 들어, N297A). 다른 구현예에서, 글리코실화는 번역후 글리코실화에 대한 능력이 결여된 숙주 세포, 예를 들어, 세균 또는 효소 유래 시스템 또는 변형된 포유동물 세포 발현 시스템에서 항체의 생성에 의해 없어질 수 있다.

[0113]

일부 구현예에서, 인간 IgG 불변 영역은 변형되어 FcRn 결합을 향상시킨다. FcRn에 대한 결합을 향상시키는 Fc 돌연변이의 예는 Met252Tyr, Ser254Thr, Thr256Glu(각각 M252Y, S254T, T256E)(카밧 넘버링, 문헌[Dall'Acqua et al 2006, J. Biol Chem Vol 281 (33) 23514-23524]), 또는 Met428Leu 및 Asn434Ser(M428L, N434S)(문헌[Zalevsky et al 2010 Nature Biotech, Vol 28 (2) 157-159])이다(문헌[Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest]의 EU 지수).

[0114]

일부 구현예에서, 인간 IgG 불변 영역은 변형되어 항체-의존적 세포 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC) 및/또는 보체-의존적 세포독성(complement-dependent cytotoxicity: CDC)을 변경한다(예를 들어, 문헌[Natsume et al., 2008 Cancer Res, 68(10): 3863-72; Idusogie et al., 2001 J Immunol, 166(4): 2571-5; Moore et al., 2010 mAbs, 2(2): 181-189; Lazar et al., 2006 PNAS, 103(11): 4005-4010, Shields et al., 2001 JBC, 276(9): 6591-6604; Stavenhagen et al., 2007 Cancer Res, 67(18): 8882-8890; Stavenhagen et al., 2008 Advan. Enzyme Regul., 48: 152-164; Alegre et al, 1992 J Immunol, 148: 3461-

3468; Reviewed in Kaneko and Niwa, 2011 Biodrugs, 25(1):1-11]에 기재된 아미노산 변형).

[0115] 일부 구현예에서, 인간 IgG 불변 영역은 변형되어 이종이량화를 유발한다. 예를 들어, Thr366에서 CH3 도메인 내에 아미노산 변형을 갖는 것은(더 큰 아미노산으로 치환되는 경우, 예를 들어, Try(T366W)) 위치 Thr366, Leu368, 및 Tyr407에서 덜 큰 아미노산으로 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 도메인(예를 들어, 각각 Ser, Ala 및 Val(T366S/L368A/Y407V))과 우선하여 쌍을 이룰 수 있다. CH3 변형을 통한 이종이량화는 추가로 디설파이드 결합의 도입에 의해, 예를 들어, 반대 CH3 도메인에서 Ser354를 Cys로(S354C) 그리고 Y349를 Cys로(Y349C) 변화 시킴으로써 안정화될 수 있다.

[0116] 본 발명의 다른 구현예에서, 항체는 글리코실화가 결여되지만, 아미노산 Asn297(카밧 넘버링)에서 변형되지 않는다. 이들 구현예에서, 글리코실화는 번역후 글리코실화 능력이 결여된 숙주 세포, 예를 들어, 세균 또는 효소 유래 시스템 또는 변형된 포유동물 세포 발현 시스템에서 항체의 생성에 의해 없어질 수 있다.

4.2.2.1 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 항-CD47 항체

[0118] 특정의 양태에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 것은 CD47(예를 들어, 인간 CD47)에 특이적으로 결합하는 항체이다. 그러한 항-CD47 항체는 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 공개 제2014/0140989호에 개시된 모든 항체를 포함한다. 그러한 항-CD47 항체는 또한 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 공개 WO 2016/109415호에 개시된 모든 항체를 포함한다.

[0119] 본원에서 사용되는 용어 "CD47" 또는 "인테그린-결합 단백질" 또는 "IAP" 또는 "난소암 항원" 또는 "OA3" 또는 "Rh-관련 항원" 또는 "MER6"은 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 면역글로불린 수퍼페밀리에 속하는 다중-스페닝 막관통 수용체를 지칭한다. 예시적인 인간 CD47의 아미노산 서열은 하기에서 제공된다(본원에 참조로 포함되는, 유전자은행 수탁 번호 Q08722.1(GI:1171879)). 신호 서열(아미노산 1 내지 18)은 밑줄이 그어져 있다.

```

1 MWPLVAALLL GSACCGSAQL LFNKTKSVEF TFCNDTVVIP CFVTNMEAQN TTEVYVKWKF
61 KGRDIYTFDG ALNKSTVPTD FSSAKIEVSQ LLKGDAASLMK DKSDAVSHTG NYTCEVTELT
121 REGETIIELK YRVVSWFSPN ENILIVIFPI FAILLFWGQF GIKTLKYRSG GMDEKTIALL
181 VAGLVITVIV IVGAILFVPG EYSLKNATGL GLIVTSTGIL ILLHYYVFST AIGLTSFVIA
241 ILVIQVIAIYI LAVVGLSLCI AACIPMHGPL LISGLSILAL AQLLGLVYMK FVASNQKTIQ
301 PPRKAVEEPL NAFKESKGMM NDE (SEQ ID NO: 48)

```

[0120] [0121] 명확하게 하기 위해, 신호 서열을 배제한 예시적인 인간 CD47의 아미노산 서열이 하기에서 제공된다.

```

1 QLLFNKTKSV EFTFCNDTVV IPCFVTNMEA QNTTEVYVKW KFKGRDIYTF
DGALNKSTVP
61 TDFSSAKIEV SQLKGDAASL KMDKSDAVSH TGNYTCEVTE LTREGETIIE
LKRYVVSWFS
121 PNENILIVIF PIFAILLFWG QFGIKTLKYR SGGMDEKTIA LLVAGLVITV
IVIVGAILFV
181 PGEYSLKNAT GLGLIVTSTG ILILLHYYVF STAIGLTSFV IAILVIQVIA
YILAVVGLSL
241 CIAACIPMHG PLLISGLSIL ALAQLLGLVY MKFVASNQKT IQPPRKAVEE
PLNAFKESKG
301 MMNDE (SEQ ID NO: 49)

```

[0122] [0123] 본 발명은 또한 CD47에 결합하는 하나 이상의 단클론성 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편을 포함하는 약제학적 조성물로서, 항체가 투여 후에 상당 수준의 적혈구 응집을 초래하지 않는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0124] 적혈구 응집은 두 개의 CD47 발현 세포가 2가 CD47 결합 개체로 처리될 때 덩어리 또는 군집을 초래하는 동형성 상호작용의 예이다. 세포 표면 상에 CD47을 결합하고 세포 군집화 현상을 초래하지 않는 본 발명의 항체의 능력은 적혈구로 제한되지 않는다. 본 발명 항체는 CD47 양성 세포주, 예를 들어, 다우디 세포(Daudi cell)의 군집화를 촉진하지 않는 방식으로 CD47에 독특하게 결합하는 것으로 관찰되었다.

[0125] 일부 경우에, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 항체는 SEQ ID NO: 5 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택된 가변 중쇄(VH) 영역을 포함한다. 항체는 선택적으로 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된

가변 경쇄(VL) 영역을 포함한다. 일부 경우에, 항체는 SEQ ID NO: 5 내지 30로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 사슬 영역 및 SEQ ID NO: 31 내지 47로 이루어진 군으로부터 선택된 VL 사슬 영역을 포함한다. 본 발명의 항체는 또한 SEQ ID NO: 5 내지 30 중 적어도 하나에 기재된 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 초과 동일한 가변 중쇄 및 SEQ ID NO: 31 내지 47 중 적어도 하나에 기재된 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 초과 동일한 가변 경쇄를 갖는 항체를 포함한다. 다른 양태에서, 항체는 SEQ ID NO: 31 내지 39, 42, 43, 44, 및 47 중 어느 하나에 제공된 VL 영역과 쌍을 이루는 SEQ ID NO: 5, 7, 8, 11, 15 내지 17, 20 내지 22, 및 27 내지 30 중 어느 하나에 제공된 VH 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 31, 32, 35, 40, 41, 42, 43, 44, 및 47 중 어느 하나에 제공된 VL 영역과 쌍을 이루는 SEQ ID NO: 5, 7, 8, 11, 12, 15 내지 17, 20 내지 22, 및 27 내지 30 중 어느 하나에 제공된 VH 영역을 포함한다. 추가의 또 다른 양태에서, 항체는 표 1에 열거된 조합으로부터 선택된 VH 사슬 영역 및 VL 사슬 영역의 조합을 포함한다.

[0126] [표 1] 예시적인 항-CD47 항체 VH/VL 조합.

항체	가변 중쇄 (VH)	가변 경쇄 (VL)
2A1	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 31
2A1-xi	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 32
AB2.03	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 33
AB2.04	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 34
AB2.05	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 35
AB2.06	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 36
AB2.07	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 37
AB2.08	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 38
AB2.09	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 39
AB2.13	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 43
AB3.09	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 39
AB6.12	SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 42
AB6.13	SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 43
AB6.14	SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 44
AB6.17	SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 47
AB10.13	SEQ ID NO: 15	SEQ ID NO: 43
AB10.14	SEQ ID NO: 15	SEQ ID NO: 44
AB11.05	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 35
AB12.05	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 35
AB15.05	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 35
AB16.05	SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 35
AB17.05	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 35
AB22.05	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 35
AB23.05	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 35
AB24.05	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 35
AB25.05	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 35

[0127] [0128] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 CD47 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:

50, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, 또는 SEQ ID NO: 66에 기재된 VH 상보성 결정 영역 1(CDR 1) 서열, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, 또는 SEQ ID NO: 76에 기재된 VH CDR2 서열, SEQ ID NO: 52 또는 SEQ ID NO: 77에 기재된 VH CDR3 서열, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 67, 또는 SEQ ID NO: 68에 기재된 VL CDR1 서열, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, 또는 SEQ ID NO: 71에 기재된 VL CDR2 서열 및 SEQ ID NO: 55에 기재된 VL CDR3 서열을 포함한다. 예를 들어, 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 SEQ ID NO: 50에 기재된 VH CDR1 서열, SEQ ID NO: 51에 기재된 VH CDR2 서열, SEQ ID NO: 52에 기재된 VH CDR3 서열, SEQ ID NO: 53에 기재된 VL CDR1 서열, SEQ ID NO: 54에 기재된 VL CDR2 서열, 및 SEQ ID NO: 55에 기재된 VL CDR3 서열을 포함한다. 또 다른 예에서, 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 SEQ ID NO: 50에 기재된 VH CDR1 서열, SEQ ID NO: 72에 기재된 VH CDR2 서열, SEQ ID NO: 52에 기재된 VH CDR3 서열, SEQ ID NO: 53에 기재된 VL CDR1, SEQ ID NO: 71에 기재된 VL CDR2 서열, 및 SEQ ID NO: 55에 기재된 VL CDR3 서열을 포함한다.

[0129] 특정의 양태에서, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체가 본원에 제공되고, 여기서 그러한 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 변이체이고, 항-CD47 항체는, 무세포(cell-free: CF) 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 시스템에서 발현되는 경우의 모 항-CD47 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖고, 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체에 비해 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어, 1 내지 15번의 아미노산 변형을 포함한다. 특정한 양태에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어, 1 내지 15번의 아미노산 변형은 중쇄 또는 VH 내에 있다(예를 들어, SEQ ID NO: 6). 특정한 양태에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어, 1 내지 15번의 아미노산 변형은 VH의 프레임워크 영역 내에 있다(예를 들어, SEQ ID NO: 6). 특정 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 CDR(예를 들어, 카밧 CDR)을 포함하는 모 항-CD47 항체의 변이체이다.

[0130] 특정의 양태에서, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체가 본원에 제공되고, 여기서 그러한 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 변이체이고, 항-CD47 항체는, 무세포(CF) 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 시스템에서 발현되는 경우의 모 항-CD47 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖고, 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체에 비해 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어, 1 내지 15번의 아미노산 변형을 포함한다. 특정한 양태에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어, 5 또는 14번의 아미노산 변형은 중쇄 또는 VH 내에 있다(예를 들어, SEQ ID NO: 6). 특정한 양태에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어, 5, 10, 13 또는 14번의 아미노산 변형은 VH의 프레임워크 영역 내에 있다(예를 들어, SEQ ID NO: 6). 특정한 양태에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어, 5, 13 또는 14번의 아미노산 변형은 VH의 프레임워크 영역 내에 있다(예를 들어, SEQ ID NO: 6). 특정 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 CDR(예를 들어, 카밧 CDR)을 포함하는 모 항-CD47 항체의 변이체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1 Z 알로타입 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG4, 예컨대, IgG4P 또는 IgG4PE, 아이소형 항체이다.

[0131] 특정의 양태에서, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체가 본원에 제공되고, 여기서 그러한 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 변이체이고, 항-CD47 항체는, 무세포(CF) 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 시스템에서 발현되는 경우의 모 항-CD47 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖는다. 특정의 구현예에서, 모 항-CD47 항체는 항체 AB6.12이다(예를 들어, 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 공개 US 2014/0140989 A1호 참조). 항체 AB6.12의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 아미노산 서열은 하기에서 제공되고, 여기서 카밧 CDR은 밀줄이 그어져 있다. 특정 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체는 모 항체 AB6.12의 변이체이고, 모 항체 AB6.12의 CDR(예를 들어, 카밧 CDR), 예를 들어, SEQ ID NO: 50, 72, 52, 53, 71, 및 55을 포함한다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1 Z 알로타입 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG4, 예컨대, IgG4P 또는 IgG4PE, 아이소형 항체이다.

[0132] 항-CD47 항체 AB6.12 중쇄 가변 영역(VH)(카밧 CDR 1 내지 3은 밀줄이 그어져 있음, SEQ ID NO: 50, 72, 및 52):

QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYAO
KFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTV (SEQ

[0133] ID NO: 6)

[0134] 항-CD47 항체 AB6.12 경쇄 가변 영역(VL)(카밧 CDR 1 내지 3은 밑줄이 그어져 있음, SEQ ID NO: 53, 71, 및 55):

NIQMTQSPSAMSASVGDRVТИTCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLV
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKEIK (SEQ ID

[0135] NO: 42)

[0136] 특정의 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD47은, 예를 들어, 모 항체, 예를 들어, 본원에 기재된 항-CD47 항체로부터 선택된 모 항체의 VH 프레임워크 영역에서 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 1 내지 15번의 아미노산 변형)을 포함한다.

[0137] 특정의 양태에서, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체가 본원에 제공되고, 여기서 그러한 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 변이체이고, 항-CD47 항체는, 무세포(CF) 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 시스템에서 발현되는 경우의 모 항-CD47 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖고, 항-CD47 항체는 하기 N-말단 내지 C-말단 서열을 포함하는 VH를 포함한다:

X₁QX₂QLVQSGAEVKKX₃GX₄SVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQX₅LEWMGW
IDPDQGDTEYAQKX₆QX₇RVTX₈DX₉DX₁₀SX₁₁STAYMELX₁₂SLRSX₁₃DTAXX₁₄YYCNA
AYGSSSYPMDYWGQGTTVTV (SEQ ID NO: 89)

여기서, X₁ 내지

X₁₄의 경우에 밑줄이 그어진 아미노산 잔기는 N-말단에서부터 C-말단의 순서이고, X₁은 M이나 위치 X₁에서 아미노산은 없고, X₂는 소수성 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, M 또는 V이고, X₃은 T 또는 P이고, X₄는 S 또는 A이고, X₅는 지방족 측쇄를 갖는 산, 예컨대, A 또는 G이고, X₆은 F 또는 L이고, X₇은 D 또는 G이고, X₈은 소수성 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, I 또는 M이고, X₉는 R 또는 T이고, X₁₀은 R 또는 T이고, X₁₁은 X 또는 T이고, X₁₂는 S 또는 R이고, X₁₃은 음으로 하전된 아미노산, 예컨대, E 또는 D이고, X₁₄는 소수성 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, M 또는 V이다.

[0139] 특정한 양태에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체는 SEQ ID NO: 89의 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 여기서 위치 X₁에서의 아미노산은 M과 같은 임의의 아미노산이고, X₂는 M이 아니고, X₃은 T가 아니고, X₄는 S가 아니고, X₅는 A가 아니고, X₆은 F가 아니고, X₇은 D가 아니고, X₈은 I가 아니고, X₉는 R이 아니고, X₁₀은 R이 아니고, X₁₁은 M이 아니고, X₁₂는 S가 아니고, X₁₃은 E가 아니고/아니거나 X₁₄는 M이 아니다. 특정한 양태에서, X₁ 내지 X₁₄ 중 어느 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개는 이러한 아미노산이 아니다. 특정한 양태에서, VH 아미노산 서열은 항체 AB6.12의 VH 아미노산 서열이 아니고, 예를 들어, VH 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 6이 아니다.

[0140] 특정한 양태에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체는 SEQ ID NO: 89의 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 여기서 위치 X₇에서의 아미노산은 G가 아니고, X₉는 A가 아니고/아니거나 X₁₁은 S가 아니다. 특정한 양태에서, X₇, X₉ 및 X₁₁ 중 어느 1, 2, 또는 3개는 이러한 아미노산이 아니다. 특정한 양태에서, 위치 X₇에서의 아미노산이 G인 경우, X₈은 M이고/아거나 X₁₀은 T이고, X₉는 A가 아니고/아거나 X₁₁은 S이다.

[0141] 특정한 양태에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체는 SEQ ID NO: 89의 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 여기서 위치 X₇에서의 아미노산은 G가 아니고, X₈은 M이 아니고, X₉는 E가 아니고, X₁₀은 T가 아니고/아니거나 X₁₁은 T가 아니다. 특정한 양태에서, X₇ 내지 X₁₁ 중 어느 1, 2, 3, 또는 4개는 이러한 아미노산이 아니다. 특정한 양태에서, 위치 X₇에서의 아미노산이 G인 경우, X₈은 M이고, X₁₀은 T이고, X₉는 E가 아니고, X₁₁은 T이다.

[0142] 특정한 양태에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체는 SEQ ID NO: 89의 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 여기서 VH는

전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 공개 US2014/0140989 A1호의 SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 특정한 양태에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체는 SEQ ID NO: 89의 공통 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 여기서 VH는 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 공개 US2014/0140989 A1호의 SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30의 아미노산 서열의 프레임워크 영역을 포함하지 않는다.

- [0143] 특정한 양태에서, X_1 은 M이고, X_2 는 V이고, X_3 은 P이고, X_4 는 A이고, X_5 는 G이고, X_6 은 L이고, X_7 은 G이고, X_8 은 M이고, X_9 는 T이고, X_{10} 은 T이고, X_{11} 은 T이고, X_{12} 는 R이고, X_{13} 은 D이고/이거나 X_{14} 는 V이다. 특정한 구현예에서, X_1 내지 X_{14} 중 어느 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개는 이러한 아미노산이다.

- [0144] 특정한 양태에서, X_1 은 M이고, X_2 는 M이고, X_3 은 P이고, X_4 는 S이고, X_5 는 A이고, X_6 은 F이고, X_7 은 G이고, X_8 은 I이고, X_9 은 R이고, X_{10} 은 R이고, X_{11} 은 T이고, X_{12} 는 R이고, X_{13} 은 E이고/거나, X_{14} 는 V이다. 특정한 구현예에서, X_1 내지 X_{14} 중 어느 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개는 이러한 아미노산이다.

- [0145] 특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체는 항체 AB6.12가 아니다. 특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체는 항체 AB6.12의 VH(예를 들어, SEQ ID NO: 6) 및/또는 VL(예를 들어, SEQ ID NO: 42)을 포함하지 않는다.

- [0146] 특정의 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체는 표 2에 제시된 하기 VH 아미노산 서열 중 하나를 포함한다.

[표 2] VH 아미노산 서열

SEQ ID NO:	설명	VH 아미노산 서열
89	공통	<u>X₁QX₂QLVQSGAEVKKX₃GX₄SVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQX₅</u> LEWMGWIDPDQGDTEYAQK <u>X₆QX₇RVTX₈TX₉DX₁₀SX₁₁</u> STAYMEL <u>X₁₂S</u> <u>LRSX₁₃DТАX₁₄YYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTV</u>
90	13m	M <u>QVQLVQSGAEVVKP₂GASVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQGLEWMG</u> WIDPDQGDTEYAQKL <u>QGRVTMTTD₂TST</u> STAYMEL <u>RSLSRSDDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTV</u>
91	5m	M <u>QMQLVQSGAEVVKPGSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQALEWMG</u> WIDPDQGDTEYAQKL <u>QGRVTMTTD₂TST</u> STAYMEL <u>RSLSRSDDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTV</u>

- [0148] 특정의 양태에서, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체가 본원에 제공되고, 여기서 그러한 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 변이체이고, 항-CD47 항체는, 무세포(CF) 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 시스템에서 발현되는 경우의 모 항-CD47 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖고, 항-CD47 항체는 SEQ ID NO: 90을 포함하는 VH를 포함한다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1 Z 알로타입 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG4, 예컨대, IgG4P 또는 IgG4PE, 아이소형 항체이다.

- [0150] 특정의 양태에서, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체가 본원에 제공되고, 여기서 그러한 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 변이체이고, 항-CD47 항체는, 무세포(CF) 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 시스템에서 발현되는 경우의 모 항-CD47 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖고, 항-CD47 항체는 SEQ ID NO: 91을 포함하는 VH를 포함한다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG1 Z 알로타입 아이소형 항체이다. 특정 양태에서, 그러한 항-CD47 항체는 IgG4, 예컨대, IgG4P 또는 IgG4PE, 아이소형 항체이다.

- [0151] 특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체(IgG1-13m)는 하기 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 중쇄를 포함한다:

MQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYLYHWRQAPGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLSRSDDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)

[0152]

[0153]

특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체(IgG1-13mZ)는 하기 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IgG1-Z 알로타입 중쇄를 포함한다:

MQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYLYHWRQAPGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLSRSDDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 82)

[0154]

[0155]

특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체(IgG1-5m)는 하기 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 중쇄를 포함한다:

MQMQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFNIKDYLYHWRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRSEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 83)

[0156]

[0157]

특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체(IgG4P-13m)는 하기 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IgG4P 항체를 포함한다:

MQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYLYHWRQAPGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLSRSDDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
 NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 84)

[0158]

[0159]

[0160] 특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체(IgG4P-5m)는 하기 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IgG4P 중쇄를 포함한다:

MQMQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKFQGRVTITRDRSTSTAYMELSLRSEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
 NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 85)

[0161] 특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체(IgG4PE-13m)는 하기 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IgG4PE 중쇄를 포함한다:

MQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELSLRSDDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFEGGSPVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
 NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 86)

[0164] 특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체(IgG4PE-5m)는 하기 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IgG4PE 중쇄를 포함한다:

MQMQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFNIKDYYLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKFQGRVTITRDRSTSTAYMELSLRSEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFEGGSPVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
 NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 87)

[0165] 특정의 양태에서, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체가 본원에 제공되고, 여기서 그러한 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 변이체이고, 항-CD47 항체는, 무세포(CF) 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 시스템에서 발현되는 경우의 모 항-CD47 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖고, 항-CD47 항체는 카파 또는 람브다 경쇄 불변 영역(예를 들어, 인간 카파 또는 람브다 경쇄 불변 영역), 예를 들어, SEQ ID NO: 88을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0168] 특정의 양태에서, 인간 CD47에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체가 본원에 제공되고, 여기서 그러한 항-CD47 항체는 모 항-CD47 항체의 변이체이고, 항-CD47 항체는, 무세포(CF) 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 시스템에서 발현되는 경우의 모 항-CD47 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖고, 항-CD47 항체는 (i) 본원에 기재된 VH(예를 들어, SEQ ID NO: 89, 90, 또는 91) 또는 본원에 기재된 중쇄(예를 들어, SEQ ID NO: 81 내지 87 중 어느 하나), 및 (ii) 카파 또는 람브다 경쇄 불변 영역(예를 들어, 인

간 카파 또는 람브다 경쇄 불변 영역), 예를 들어, 하기 기재된 바와 같은, 예를 들어, SEQ ID NO: 88(항-CD47 항체 경쇄(Ig^k)), 또는 N-말단에서 아미노산 M이 없는 SEQ ID NO: 88을 포함하는 경쇄를 포함한다:

MNIQMTQSPSAMSASVGDRVТИTCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSR
 FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
 QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 88).

[0169] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 VL 도메인을 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 VL 도메인을 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항체는 SEQ ID NO: 42의 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)과 동일한 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)을 포함한다(예를 들어, SEQ ID NO: 53, 71, 및 55).

[0171] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 88의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 88의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 도메인을 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항체는 SEQ ID NO: 88의 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)과 동일한 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)을 포함한다(예를 들어, SEQ ID NO: 53, 71, 및 55).

[0172] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 VH 도메인을 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항-CD47 항체는, 무세포 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 발현 시스템에서 생성되는 경우의 모 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 VH 도메인을 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항체는 SEQ ID NO: 6의 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)과 동일한 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)을 포함한다(예를 들어, SEQ ID NO: 50, 72, 및 52).

[0173] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 78의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항-CD47 항체는, 무세포 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 발현 시스템에서 생성되는 경우의 모 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 78의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 도메인을 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항체는 SEQ ID NO: 78의 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)과 동일한 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)을 포함한다(예를 들어, SEQ ID NO: 53, 71, 및 55).

[0174] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 79의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항-CD47 항체는, 무세포 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 발현 시스템에서 생성되는 경우의 모 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 79의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 도메인을 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항체는 SEQ ID NO: 79의 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)과 동일한 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)을 포함한다(예를 들어, SEQ ID NO: 53, 71, 및 55).

[0175] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 80의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 포함하

고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항-CD47 항체는, 무세포 발현 시스템을 사용하여 생성되는 경우, CF 발현 시스템에서 생성되는 경우의 모 항체에 비해 더 높은 항체 발현 역가 또는 수율을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 80의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 도메인을 포함하고, 여기서 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 항체는 SEQ ID NO: 80의 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)과 동일한 CDR(예를 들어, VL CDR 1 내지 3)을 포함한다(예를 들어, SEQ ID NO: 53, 71, 및 55).

[0176] 표 3은 본원에 기재된 항-CD47 항체 아미노산 서열의 표를 제공한 것이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 표 3으로부터의 임의의 경쇄 가변 영역 서열 및 표 3으로부터의 임의의 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0177] [표 3] 항-CD47 항체 아미노산 서열.

SEQ ID NO:	설명	아미노산 서열
1	IgG1	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNWKPS NTKVDKKVEP EYKCKVSNKA LPAPIEKTI S KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSSFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
2	IgG2	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVNDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP KVSNKGLPAP IEKTISKTG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDISVEW ESNGQPENNY KTTPPMILSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
3	IgG3	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YTCNVNWKPS NTKVDKRVEL KTPLGDTHTT CPRCPEPKSC DTTPPPCPRCP EPKSCDTPPP CPRCPEPKSC DTTPPCPRCP APPELLGGPSV FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED CKVSNKALPA PIEKTISKTG QPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPPMILDS DGSSFLYSKL TVDKSRWQQG
4	IgG4	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVNDHKPS NTKVDKRVES CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSSFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
5	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	EVQLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYLHWVKQR PEQGLEWIGW IDPDNGDTEF APKFQGKATM TADTSSNTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTSVTV
6	항-CD47 항체 AB6.12 중쇄 가변 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDQGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
7	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV

[0178]

8	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	EVQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
9	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQGRVTM TADTSSNTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
10	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQGRVTM TEDTSTDAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
11	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDQGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
12	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDYGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
13	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDSGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
14	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNADTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
15	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNTDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
16	인간화 CD47 항체의	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSPYPMFYW GQGTTVTV*

[0179]

	가변 중쇄 영역	
17	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTFT YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
18	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFTFT YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
19	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYNFT YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
20	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTIT YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
21	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTFK YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
22	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTFT DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
23	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFTFT DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
24	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFTIT DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
25	인간화 CD47 항체의	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTFK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV

[0180]

	가변 중쇄 영역	
26	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFTFK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
27	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY LQLSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
28	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLTSED TAVYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
29	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	EVQLVQSGAE VKKPGATVKI SCKVSGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
30	인간화 CD47 항체의 가변 중쇄 영역	EVQLVQSGAE VKKPGATVKI SCKVSGFNIK DYYLHWVQQA PGKGLEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
31	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	DIKMTQSPSS LYASLGERVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKSPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGQD YSLTISSLEY EDMGIYYCLQ YDEFPYTFGG GTKLEMK
32	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	DIKMTQSPSS LYASLGERVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKSPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGQD YSLTISSLEY EDMGIYYCLQ YDEFPYTFGG GTKLEIK
33	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWYQQKP GKAPKLLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
34	인간화 CD47 항체의	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKAPKSLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK

[0181]

	가변 경쇄 영역	
35	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
36	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWYQQKP GKAPKRLLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
37	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIH RYLAWYQQKP GKVPKLLIYR ANRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTTLTISSLQP EDVATYYCLQ YDEFPYTFGQ GTKVEIK
38	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQDIH RYLAWYQQKP GQAPRLLIYR ANRRATGIPA RFSGSGSGTD FTTLTISSLQP EDFAVYYCLQ YDEFPYTFGQ GTRLEIK
39	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
40	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRARQGIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
41	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
42	항-CD47 항체 AB6.12 경쇄 가변 영역	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTE FTTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
43	인간화 CD47 항체의	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRARQGIH RYLSWFQQKP GKVPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK

[0182]

	가변 경쇄 영역	
44	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRARQGIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
45	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKLLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
46	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKLLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
47	인간화 CD47 항체의 가변 경쇄 영역	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRARQGIH RYLSWFQQKP GKVPKLLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
48	예시적인 인간 CD47 서열	MWPLVAALLL GSACCGSAQL LFNKTKSVEF TFCNDTVVIP CFVTNMEAQN TTEVYVKWKF KGRDIYTFDG ALNKSTVPTD FSSAKIEVSQ LLKGDAKLM DKSADAVSHTG NYTCEVTELT REGETIIELK YRVVSWFSPN ENILIVIFPI FAILLFWGQF GIKTLKYRSG GMDEKTIA ALL VAGLVITVIV IVGAILFVPG EYSLKNATGL GLIVTSTGIL ILLHYYVFST AIGLTSFVIA ILVIQVIAYI LAVVGLSLCI AACIPMHGPL LISGLSILAL AQLLGLVYMK FVASNQKTIQ PPRKAVEEPL NAFKESKGMM NDE
49	신호 서열이 없는 예시적인 인간 CD47 서열	QLLFNKTCSV EFTFCNDTVV IPCFVTNMEA QNTTEVYVKW KFKGRDIYTF DGALNKSTVP TDFFSSAKIEV SQLLGDA KMDKSDAVSH TGNYTCBVTE LTREGETIIE LYKRVVSWFS PNENILIVIF PIFAILLFWG QFGIKTLKYR SGGMDEKTIA LLVAGLVITV IVIVGAILFV PGEYSLKNAT GLGLIVTSTG ILILLHYYVF STAIGLTSFV IAIIVIQCIA YILAVVGLSL CIAACIPMHG PLLISGLSIL ALAQLLGLVY MKFVASNQKT IQPPRKAVEE PLNAFKESKG MMNDE
50	VH CDR1 의 아미노산 서열	GFNIKDYYLH
51	VH CDR2 의	WIDPDNGDTE

[0183]

	아미노산 서열	
52	VH CDR3 의 아미노산 서열	NAAYGSSSYPMDY
53	VL CDR1 의 아미노산 서열	KASQDIHRYL\$
54	VL CDR2 의 아미노산 서열	RANRLVD
55	VL CDR3 의 아미노산 서열	LQYDEFPYT
56	CD47 에피토프	KGRD
57	VH CDR1 의 아미노산 서열	GYTFTYYYLH
58	VH CDR1 의 아미노산 서열	GFTFTYYYLH
59	VH CDR1 의 아미노산 서열	GYNFTYYYLH
60	VH CDR1 의 아미노산 서열	GYTITYYYLH
61	VH CDR1 의 아미노산 서열	GYTFKYYYLH
62	VH CDR1 의 아미노산 서열	GYTFTDYYYLH

[0184]

63	VH CDR1 의 아미노산 서열	GFTFTDYYLH
64	VH CDR1 의 아미노산 서열	GFTITDYYLH
65	VH CDR1 의 아미노산 서열	GYTFKDYYLH
66	VH CDR1 의 아미노산 서열	GFTFKDYYLH
67	VL CDR1 의 아미노산 서열	RASQDIHRYLA
68	VL CDR1 의 아미노산 서열	RARQGIHRYLS
69	VL CDR2 의 아미노산 서열	RANRLQS
70	VL CDR2 의 아미노산 서열	RANRRAT
71	VL CDR2 의 아미노산 서열	RANRLVS
72	VH CDR2 의 아미노산 서열	WIDPDQGDTE
73	VH CDR2 의 아미노산 서열	WIDPDYGDTE

[0185]

74	VH CDR2 의 아미노산 서열	WIDPDSGDTE
75	VH CDR2 의 아미노산 서열	WIDPDNADTE
76	VH CDR2 의 아미노산 서열	WIDPDNTDTE
77	VH CDR3 의 아미노산 서열	NAAYGSSPYPMDY
78	항-CD47 항체 IgG1 중쇄	MQMQLVQSGA EVKKTGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKFQDRVT ITRDRSMSTA YMELSSLRSE DTAMYYCNAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICCNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSDGSSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TOKSLSLSPG K
79	항-CD47 항체 IgG4P 중쇄	MQMQLVQSGA EVKKTGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKFQDRVT ITRDRSMSTA YMELSSLRSE DTAMYYCNAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYTCNVNDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPPKPD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVSVLTQL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
80	항-CD47 항체 IgG4PE 중쇄 (S228P 및 L235E 치환 포함)	MQMQLVQSGA EVKKTGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKFQDRVT ITRDRSMSTA YMELSSLRSE DTAMYYCNAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYTCNVNDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFEGGPS VFLFPPPKPD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVSVLTQL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT

		KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
81	항-CD47 항체 IgG1-13m 중쇄	MQVQLVQSGA EVKKPGASVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQGLEWMG WIDPDQGDTE YAQKLQGRVT MTTDTSTSTA YMELRSLRSD DTAVYYCNAAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICCNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSSFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
82	항-CD47 항체 IgG1- 13mZ 중쇄	MQVQLVQSGA EVKKPGASVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQGLEWMG WIDPDQGDTE YAQKLQGRVT MTTDTSTSTA YMELRSLRSD DTAVYYCNAAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICCNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSSFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
83	항-CD47 항체 IgG1-5m 중쇄	MQMQLVQSGA EVKKPGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKFQGRVT ITRDRSTSTA YMELRSLRSE DTAVYYCNAAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICCNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSSFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
84	항-CD47 항체 IgG4P- 13m 중쇄	MQVQLVQSGA EVKKPGASVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQGLEWMG WIDPDQGDTE YAQKLQGRVT MTTDTSTSTA YMELRSLRSD DTAVYYCNAAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPCC PAPEFLGGPS VFLFPPPKPD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNNAKT KPREEQFNST YRVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

85	항-CD47 항체 IgG4P-5m 중쇄	MQMQLVQSGA EVKKPGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKFQGRVT ITRDRSTSTA YMELRSLRSE DTAVYYCNAAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPCPAPEFLGGPS VFLFPPPKPD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTQL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTPPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
86	항-CD47 항체 IgG4PE- 13m 중쇄	MQVQLVQSGA EVKKPGASVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQGLEWMG WIDPDQGDTE YAQKLQGRVT MTTDTSTSTA YMELRSLRSD DTAVYYCNAAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPCPAPEFEGGPS VFLFPPPKPD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTQL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTPPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
87	항-CD47 항체 IgG4PE- 5m 중쇄	MQMQLVQSGA EVKKPGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKFQGRVT ITRDRSTSTA YMELRSLRSE DTAVYYCNAAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPCPAPEFEGGPS VFLFPPPKPD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTQL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTPPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
88	경쇄 (Ig 카파)	MNIQMTQSPS AMSASVGDRV TITCKASQDI HRYLSWFQQK PGKVPKHLIY RANRLVSGVP SRFGSGSGT EFTLTISSLQ PEDFATYYCL QYDEFPYTFG GGTKEIKRT VAAPSVFIFF PSDEQLKSGT ASVVCLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGECA
89	항-CD47 항체 중쇄 가변 영역에 대한 공통 서열	X ₁ QX ₂ QLVQSGAEVKKX ₃ GX ₄ SVKVSKASGFNIKDYYLHWVRQAP GQX ₅ LEWMGWIDPDQGDTEYAQKX ₆ QX ₇ RVTX ₈ TX ₉ DX ₁₀ SX ₁₁ STAY MELX ₁₂ SLRSX ₁₃ D ₁₄ TAX ₁₄ YYCNAAYGSSSYPMDYWGQGTTVTV

[0188]

90	항-CD47 항체 VH - 13m	VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGFNIKD YYLHWVRQAP GQGLEWMGWI DPDQGDTEYA QKLQGRVTMT TDTSTSTAYM ELRSLRSDDT AVYYCNAAYG SSSYPMDYWG QGTTVTV
91	항-CD47 항체 VH - 5m	MQMQLVQSGA EVKKPGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKLQGRVT MTTDTSTSTA YMELRSLRSD DTAVYYCNAAA YGSSSYPMDY WGQGTTVTV

[0189]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 CD47 항체는 하나 이상의 추가 작용제 또는 추가 작용제들의 조합물과 함께 사용된다. 적합한 추가 작용제는, 예를 들어, 암과 같은 의도된 적용을 위한 현재의 약제학적 및/또는 외과용 치료제를 포함한다. 예를 들어, CD47 항체는 하나 이상의 추가의 화학치료제 또는 항-신생물제와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 추가의 화학치료제는 방사선요법제이다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 세포-사멸 유도제이다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 원형질 막에 걸쳐 인지질 비대칭의 손실을 유도하고, 예를 들어, 포스파티딜세린(PS)의 세포 표면 노출을 야기한다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 소포체(ER) 스트레스를 유도한다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 프로테아좀 억제제이다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 ER 단백질의 세포 표면으로의 전위를 유도한다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 칼레이티콜린의 전위 및 세포 표면 노출을 유도한다.

- [0191] 일부 구현예에서, CD47 항체 및 추가 작용제는 단일 치료 조성물로 제형화되고, CD47 항체 및 추가 작용제는 동시에 투여된다. 대안적으로, CD47 항체 및 추가 작용제는 서로 별개이고, 예를 들어, 각각 별개의 치료 조성물로 제형화되고, CD47 항체 및 추가 작용제는 동시에 투여되거나 CD47 항체 및 추가 작용제는 치료 요법 동안 상이한 시점에 투여된다. 예를 들어, CD47 항체는 추가 작용제의 투여 전에 투여되거나, CD47 항체는 추가 작용제의 투여 후에 투여되거나 CD47 항체 및 추가 작용제는 교대 방식으로 투여된다. 본원에 기재된 바와 같이, CD47 항체 및 추가 작용제는 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여된다.
- [0192] 특정한 양태에서, 본원에 제공된 항-CD47 항체는 부위-특이적 위치에서 하나 이상의 비-천연 아미노산 잔기를 포함한다(예를 들어, 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 공개 US 2014/0046030 A1호 참조). 특정의 양태에서, 부위 특이적 위치에서 비-천연 아미노산 잔기는 항체 생산 수율, 가용성, 결합 친화성, 및/또는 활성을 대하여 이점을 갖는다. 비-천연 아미노산의 비-제한적 예는 개시되어 있다(예를 들어, 미국 출원 공개 US 2014/0066598 A1호 참조).
- [0193] 특정한 양태에서, 컨쥬게이션 모이어티 또는 작용제, 예컨대, 표지 또는 독소에 컨쥬게이션된 항-CD 47이 본원에 제공된다. 컨쥬게이션 모이어티는 당업자에게 유용한 것으로 여겨지는 임의의 컨쥬게이션 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 컨쥬게이션 모이어티는 시험관내 또는 생체내 항체의 안정성을 개선할 수 있는 폴리머, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜일 수 있다. 컨쥬게이션 모이어티는 치료적 활성을 가지고, 이에 의해서 항체-약물 컨쥬게이트를 얻을 수 있다. 컨쥬게이션 모이어티는 표적 세포에 유해한 분자 페이로드(molecular payload)일 수 있다. 컨쥬게이션 모이어티는 겸출 또는 진단에 유용한 표지일 수 있다. 특정 양태에서, 컨쥬게이션 모이어티는 직접적인 공유 결합을 통해 항체에 연결된다. 특정 양태에서, 컨쥬게이션 모이어티는 링커를 통해 항체에 연결된다. 특정한 양태에서, 컨쥬게이션 모이어티 또는 링커는 항-CD47 항체의 비-천연 아미노산 중 하나를 통해 부착된다. 예시적인 컨쥬게이션 모이어티 및 링커는 개시되어 있다(예를 들어, 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 공개 US2014/0046030 A1호 참조).
- [0194] CD47(예를 들어, 인간 CD47의 ECD)에 면역특이적으로 결합하는 본원에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편은 당분야에 알려진 임의의 방법에 의해 생산될 수 있다.
- [0195] 본원에 기재된 항체는, 예를 들어, 키메라 항체를 포함할 수 있다. 키메라 항체는 항체의 상이한 부분이 상이한 면역글로불린 분자로부터 유도된 분자이다. 예를 들어, 키메라 항체는 인간 항체의 불변 영역에 융합된 마우스 또는 래트 단클론성 항체의 가변 영역을 함유할 수 있다. 키메라 항체를 생산하기 위한 방법은 당분야에 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Morrison, 1985, Science 229:1202]; 문헌[Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214]; 문헌[Gillies et al., 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202]; 및 미국 특허 제5,807,715호, 제4,816,567호, 제4,816,397호, 및 제6,331,415호 참조).
- [0196] 본원에 기재된 기술과 같은 기술을 이용하여 생산된 항체 또는 항원-결합 단편은 표준의 잘 알려져 있는 기술을 이용하여 분리될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편은, 예를 들어, 단백질 A-세파로스, 하이드록실 아파타이트 크로마토그래피, 젤 전기영동, 투석, 또는 친화성 크로마토그래피와 같은 통상적인 면역글로불린 정제 절차에 의해, 예를 들어, 배양 매질, 복수액, 혈청, 세포 용해물, 또는 합성 반응 물질 등으로부터 적합하게 분리될 수 있다. 본원에서 사용되는 "분리된" 또는 "정제된" 항체는 항체가 유도된 세포 또는 조직 공급원으로부터의 세포 물질 또는 다른 단백질을 실질적으로 함유하지 않거나, 화학적으로 합성된 경우에 또는 항체를 생산하는 데 사용된 CF 발현 시스템의 성분으로부터의 화학적 전구체 또는 다른 화학물질을 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0197] 본원에 기재된 항체는 특이적 CD47 항원을 인식하는 항체 단편을 포함하고, 당업자에게 알려져 있는 임의의 기술에 의해 발생될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편은 파파인(Fab 단편을 생성시키기 위해) 또는 펩신($F(ab')_2$ 단편을 생성시키기 위해)과 같은 효소를 사용하여 면역글로불린 분자의 단백질분해 절단에 의해 생성될 수 있다. Fab 단편은 항체 분자의 두 개의 동일한 아암 중 하나에 상응하고, 중쇄의 VH 및 CH1 도메인과 쌍을 이루는 완전한 경쇄를 함유한다. $F(ab')_2$ 단편은 헌지 영역에서 디설파이드 결합에 의해 연결된 항체 분자의 두 개의 항원-결합 아암을 함유한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체 단편은 일반적으로 잘 알려져 있는 재조합 발현 기술을 통해 생산될 수 있다(예를 들어, PCT 공개 WO 92/22324호, 문헌[Mullinax et al., 1992, BioTechniques 12(6):864-869]; 문헌[Sawai et al., 1995, AJRI 34:26-34]; 및 문헌[Better et al., 1988, Science 240:1041-1043] 참조).
- [0198] 본원에 기재된 항체는, 예를 들어, 인간화 항체, 예를 들어, 탈면역화 또는 복합 인간 항체를 포함할 수 있다.

인간화 항체는 인간 불변 영역 서열을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함한 면역글로불린의 임의의 클래스, 및 IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄를 포함한 임의의 아이소형으로부터 선택될 수 있다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는 카파 또는 람브다 경쇄 불변 서열을 포함할 수 있다.

[0199] 인간화 항체는, 이로 제한되지는 않지만, CDR-그라프팅(유럽 특허 EP 239,400호; 국제 공개 WO 91/09967호; 및 미국 특허 제5,225,539호, 제5,530,101호, 및 제5,585,089호), 베니어링(veneering) 또는 리서페이싱(resurfacing)(유럽 특허 EP 592,106호 및 EP 519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498]; 문헌[Studnicka et al., 1994, Protein Engineering 7(6):805-814]; 및 문헌[Roguska et al., 1994, PNAS 91:969-973]), 쇄 셔플링(chain shuffling)(미국 특허 제5,565,332호) 및, 예를 들어, 미국 특허 제6,407,213호, 미국 특허 제5,766,886호, WO 9317105호, 문헌[Tan et al., J. Immunol. 169:1119 25 (2002), Caldas et al., Protein Eng. 13(5):353-60 (2000), Morea et al., Methods 20(3):267 79 (2000), Baca et al., J. Biol. Chem. 272(16):10678-84 (1997), Roguska et al., Protein Eng. 9(10):895 904 (1996), Couto et al., Cancer Res. 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto et al., Cancer Res. 55(8):1717-22 (1995), Sandhu JS, Gene 150(2):409-10 (1994), 및 Pedersen et al., J. Mol. Biol. 235(3):959-73 (1994)]에 개시된 기술을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 당분야에 알려져 있는 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 또한, 각각 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 공개 US 2005/0042664 A1호(2005년 2월 24일)를 참조하라.

[0200] 본원에 기재된 항체는, 예를 들어, 다중특이성, 예를 들어, 이중특이성 항체일 수 있다. 다중특이성(예를 들어, 이중특이성 항체)을 제조하기 위한 방법은 개시되어 있다(예를 들어, 미국 특허 제7951917호, 제7183076호, 제8227577호, 제5837242호, 제5989830호, 제5869620호, 제6132992호, 및 제8586713호 참조).

[0201] 단일 도메인 항체, 예를 들어, 경쇄가 결여된 항체는 당분야에 잘 알려져 있는 방법에 의해 생산될 수 있다. 문헌[Riechmann et al., 1999, J. Immunol. 231:25-38; Nuttall et al., 2000, Curr. Pharm. Biotechnol. 1(3):253-263; 및 Muylberman, 2001, J. Biotechnol. 74(4):277302]; 미국 특허 제6,005,079호; 및 국제 공개 WO 94/04678호, WO 94/25591호, 및 WO 01/44301호를 참조하라.

[0202] 인간 항체는 당분야에 알려져 있는 임의의 방법을 이용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 기능적 내인성 뮤린 면역글로불린을 발현할 수는 없지만 인간 면역글로불린 유전자를 발현할 수 있는 잘 알려져 있는 유전자전이 마우스가 사용될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 상술된 파지 디스플레이 기술이 이용될 수 있다. 더욱이, 일부 구현예에서, 인간 항체는, 예를 들어, 마우스-인간 하이브리도마를 이용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 엡스테인-바 바이러스(Epstein-Barr virus: EBV)로 형질전환된 인간 말초혈 림프구는 마우스 골수종 세포와 융합되어 인간 단클론성 항체를 분비하는 마우스-인간 하이브리도마를 생성시킬 수 있으며, 이러한 마우스-인간 하이브리도마는 표적 항원(예를 들어, 인간 CD47의 ECD)에 면역특이적으로 결합하는 인간 단클론성 항체를 분비하는 것을 결정하도록 스크리닝될 수 있다. 그러한 방법은 당분야에 공지되고 개시되어 있다(예를 들어, 문헌[Shinmoto et al., Cytotechnology, 2004, 46:19-23; Naganawa et al., Human Antibodies, 2005, 14:27-31] 참조).

[0203] 요망되는 결합 특이성을 갖는 항체 가변 도메인(항체-항원 조합 부위)은 면역 글로불린 불변 도메인 서열에 융합될 수 있다. 융합은 바람직하게는 힌지, CH2, 및 CH3 영역 중 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인과 이루어진다. 융합의 적어도 하나에 존재하는 경쇄 결합에 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 영역(CH1)을 갖는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중쇄 융합, 및, 요망되는 경우, 면역글로불린 경쇄를 엔코딩하는 DNA는 별개의 발현 벡터에 삽입되고, 적합한 숙주 유기체에서 동시-트랜스펙션된다. 이중특이성 항체를 발생시키는 추가 세부 사항에 대하여, 예를 들어, 문헌[Suresh et al., Methods in Enzymology, 121:210 (1986)]을 참조하라.

[0204] WO 96/27011호에 기재된 또 다른 접근법에 따르면, 한 쌍의 항체 분자를 사이의 계면은 재조합 세포 배양으로부터 회수되는 이종이량체의 비율을 최대화하도록 조작될 수 있다. 바람직한 계면은 항체 불변 도메인의 CH3 영역의 적어도 일부를 포함한다. 이러한 방법에서, 제1 항체 분자의 계면으로부터의 하나 이상의 작은 아미노산 측쇄는 더 큰 측쇄(예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 치환된다. 큰 측쇄(들)와 동일하거나 유사한 크기의 상보적 "공동"은 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 것(예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)으로 치환함으로써 제2 항체 분자의 계면 상에서 형성된다. 이는 원치 않는 다른 최종-생성물, 예컨대, 동종이량체에 비해 이종이량체의 수율을 증가시키기 위한 메카니즘을 제공한다.

- [0205] 이중특이성 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로서 제조될 수 있다(예를 들어, $F(ab')_2$ 이중특이성 항체). 항체 단편으로부터 이중특이성 항체를 발생시키기 위한 기술은 문헌에 개시되어 있다. 예를 들어, 이중특이성 항체는 화학적 연결을 이용하여 제조될 수 있다. 문헌[Brennan et al., Science 229:81 (1985)]에는 온전한 항체가 단백질분해로 절단되어 $F(ab')_2$ 단편을 발생시키는 절차가 기재되어 있다. 이를 단편은 인접한 디티올을 안정화시키고 분자간 디설파이드 형성을 방지하기 위해 디티올 작화제 소듐 아르세나이트의 존재에서 환원된다. 발생된 Fab' 단편은 이후 티오니트로벤조에이트(TNB) 유도체로 전환된다. Fab' -TNB 유도체 중 하나는 이후 머캅토에틸아민으로의 환원에 의해 Fab' -티올로 재전환되고, 등물량의 다른 Fab' -TNB 유도체와 혼합되어 이중특이성 항체를 형성시킨다. 생성된 이중특이성 항체는 효소의 선택적 고정화를 위한 작용제로서 사용될 수 있다.
- [0206] 4.2.3 약제학적 조성물 및 키트
- [0207] 본원에 기재된 하나 이상의 단백질 치료제를 포함하는 조성물, 약제학적 조성물, 및 키트가 본원에 제공된다. 또한, 단독으로 또는 본원에 기재된 단백질 치료제와 조합하여 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙을 포함하는 조성물, 약제학적 조성물, 및 키트가 본원에 제공된다. 특히, 본원에 기재된 하나 이상의 항체(예를 들어, 항-CD47 항체), 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이들의 컨쥬게이트를 포함하는 조성물, 약제학적 조성물, 및 키트가 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)은 시험관내, 생체내, 또는 생체외 용도일 수 있다. 용도의 비-제한적 예는 면역원성을 감소시키기 위한 용도, CD47 활성을 조정하기 위한(예를 들어, 억제하거나 유도/향상시키기 위한) 용도, 및 질병, 예를 들어, 암을 관리하거나 치료하기 위한 용도를 포함한다. 특정의 구현예에서, 본원에 기재된 항체(예를 들어, 인간화 항체)(또는 이의 항원-결합 단편) 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0208] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는"은 연방 또는 주정부의 관리 기관에 의해 승인되거나, 미국 약전, 유럽 약전 또는 동물, 및 더욱 특히 인간에서의 사용용으로 일반적으로 인정되는 다른 약전에 열거되어 있다는 것을 의미한다.
- [0209] 본원에 제공된 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 제형은 선택적인 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 요망되는 정도의 순도를 갖는 항체를 혼합함으로써 저장을 위해 제조될 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. (2006) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD). 예를 들어, 그러한 제형은, 예를 들어, 동결건조된 제형 또는 수용액의 형태일 수 있다. 본원에 제공된 항체의 투여에 적합한 약제학적 담체는 특정 투여 방식에 적합한 것으로 당업자에게 알려져 있는 임의의 그러한 담체를 포함한다. 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정화제는 이용되는 투여량 및 농도에서 수용체에게 비독성이고, 완충제, 예컨대, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대, TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.
- [0210] 생체내 투여용으로 사용될 제형은 멸균될 수 있다. 이는, 예를 들어, 여과에 의해, 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.
- [0211] 특정의 양태에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체에서 치료적 유효량의 본원에 제공된 하나 이상의 단백질 치료제를 함유한다. 특정의 양태에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체에서 단독으로 또는 본원에 제공된 하나 이상의 단백질 치료제와 조합하여 치료적 유효량의 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙을 함유한다. 특정의 양태에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체에서 치료적 유효량의 본원에 제공된 하나 이상의 항체 또는 항원-결합 단편을 함유한다. 그러한 약제학적 조성물은 본원에 기재된 병태 또는 질병 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 개선에 유용하다.
- [0212] 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 조성물은 하나 이상의 본원에 제공된 단백질 치료제를 함유할 수 있다. 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 본원에 제공된 단백질 치료제와 조합하여 리툭시맙을 함유할 수 있다. 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 조성물은 하나 이상의 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편이 적합한 약제학적 제제, 예컨대, 용액, 혼탁액, 분말, 서방성 제형 또는 비경구 투여용 멸균 용액 또는 혼탁액 중의 엘릭서로, 또는 경피 패치 제제 및 건성 분말 흡입제로서 제형화되는 조성물이 제공된다.
- [0213] 일 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 조성물은 단일 투여형 투여를 위해 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해, 소정 중량 분율의 화합물이 치료되는 병태가 경감되고 예방되거나, 하나 이상의 증상이 개

선되도록 유효 농도로 선택된 담체에서 용해되거나, 혼탁되거나, 분산되거나, 달리 혼합된다.

[0214] 특정 양태에서, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙은, 치료되는 환자에 대한 바람직하지 않은 부작용이 없거나, 또는 최소이거나 무시해도 될 정도로만 있는 상태에서, 치료적으로 유용한 효과를 가하기에 충분한 유효량으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함된다.

[0215] 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 단백질 치료제는, 치료되는 환자에 대한 바람직하지 않은 부작용이 없거나, 또는 최소이거나 무시해도 될 정도로만 있는 상태에서, 치료적으로 유용한 효과를 가하기에 충분한 유효량으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함된다.

[0216] 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 항체는, 치료되는 환자에 대한 바람직하지 않은 부작용이 없거나, 또는 최소이거나 무시해도 될 정도로만 있는 상태에서, 치료적으로 유용한 효과를 가하기에 충분한 유효량으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함된다.

[0217] 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물 중의 단백질 치료제, 예를 들어, 항-CD47 항체의 농도는, 예를 들어, 항체의 물리화학적 특징, 투여량 스케줄 및 투여되는 양, 뿐만 아니라 기타 요인에 좌우될 것이다.

[0218] 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물은 적합한 양의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 함유하는 단위 투여형, 예컨대, 멀균 비경구(예를 들어, 정맥내) 용액 또는 혼탁액으로 인간 또는 동물(예를 들어, 포유동물)에게 투여하기 위해 제공된다. 약제학적 조성물은 또한 적합한 양의 단백질 치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 함유하는 단위 투여형, 예컨대, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 및 경구 또는 비내 용액 또는 혼탁액, 및 유성-수성 에멀젼으로 인간 및 동물에게 투여하기 위해 제공된다. 단백질 치료제는, 일 구현예에서, 단위 투여형 또는 다중 투여형으로 제형화되고 투여된다. 본원에서 사용되는 단위-용량 형태는 인간 또는 동물(예를 들어, 포유동물) 대상체에 적합하고 개별적으로 포장된 물리적으로 별개인 단위를 지칭한다. 각각의 단위-용량은 필요한 약제학적 담체, 비히클 또는 회석제와 회합하여 요망되는 치료 효과를 야기하기에 충분한 소정의 양의 단백질 치료제를 함유한다. 단위-용량 형태의 예는 앰플 및 시린지 및 개별적으로 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위-용량 형태는 단수 또는 이의 배수로 투여될 수 있다. 다중-용량 형태는 분할된 단위-용량 형태로 투여되도록 단일 용기에 포장되는 복수의 동일한 단위-투여형이다. 다중-용량 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병 또는 병을 포함한다. 따라서, 특정의 양태에서, 다중 용량 형태는 포장 시 분할되지 않은 다중 단위-용량이다.

[0219] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 하나 이상의 단백질 치료제는 액체 약제학적 제형이다. 약제학적으로 투여 가능한 액형 조성물은, 예를 들어, 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 및 글리콜 등과 같은 담체에서, 예를 들어, 항체 및 선택적인 약제학적 애주번트를 용해하거나, 분산시키거나, 달리 혼합하고, 이에 의해 용액 또는 혼탁액을 형성시킴으로써 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 투여될 본원에 제공된 약제학적 조성물은 또한 습윤제, 에멀젼화제, 가용화제, 및 pH 완충제 등과 같은 비독성 보조 물질을 소량으로 함유할 수 있다.

[0220] 그러한 투여형을 제조하는 방법은 당업자에게 알려져 있거나 자명할 것이다(예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences* (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA; *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed. (2006) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD] 참조).

[0221] 일 구현예에서, 피하, 근내 또는 정맥내 주사로 특징화되는 비경구 투여가 또한 본원에서 고려된다. 주사제는 통상적인 형태로, 액체 용액 또는 혼탁액, 주사 전 액체 중 용액 또는 혼탁액에 적합한 고체 형태로서, 또는 에멀젼으로서 제조될 수 있다. 주사제, 용액 및 에멀젼은 또한 하나 이상의 부형제를 함유한다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 염수, 텍스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 그 밖의 투여 경로는 장내 투여, 뇌내 투여, 비내 투여, 동맥내 투여, 심장내 투여, 골내 주입, 경막내 투여, 및 복막내 투여를 포함할 수 있다.

[0222] 비경구 투여용 제제는 주사용으로 즉시 이용 가능한 멀균 용액, 피하주사용 정제를 포함하여 사용 직전에 용매와의 배합용으로 즉시 이용 가능한 멀균 건성 가용성 제품, 예컨대, 동결건조된 분말, 주사용으로 즉시 이용 가능한 멀균 혼탁액, 사용 직전에 비히클과의 배합용으로 즉시 이용 가능한 멀균 건성 불용성 제품 및 멀균 에멀젼을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다.

[0223] 정맥내로 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 및 증점제 및 가용화제, 예컨대, 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜을 함유하는 용액 및 이들의 혼합물을 포함한다.

- [0224] 비경구 제제에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물제, 등장제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 혼탁제 및 분산제, 에멀젼화제, 금속이온 봉쇄제(sequestering agent) 또는 키페이팅제 및 다른 약제학적으로 허용되는 물질을 포함한다.
- [0225] 약제학적 담체는 또한 수 혼화성 비히클을 위한 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 프로필렌글리콜; 및 pH 조절을 위한 소듐 하이드록사이드, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.
- [0226] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 단백질 치료제를 함유하는 멸균 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입은 효과적인 투여 방식이다. 또 다른 구현예는 요망되는 약리학적 효과를 야기하기 위해 필요에 따라 주사되는 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 단백질 치료제를 함유하는 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 혼탁액이다.
- [0227] 특정의 구현예에서, 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 단백질 치료제는 마이크론화된 형태 또는 다른 적합한 형태로 혼탁될 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클 중 화합물의 가용성을 포함하여 다수의 요인들에 좌우된다.
- [0228] 다른 구현예에서, 약제학적 제형은 용액, 에멀젼 및 다른 혼합물로서 투여를 위해 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이다. 이들은 또한 고체 또는 젤로서 재구성되고 제형화될 수 있다.
- [0229] 동결건조된 분말은, 예를 들어, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 단백질 치료제를 적합한 용매에서 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 동결건조된 분말은 멸균된다. 적합한 용매는 분말 또는 분말로부터 제조된 재구성된 용액의 다른 약리학적 성분의 안정성을 개선하는 부형제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 텍스트로스, 소르비탈, 프룩토스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스 또는 다른 적합한 작용제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 적합한 용매는 또한 완충제, 예컨대, 시트레이트, 소듐 또는 포타슘 포스페이트, 또는, 일 구현예에서, 대략 중성의 pH에서 당업자에게 알려져 있는 다른 그러한 완충제를 함유할 수 있다. 당업자에게 알려져 있는 표준 조건하에서 용액의 후속 멸균 여과, 그리고 이어서 동결건조는 제형화의 예를 제공한다. 일 구현예에서, 생성된 용액은 동결건조를 위해 바이알로 배분될 것이다. 동결건조된 분말은 적절한 조건하에, 예컨대, 실온으로 약 4°C에서 저장될 수 있다.
- [0230] 이러한 동결건조된 분말의 주사용수로의 재구성은 비경구 투여에서 사용하기 위한 제형을 제공한다. 재구성을 위하여, 동결건조된 분말은 멸균수 또는 다른 적합한 담체에 첨가된다.
- [0231] 특정 양태에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 단백질 치료제는 국부 투여 또는 국소 적용을 위해, 예컨대, 젤, 크림, 및 로션의 형태로 피부 및 점막에 대한, 예컨대, 눈에서의 국소 적용을 위해 또는 눈에 대한 적용을 위해 또는 수조내 또는 척수내 적용을 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달을 위해 및 또한 눈 또는 점막에 대한 투여를 위해, 또는 흡입 요법을 위해 고려된다. 단독으로 또는 다른 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 활성 화합물의 비강 용액이 또한 투여될 수 있다.
- [0232] 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 항-CD47 항체, 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙, 및 다른 단백질 치료제는 또한 치료하고자 하는 대상체의 특정 조직, 기관, 또는 다른 신체 부위에 표적화되도록 제형화될 수 있다. 다수의 그러한 표적화 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 모든 그러한 표적화 방법은 본 조성물에서 사용하여 위하여 본원에서 고려된다. 표적화 방법의 비-제한적 예에 대하여, 예를 들어, 미국 특히 제6,316,652호, 제6,274,552호, 제6,271,359호, 제6,253,872호, 제6,139,865호, 제6,131,570호, 제6,120,751호, 제6,071,495호, 제6,060,082호, 제6,048,736호, 제6,039,975호, 제6,004,534호, 제5,985,307호, 제5,972,366호, 제5,900,252호, 제5,840,674호, 제5,759,542호 및 제5,709,874호를 참조하라. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체는 시각 기관, 골수, 위장관, 폐, 뇌, 또는 관절에 표적화된다(또는 달리 투여된다). 특정의 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD47 항체는 혈액-뇌 관문을 지나갈 수 있다.
- [0233] 5. 실시예
- [0234] 이 섹션(즉, 섹션 5)에서 실시예는 제한으로서가 아니라 예시로서 제공된다.
- [0235] 5.1 실시예 1: 시노몰구스 원숭이(*Cynomolgus Monkey*)에서 리툭시맙과 항-CD47 항체의 공동-투여
- [0236] 연구의 목적은 리툭시맙 또는 리툭시맙 및 메토트렉세이트와 공동-투여될 때의 SEQ ID NO: 50, 72, 및 52의 중쇄 가변 영역 CDR 및 SEQ ID NO: 53, 71, 및 55의 경쇄 가변 영역 CDR을 포함하는 인간화 항-CD47 항체(이하에서 "항-CD47 항체")에 대한 면역원성에 대해 모니터링하고, 시노몰구스 원숭이에서 정맥내 투여후 약동학에 대

한 이의 영향을 평가하는 것이었다.

[0237] 이 연구의 파트 1에서, 항-CD47 항체를 20 mg/kg의 용량으로, 세 그룹의 시노몰구스 원숭이(5마리의 동물/그룹, 총 15마리)에게 4회의 정맥내 주사(IV)로 투여하되, 그룹 1에게는 연구 1일째, 8일째, 15일째 및 22일째에 그리고 그룹 2 및 3에게는 연구 15일째, 22일째, 29일째 및 36일째에 투여하였다(투여 1 내지 4). 리툭시맙을 10 mg/kg의 용량으로, 그룹 2 및 그룹 3 동물에게 연구 1일째, 8일째, 15일째 및 22일째에 4회의 정맥내 주사로 투여하였다. 메토트렉세이트를 0.4 mg/kg의 용량으로 연구 15일째, 16일째 및 18일째에 그룹 3 동물에게 3회의 피하 주사로 투여하였다.

[0238] 이 연구의 파트 2에서, 항-CD47 항체를 20 mg/kg의 용량으로 연구 78일째에 그룹 1 및 그룹 3 동물에게 단일 정맥내 주사로 투여하였다(투여 5). 메토트렉세이트를 0.4 mg/kg의 용량으로 연구 71일째, 72일째, 74일째, 78일째, 79일째, 81일째, 88일째, 95일째, 102일째 및 109일째에 그룹 3 동물에게 다중 피하 주사로 투여하였다.

[0239] 항-CD47 항체의 PK에 대한 공동-투여된 약물의 효과를 이해하기 위해, 시노몰구스 원숭이에서 항-CD47 항체의 첫 번째, 네 번째 및 다섯 번째 투여 후 농도 데이터를 약동학(PK) 평가에 이용하였다. 연구 내내 매주 혈청 중 항-약물 항체(ADA) 역가(여기서, "약물"은 항-CD47 항체임)에 대하여 시험함으로써 항-CD47 항체의 면역원성을 평가하였다. 연구 동안 내내 매주 B 세포 수를 추적하였다.

[0240] 단독의 항-CD47 항체가 투여된 모든 동물들(그룹 1)은 투여 4 전에 ADA 양성으로 변했다. 그룹 1의 다섯 마리의 동물의 경우, 항-CD47 항체 혈청 농도의 측정으로서, 투여 4 후 0(제로) 시간 내지 168 시간의 혈청 농도-시간 곡선 아래의 항-CD47 항체 면적은(AUC₀₋₁₆₈) 투여 1 후의 AUC₀₋₁₆₈의 3% 내지 37%였다.

[0241] 혈청-전환 후 AUC에서 이러한 감소는 유리 항-CD47 항체에 대한 노출에서 ADA-매개된 감소에 기인하였다. 이러한 동물들에서 CD20+ B 세포 수는 정상 범위 내에 있었다. 리툭시맙을 수용한 모든 동물들(그룹 2 및 3)에 대한 말초 CD20+ B 세포 수는 급격히 감소되고, 리툭시맙의 첫 번째 투여를 받은 지 24시간 이내에 100개 미만의 세포/μl였다. B 세포 수는 그룹 2 및 3에서 10마리의 동물 중 8마리에서 첫 번째 리툭시맙 투여 후 대략 15일째에 회복하기 시작했다. 모든 동물들이 혈청 리툭시맙 농도에서 상응하는 감소와 함께 15일째까지 검출 가능한 항-리툭시맙 항체를 가졌기 때문에, B 세포의 이러한 회복은 항-리툭시맙 항체에 기인한다. B 세포 수에서 회복을 나타낸 8마리의 동물들은 36일째까지 항-약물-항체(ADA)의 존재에 대하여 양성으로 변했고, 이때 역가의 변화는 5 내지 625이고, 8마리의 동물 모두에서 노출의 감소 수준의 변화는 투여 1 후의 AUC₀₋₁₆₈의 2% 내지 53%의 범위였다.

[0242] 상당한 리툭시맙 농도가 유지된 동물 11 및 15에서, 네 번째 투여의 항-CD47 항체가 이러한 동물들에게 투여되었을 때에 말초 CD20+ B 세포 수는 36일째까지 여전히 무시할 만한 수준이었다. 유효 B 세포 고갈의 맥락에서 항-CD47 항체를 모두 4회 투여받은 이러한 두 마리의 동물들은 각각 71일째 및 연구 종료까지 연장된 시간 동안 계속 ADA 음성이었다. 투여 4 후 항-CD47 항체 농도는 투여 1 후에 관찰된 농도와 유사했고, 각각 동물 11 및 15에서 4 주 후 AUC₀₋₁₆₈은 평균 1주 후 AUC의 115% 및 83%였다.

[0243] 이어서, 단독의 항-CD47 항체(그룹 1) 또는 세 작용제를 모두의 조합(그룹 3)으로 처리된 원숭이를 12주 후(78 일째)에 항-CD47 항체로 재도전시켰다. ADA 발생이 유효 B 세포 고갈로 완화된 두 마리의 동물 11 및 15에서, 12주 후의 PK 프로파일은 항-CD47 항체의 투여 1 후의 PK 프로파일과 비슷하고, 12주 후의 AUC₀₋₁₆₈은 첫 번째 투여 후 평균 AUC₀₋₁₆₈의 127% 및 120%였고, 이에 따라 이러한 동물들은 노출에서 ADA-매개된 손실이 없었던 것으로 확인되었다. 추가로, 혈청 항-약물 항체 수준은 이러한 두 마리의 동물에서 낮은 수준으로 유지되었고, 마지막 투여 후 3주 동안 검출 가능한 약물이 존재했다.

[0244] ADA 양성 동물에서 항-CD47 항체 농도는 마지막 투여 후 4일이 지나서는 정량 한계치보다 낮았다. 이를 데이터는, 리툭시맙으로의 B 세포 고갈이 항-CD47 항체에 대한 면역 반응을 감소시키고, 지속된 기간에 걸쳐 약물에 대한 노출을 증가시킨다는 것을 시사한다. 추가로, 항-CD47 항체에 더하여 리툭시맙 또는 항-CD47 항체 이에 더하여 리툭시맙 이에 더하여 메토트렉세이트-처리된 원숭이에는 독성이 없는 것으로 관찰되었다.

5.2 실시예 2: 리툭시맙과 조합된 항-CD47 항체의 임상 연구

[0246] 진행성, 난치성 고형암 및 혈액암인 대상체에서 정맥내(IV) 주입으로 투여된 항-CD47 항체의 개방형-표지의 1상 용량 점증 및 확장 연구가 본원에 기재된다. 연구는 두 파트로 구성된다. 파트 A는 항-CD47 항체의 점증 용량을 이용한 용량 점증 상이고, 파트 B는 CD20-양성 비-호지킨 림프종(NHL)이 있는 대상체에서 리툭시맙과 조합된 항-

-CD47 항체가 투여된 용량 점증 및 확장 상이다. 확장은, 파트 A로부터의 안전성, PK, 및 약동학 데이터에 대한 검토를 기초로 하여, 용량 점증 상에서 확립된 최대 허용 용량(maximum tolerated dose: MTD) 및/또는 하한 용량, 또는 대체 허용 가능한 투약 스케줄에서 일어날 수 있다. 변형된 3 + 3 용량 점증 설계를 항-CD47 항체의 초기 독성을 확인하는 데 사용하였다. 3명 내지 6명의 평가 가능한 대상체의 코호트를 정해진 투약 스케줄에서 항-CD47 항체로 처리하고, 한 명의 대상체에서 용량 제한 독성(dose limiting toxicity: DLT)의 경우에, 코호트를 6명의 평가 가능한 대상체의 전체 코호트로 확장하였다. 주어진 용량 코호트에서, 추가 안전성 정보를 입수하고 DLT 평가를 위해 충분한 수의 평가 가능한 환자를 보장하기 위하여, 최초의 3명의 대상체가 사이클 1을 완료하기 전에 대상체 4번 내지 6번이 등록될 수 있다. 주어진 용량 점증 코호트에는 하루에 한 명보다 많은 대상체는 등록되지 않았다.

[0247] 용량은 주 1회(QW)로 0.3 mg/kg IV 및 2주마다 1회(Q2W)로 1, 2, 4, 8, 15, 및 20 mg/kg IV를 포함하였다. 용량 점증 동안, 하한 용량 코호트, 중간 용량 코호트, 대체 투약 간격을 평가하거나 MTD를 표명하는 판단은 이전 용량 코호트에 대한 임상 및 실험실 안전성 데이터의 검토를 기초로 하여 결정하였다. 모든 치료제를 28-일 사이클로 투여하고, 항-CD47 항체를 D1 및 D15에 투여하였다. 첫 번째 용량을 임의의 코호트에서 투여한 후, 다음 더 높은 프로토콜-규정 용량 코호트가 시작될 수 있기 전 적어도 28일 동안(사이클 1, DLT 윈도우) 대상체를 관찰하였다.

[0248] 코호트 1에 대한 출발 용량은 사이클 1의 1일째에 0.3 mg/kg, 그리고 이어서 이후에 1 mg/kg QW였다.

[0249] 파트 B의 경우, 이전에 리툭시맙을 수용한 재발성 또는 난치성 CD20-양성 비-호지킨 림프종이 있는 대상체에서, 주 1회 375 mg/m^2 의 리툭시맙 투여를 항-CD47 항체 투여 2주 전에 시작하였다. 리툭시맙의 투여는 사이클 1 전에 및 그 동안에 주 4회 투여였고(D-15, D-8, D-1, D8), 사이클 2 내지 6 동안 사이클마다 1회였고(D8에), 반응하는 경우, 그 이후에는 12회 이하의 사이클 동안 두 달마다였다(사이클 8, 10, 및 12). 일련의 B 세포 수 및 PK를 평가하였다. 또한, PK, PD, 및 ADA 평가를 파트 A에 대하여 수행된 것과 같이 수행하였다.

[0250] 포함 기준:

[0251] 1. 파트 A에는 진행성, 재발성 또는 난치성 고형 종양, 다발성 골수종(MM) 또는 비-호지킨 림프종(NHL)이 있는 18세 이상의 남성 및 여성.

[0252] 파트 B에는 오로지 재발성 또는 난치성 CD20-양성 NHL 대상체만.

[0253] 2. 고형 종양 및 NHL이 있는 대상체에서 적어도 하나의 측정 가능한 질환 부위.

[0254] 3. 0 또는 1의 미동부 협력 종양학 그룹 기능 상태(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status: ECOG PS).

[0255] 4. 대상체는 특정 실험실 기준에 의해 평가하는 경우 충분한 조혈, 간, 신장 및 응고 기능을 가져야 함.

[0256] 5. 여성 및 남성은 피임법에 동의하고, 연구 내내 및 항-CD47 항체의 마지막 투여 후 8주 이하 동안 피임해야 함. 파트 B에 참여하는 경우, 가임기의 여성은 리툭시맙으로의 치료 후 12 개월 동안 효과적인 피임 방법을 계속 이용해야 함.

[0257] 배제 기준:

[0258] 1. 고등급 림프종(버켓(Burkitt) 또는 림프아구성(lymphoblastic)), 형질 세포성 백혈병.

[0259] 2. 광범위한 종양 부담이 있는 고등급 급성 증식성 고형 종양(예를 들어, 소세포 폐암, 생식 세포 종양, 신경아세포종).

[0260] 3. 증후성 중추 신경계 관련.

[0261] 4. 심장 기능 손상 또는 임상적으로 유의한 심장 질환.

[0262] 5. 적혈구(RBC) 수혈 이력(항-CD47 항체를 시작하기 3개월 미만 전).

[0263] 6. 자가 줄기 세포 이식 이력(항-CD47 항체를 시작하기 3개월 이하 전).

[0264] 7. 표준 또는 경감 강도 컨디셔닝으로 동종이형 줄기 세포 이식 이력(항-CD47 항체를 시작하기 6개월 이하 전).

[0265] 8. 전신 암-관련 치료 또는 조사 양식 이력(항-CD47 항체를 시작하기 5 반감기 이하 또는 4주 전 중 더 짧은 쪽

에서).

[0266] 9. 대수술(항-CD47 항체를 시작하기 2주 이하 전).

[0267] 10. 임산부 또는 수유 여성.

[0268] 11. HIV 감염 발견.

[0269] 12. 만성 간염 B형 또는 C형(HBV/HCV) 감염 발견.

[0270] 13. 항-응고제의 만성 치료학적 투여로 진행 중인 치료.

[0271] 14. 자가면역 용혈성 빈혈 또는 자가면역 혈소판감소증의 병력.

[0272] 15. 적극적이고 지속적인 전신 치료가 필요한 동시발생 이차 암의 병력.

[0273] 본원에 인용된 모든 참고문헌(예를 들어, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)은, 각각의 개별적인 참고문헌(예를 들어, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)이 모든 목적상 이의 전체가 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 지시된 경우와 동일한 정도로, 모든 목적상 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0274] 다른 구현예들은 하기 청구범위 내에 있다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> CELGENE CORPORATION

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR REDUCTION OF IMMUNOGENICITY

<130> 14247-165-228

<140> PCT/US18/24316

<141> 2018-03-26

<150> 62/477,257

<151> 2017-03-27

<160> 91

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 230

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> human IgG1 isotype constant region

<400> 1

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 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 100 105 110
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 115 120 125

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 130 135 140

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 145 150 155 160

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 165 170 175

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 180 185 190

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 195 200 205

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 210 215 220

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 2

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> human IgG2 isotype constant region

<400> 2

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	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro
145		150			155				160						
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
165		170			175										
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
180		185			190										
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ser	Val
195		200			205										
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
210		215			220										
Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
225		230			235					240					
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
245		250			255										

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

260 265 270

Ser Pro Gly Lys

275

<210> 3

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> human IgG3 isotype constant region

<400> 3

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

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

85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro

100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg

115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys

130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

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

290 295 300

<210> 4

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> human IgG4 isotype constant region

<400> 4

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 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile			
100	105	110	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
115	120	125	
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
130	135	140	
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
145	150	155	160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
165	170	175	
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val			
180	185	190	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
195	200	205	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
210	215	220	
Leu Gly Lys			
225			
<210> 5			
<211> 118			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic polypeptide			
<400> 5			
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Tyr Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile			

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val

115

<210> 6

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 6

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 8

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

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

85	90	95
Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Thr Val Thr Val		

115

<210> 9

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 9

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

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

85	90	95
Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln		

100	105	110
Gly Thr Thr Val Thr Val		
115		
<210> 10		
<211> 118		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 10		
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr		
20	25	30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Asp Pro Asp Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Thr Val Thr Val		
115		
<210> 11		
<211> 118		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 11		
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser		
1	5	10
15		

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 12

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 12

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Asp Tyr Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 13

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 13

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Asp Ser Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 14

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 14

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 15

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 15

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 16

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 17

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 18

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

85 90 95
 Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val

115
 <210> 19
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 19

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

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

85 90 95
 Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val
 115
 <210> 20
 <211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 21

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 22

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 23

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 24

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 25

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 27

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 27

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

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 28

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 28

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 29

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 30

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 30

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

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

85 90 95
 Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val
 115
 <210> 31

<211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 31

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

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys

100 105

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 32

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Arg Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ile Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 33

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

1 5 10 15

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

<210> 34

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 34

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 Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 35

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 36

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 Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 37

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 37

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 Asp Ile His Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 38

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

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile His Arg Tyr

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

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

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

Tyr Arg Ala Asn Arg 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 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

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

Thr Gly Phe Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

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

<210> 39

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 39

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

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

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

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile

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

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 40

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Gly Ile His Arg Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 41

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ile Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 42

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 43

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Gly Ile His Arg Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ile Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 44

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Gly Ile His Arg Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 45

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 46

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

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

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

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

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

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

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

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 47

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Gly Ile His Arg Tyr

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

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

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 48

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> human CD47 (Accession No. Q08722.1)

<400> 48

Met Trp Pro Leu Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ser Ala Cys Cys Gly

1 5 10 15

Ser Ala Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe

20 25 30

Cys Asn Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala

35 40 45

Gln Asn Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp

50 55 60

Ile Tyr Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Val Pro Thr Asp

65 70 75 80

Phe Ser Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala

85 90 95

Ser Leu Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Lys Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu

130 135 140

Ile Val Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe

145 150 155 160

Gly Ile Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr

165	170	175
Ile Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val		
180	185	190
Gly Ala Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr		
195	200	205
Gly Leu Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His		
210	215	220

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

Met Lys Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys			
290	295	300	
Ala Val Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met			
305	310	315	320
Asn Asp Glu			

<210> 49
<211> 305
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><223> human CD47
<400> 49

Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe Cys Asn			
1	5	10	15

Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala Gln Asn		
20	25	30
Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp Ile Tyr		

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala Ser Leu

65 70 75 80

Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr Thr Cys

85 90 95

Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu Leu Lys

100 105 110

Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu Ile Val

115 120 125

Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe Gly Ile

130 135 140

Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr Ile Ala

145 150 155 160

Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val Gly Ala

165 170 175

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

180 185 190

Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His Tyr Tyr

195 200 205

Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala Ile Leu

210 215 220

Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu Ser Leu

225 230 235 240

Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile Ser Gly

245 250 255

Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr Met Lys

260 265 270

Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys Ala Val

275 280 285

Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met Asn Asp

290 295 300

Glu

305

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 50

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 51

Trp Ile Asp Pro Asp Asn Gly Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 52

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 52

Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 53

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Arg Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 54

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 55

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 56

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<

400> 56

Lys Gly Arg Asp

1

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 57

Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 58

Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 59

Gly Tyr Asn Phe Thr Tyr Tyr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 60

Gly Tyr Thr Ile Thr Tyr Tyr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 61

Gly Tyr Thr Phe Lys Tyr Tyr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 62

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Leu His

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

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 63

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Leu His

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

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 64

Gly Phe Thr Ile Thr Asp Tyr Tyr Leu His

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

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 65

Gly Tyr Thr Phe Lys Asp Tyr Tyr Leu His

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

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 66

Gly Phe Thr Phe Lys Asp Tyr Tyr Leu His

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

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic polypeptide

<400> 67

Arg Ala Ser Gln Asp Ile His Arg Tyr Leu Ala

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

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 68

Arg Ala Arg Gln Gly Ile His Arg Tyr Leu Ser

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

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 69

Arg Ala Asn Arg Leu Gln Ser

1	5
---	---

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 70

Arg Ala Asn Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 71

Arg Ala Asn Arg Leu Val Ser

1 5

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 72

Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 73

Trp Ile Asp Pro Asp Tyr Gly Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 74

Trp Ile Asp Pro Asp Ser Gly Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 75

Trp Ile Asp Pro Asp Asn Ala Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 76

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 76

Trp Ile Asp Pro Asp Asn Thr Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 77

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 77

Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 78

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 78

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

1 5 10 15

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

Phe Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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> 79			
<211> 448			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic polypeptide			

<400> 79

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

1 5 10 15

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

Phe Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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 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 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 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 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> 80
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 80

Met Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly
 1 5 10 15
 Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
 20 25 30
 Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp
 35 40 45
 Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys
 50 55 60
 Phe Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala
 65 70 75 80
 Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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 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 Glu Tyr		
305	310	315
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
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> 81		
<211> 451		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 81		

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

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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> 82

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 82

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

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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 Glu Glu Met 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> 83

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 83

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

1 5 10 15

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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> 84

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 84

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

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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 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 Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
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 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> 85		

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 85

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

1 5 10 15

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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 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 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 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> 86
 <211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 86

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

1 5 10 15

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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 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 Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
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 Glu Tyr		
305	310	315
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
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> 87		
<211> 448		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 87

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

1 5 10 15

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Asn Ala Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Met Asp Tyr 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 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 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> 88

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 88

Met Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val

1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Arg

20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu 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> 89

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be Met or none

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be an amino acid with hydrophobic side chains such as Met or Val

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Thr or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa = Ser or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be aliphatic side chains such as Ala or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa = Phe or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> Xaa = Asp or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (71)..(71)

<223> Xaa can be an amino acid with hydrophobic side chains such as Ile or Met

<220><221> misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> Xaa = Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa = Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa = Met or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (85)..(85)

<223> Xaa = Ser or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> Xaa can be a negatively charged amino acid

such as Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (94)..(94)

<223> Xaa can be an amino acid with hydrophobic side

chains such as Met or Val

<400> 89

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

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

Xaa Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

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

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

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

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

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

Xaa Gln Xaa Arg Val Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Ala

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

Tyr Met Glu Leu Xaa Ser Leu Arg Ser Xaa Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 90

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 90

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

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

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

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

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

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

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 91

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 91

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

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

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Trp Ile Asp Pro Asp Gln Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

115